



# Industria y Comercio

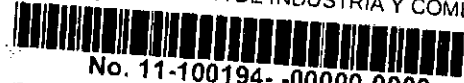
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT  
SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100194-00000-0000

Fecha: 2011-08-08 16:12:04

Tra. 11 PATENTE IYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 289

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 269

## PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-100194

54. TÍTULO Derivadas Fosforamido de Compuestos de Nucleosidas de  
Guanosina para Tratamiento de Infecciones Virales.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE University College of Cardiff Consultants Limited  
Inhibilix, Inc.

DOMICILIO Gran Bretaña  
Estados Unidos

74. APODERADO Jesus F. Jénder Bermúdez

22. BOGOTÁ, D.C., Agosto 8 de 2011

(FORMA P-10)

Pub. ( ), Dirección Inve  
09-08-2011

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100194-00000-0000

Fecha: 2011-08-08 16:12:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

### SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

|                          |                                |                               |                               |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 2<br>SOLICITANTE<br>(71) | Nombre: Ver Anexo Solicitantes | IDENTIFICACIÓN                |                               |
|                          | Dirección:                     | C.C. <input type="checkbox"/> | NIT <input type="checkbox"/>  |
|                          | Domicilio:                     | C.E. <input type="checkbox"/> | OTRO <input type="checkbox"/> |
|                          | Lugar de Constitución:         | Cual _____                    |                               |
|                          | Teléfono: _____ Fax: _____     | Número _____                  |                               |
|                          | e-mail: _____                  |                               |                               |

|                                   |                                                                                    |                                          |                               |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| 3<br>REPRESENTANTE<br>O APODERADO | Nombre: JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ                                                   | IDENTIFICACIÓN                           |                               |
|                                   | Dirección: Calle 83 A 23 - 90                                                      | C.C. <input checked="" type="checkbox"/> | NIT <input type="checkbox"/>  |
|                                   | Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14                                                 | C.E. <input type="checkbox"/>            | OTRO <input type="checkbox"/> |
|                                   | e-mail: <a href="mailto:jesusmendez@wolfmendez.com">jesusmendez@wolfmendez.com</a> | Cual _____                               |                               |
|                                   |                                                                                    | Número 13,491,525 T.P. 99,678            |                               |

|                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| 4<br>INVENTOR (ES)<br>(72) | Nombre: Ver Anexo Inventores |
|                            | Dirección:                   |
|                            | Nacionalidad o Domicilio     |

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| 5                             | PCT (86)          |
| Solicitud Internacional No.   | PCT/US2010/020632 |
| Fecha:                        | 11.01.2010        |
| Publicación Internacional No. | WO/2010/081082    |
| Fecha:                        | 15.07.2010        |

|   |             |                                                                                                           |
|---|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | Título (54) | DERIVADOS FOSFORAMIDATO DE COMPUESTOS DE NUCLEÓSIDOS DE GUANOSINA PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES |
|---|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |                                  |  |
|---|----------------------------------|--|
| 7 | Clasificación Internacional (51) |  |
|---|----------------------------------|--|

|                                        |                             |                     |            |                          |
|----------------------------------------|-----------------------------|---------------------|------------|--------------------------|
| 8                                      | Prioridad                   | (33) País de Origen | (34) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|                                        |                             | US                  | 09.01.2009 | 61/143,527               |
|                                        |                             |                     |            |                          |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |                     |            |                          |

|   |                         |                |
|---|-------------------------|----------------|
| 9 | Comprobante de pago No. | Fecha 08.08.11 |
|---|-------------------------|----------------|

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.

NOMBRE: JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

FIRMA:

C.C. 13.491.525

TP. 99,678

000003



WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

Home> IP Services> Patents> Patent Search  
 This page is being phased out of production, but will remain available during the transition to our new system.  
 Please try the new [PATENTSCOPE® International and National Collections search page](#) (English only).



Search result: 1 of 1

(WO/2010/081082) PHOSPHORAMIDATE DERIVATIVES OF GUANOSINE NUCLEOSIDE COMPOUNDS FOR TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

Biblio. Data | Description | Claims | National Phase | Notices | Documents

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

**Pub. No.:** WO/2010/081082 **International Application No.:** PCT/US2010/020632  
**Publication Date:** 15.07.2010 **International Filing Date:** 11.01.2010

**IPC:** C07H 19/04 (2006.01), A61K 31/7052 (2006.01), A61P 31/12 (2006.01)

**Applicants:** UNIVERSITY COLLEGE OF CARDIFF CONSULTANTS LIMITED; P.O. Box 49730-36 Newport RoadCardiff CF24 0DE (GB) (All Except US).  
 INHIBITEX, INC.; 9005 Westside Parkway Alpharetta, GA 30004 (US) (All Except US).  
 CHAMBERLAIN, Stanley [US/US]; (US) (US Only).  
 HUTCHINS, Jeff [US/US]; (US) (US Only).  
 MADELA, Karolina [GB/GB]; (GB) (US Only).  
 MCGUIGAN, Christopher [GB/GB]; (GB) (US Only).  
 VERNACHIO, John [US/US]; (US) (US Only).  
 ALJARAH, Mohamed [GB/GB]; (GB) (US Only).  
 GILLES, Arnaud [GB/GB]; (GB) (US Only).

**Inventors:** CHAMBERLAIN, Stanley; (US).  
 HUTCHINS, Jeff; (US).  
 MADELA, Karolina; (GB).  
 MCGUIGAN, Christopher; (GB).  
 VERNACHIO, John; (US).  
 ALJARAH, Mohamed; (GB).  
 GILLES, Arnaud; (GB).

**Agent:** SCHULMAN, B., Aaron; Stites & Harbison PLLC1199 North Fairfax StreetSuite 900Alexandria, VA 22314 (US) .

**Priority Data:** 61/185,426 09.06.2009 US  
 61/143,527 09.01.2009 US

**Title:** PHOSPHORAMIDATE DERIVATIVES OF GUANOSINE NUCLEOSIDE COMPOUNDS FOR TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

**Abstract:** Phosphoramidate compounds derived from guanine bases having enhanced therapeutic potency are provided, and these compounds in particular have enhanced potency with respect to treatment of viral infections, such as hepatitis C virus. Pharmaceutical compositions, methods of preparing the compounds, and methods of using the compounds and compositions to treat viral infections are also provided.

**Designated States:** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.  
 African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)  
 Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  
 European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR)  
 African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publication Language:** English (EN)  
**Filing Language:** English (EN)

## **DERIVADOS FOSFORAMIDATO DE COMPUESTOS DE NUCLEÓSIDOS DE GUANOSINA PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES**

### **[0001] REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0002] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos Ser N° 61/185.426, presentada el 06 de junio de 2009, y la solicitud provisional de los Estados Unidos Ser. No. 61/143.527 presentada el 09 de enero de 2009, ambas incorporadas en la presente por referencia.

### **[0003] CAMPO DE LA INVENCION**

[0004] La presente solicitud se refiere a los novedosos fosforamidatos nucleósidos y su uso como agentes para el tratamiento de enfermedades virales. Dichos compuestos son inhibidores de la replicación viral ARN dependiente de ARN y, específicamente, inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC. Como inhibidores de la replicación del VHC, dichos compuestos son útiles para el tratamiento de la infección por hepatitis C en los mamíferos.

### **[0005] ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0006] El VHC es un miembro de la familia Flaviviridae del ARN de los virus que afectan a los animales y los seres humanos. El genoma es una cadena única de 9,6 kilobases de ARN, y consiste en un marco de lectura abierto que codifica para una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos flanqueado por regiones no traducidas en ambos extremos 5' y 3' (5'-y 3'-UTR). La poliproteína sirve como el precursor de al menos 10 proteínas separadas virales esenciales para la replicación y el ensamblaje de las partículas virales descendientes.

[0007] El virus de la Hepatitis C (VHC) es un importante problema de salud que lleva a la enfermedad crónica del hígado, como cirrosis y carcinoma hepatocelular, en un número considerable de personas infectadas, que se estima entre 2 y 15% de la población mundial. Se estima que hay 4,5 millones de personas infectadas en los Estados Unidos solamente, de acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, existen más de 200 millones de personas infectadas en todo el mundo, y al menos de 3 a 4 millones de personas se infectan cada año. Una vez infectado, el 20% de las personas eliminan el virus, pero La porción puede albergar el VHC para La porción de sus vidas.

[0008] De diez a veinte por ciento de las personas infectadas crónicamente con el tiempo desarrollan cirrosis que destruye el hígado o cáncer. La enfermedad viral se transmite por vía parenteral por sangre contaminada y productos de la sangre, agujas contaminadas, o sexualmente, y verticalmente de madres infectadas o madres

embarazadas a sus hijos.

[0009] En la actualidad, el tratamiento estándar para la VHC crónica es el interferón alfa (IFN-alfa) en combinación con ribavirina, lo cual requiere por lo menos seis (6) meses de tratamiento. Sin embargo, el tratamiento del VHC con interferón se ha asociado frecuentemente con efectos secundarios adversos tales como fatiga, fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, alopecia leve, efectos psiquiátricos y trastornos asociados, fenómenos autoinmunes y trastornos asociados y la disfunción tiroidea.

[0010] La ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), mejora la eficacia de IFN-alfa en el tratamiento del VHC. A pesar de la introducción de la ribavirina, más del 50% de los pacientes no eliminan el virus con el tratamiento estándar actual de interferón alfa y ribavirina. Por ahora, el tratamiento estándar de la hepatitis C crónica se ha cambiado a la combinación de pegilado IFN-alfa más ribavirina. Sin embargo, una cantidad de pacientes aún tienen importantes efectos secundarios, principalmente relacionados a la ribavirina.

[0011] La ribavirina provoca hemólisis significativa en el 10-20% de los pacientes tratados con dosis actualmente recomendadas, y el medicamento es teratogénico y embriotóxico. A pesar de las recientes mejoras, una fracción importante de los pacientes no responden con una reducción sostenida de la carga viral y existe una clara necesidad de un tratamiento más eficaz antiviral de la infección por el VHC.

[0012] Una serie de otros enfoques se están buscando para combatir el virus. Se incluyen, por ejemplo, la aplicación de los oligonucleótidos antisentido o ribozimas para inhibir la replicación del VHC. Asimismo, los compuestos de bajo peso molecular que inhiben directamente las proteínas del VHC e interfieren con la replicación viral se consideran como estrategias atractivas para el control de la infección por VHC. Entre los objetivos virales, la NS3/4A proteasa / helicasa y la NS5B ARN dependiente de la ARN polimerasa se consideran los objetivos virales más prometedores para los nuevos medicamentos.

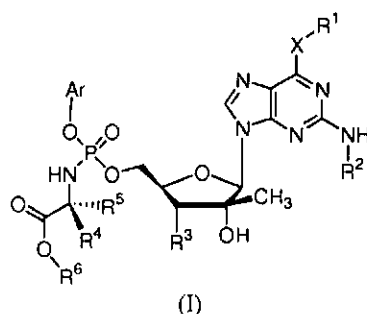
[0013] Un número de patentes divulga y reclama las invenciones relacionadas con los inhibidores de CV NS5B. Por ejemplo, WO 2006/046039, y WO 2006/046030 y WO 2006/029912, incorporadas por referencia en la presente, se refieren a compuestos de indol tetracíclicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o prevención de la infección por el virus de la hepatitis C. WO 2005/080399, incorporado por referencia en la presente, se refiere a compuestos heterotetracíclicos fusionados, sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso en la ayuda para poner remedio a la infección por hepatitis C como potentes inhibidores de la polimerasa (VHC). WO 2003007945, incorporada por referencia en la presente, se refiere a los inhibidores de NS5B del VHC. Además, WO 2003010140, incorporado por referencia en la presente, se refiere a inhibidores específicos de la ARN polimerasas dependientes de ARN, en particular polimerasas virales dentro de la familia Flaviviridae, en particular, a la

polimerasa del VHC. WO 200204425, incorporadas por referencia en la presente, se refiere a inhibidores específicos del ARN dependiente de ARN polimerasa, en particular polimerasas virales dentro de la familia Flaviviridae, y más particularmente la NS5B polimerasa del VHC. WO 200147883, incorporada por referencia en la presente, se refiere al compuesto específico fusionado de anillos o semejantes o sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Estos compuestos y sales presentan una actividad anti-VHC (virus hepatitis C) en virtud de su actividad inhibidora contra la polimerasa del VHC, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos o de prevención de la hepatitis C.

[0014] Sin embargo, teniendo en cuenta el nivel de epidemia del VHC en todo el mundo y otros miembros de la familia Flaviviridae de los virus y, además, en vista de las opciones limitadas de tratamiento, hay una gran necesidad de nuevos medicamentos eficaces para tratar las infecciones causadas por estos virus.

#### [0015] RESUMEN DEL INVENCION

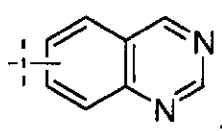
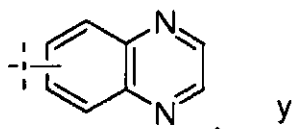
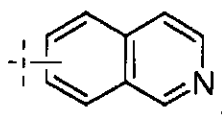
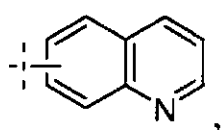
[0016] Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles para el tratamiento de infecciones virales en los mamíferos mediados, al menos en parte, por un virus de la familia de los virus Flaviviridae. De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que tiene la estructura:



[0017] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



cualquiera de los cuales están  
opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido  
con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido  
por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0018] De acuerdo con otras realizaciones, la presente invención se extiende a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente. El portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente puede ser agua estéril pura, buffer de fosfato salino o una solución acuosa de glucosa. Además, los compuestos como se refleja en la fórmula I incluyen polimorfos de ellos.

[0019] También se proporcionan métodos para el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediado al menos en parte por un virus de la familia Flaviviridae en donde un método instantáneo comprende administrarle a un mamífero que ha sido diagnosticado con dicha infección viral, una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula I.

[0020] También se proporcionan métodos para el tratamiento de una infección viral en un paciente humano o animal que está mediado en parte por un virus de la familia Flaviviridae en donde un método instantáneo comprende administrar a un paciente humano o animal que lo necesite una cantidad efectiva de un producto farmacéutico cuya composición comprende compuestos de la fórmula I.

[0021] En una realización, el virus es hepatitis C (o VHC). Los presentes métodos se extienden además al tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el virus de la hepatitis C. Tales agentes activos contra el virus de la hepatitis C pueden incluir el interferón-alfa o interferón pegilado alfa solo o en combinación con ribavirina o levovirina.

[0022] Se proporcionan compuestos adicionales de acuerdo con la invención como se establece a continuación, y se contempla que estos compuestos adicionales también serán útiles en los métodos de tratamiento de una infección de la familia Flavivirus, incluidas las infecciones causadas por el VHC. Los métodos, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones, como los mencionados en la presente para la fórmula I también están contemplados en relación con los compuestos adicionales como se establece en la presente.

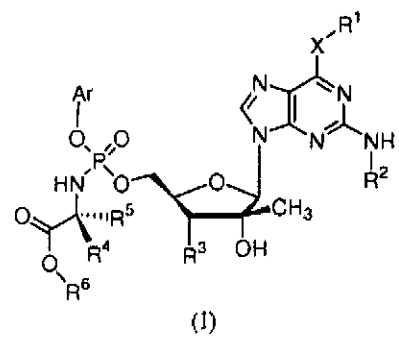
#### [0023] DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0024] La presente invención se refiere a los compuestos químicos, su preparación y su uso en el tratamiento de infecciones virales, en especial en los mamíferos. En particular, aunque no exclusivamente, la presente invención se refiere a compuestos químicos útiles como agentes anti-virus de hepatitis C (VHC).

[0025] Específicamente, la presente invención describe ciertos fosforamidatos nucleósidos de arilo, su síntesis y su uso como precursores de los inhibidores de ARN polimerasa viral dependiente de ARN, particularmente su uso como precursores de los inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) NS5-B polimerasa, como precursores de los inhibidores de la replicación del VHC, y para el tratamiento de la infección por hepatitis C.

[0026] Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos químicos útiles para el tratamiento de infecciones virales en los mamíferos, específicamente para el tratamiento de la infección por hepatitis C en los mamíferos.

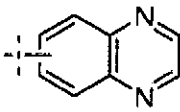
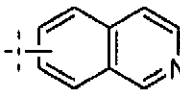
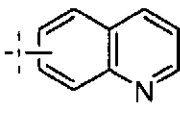
[0027] De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



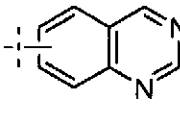
[0028] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



y



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido

con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquilitio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C1-C6alquilo,

C1-C6alcoxi, y

halo,

indanilo y

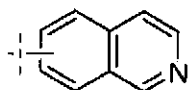
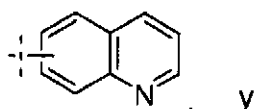
heterocicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0029] Según la segunda realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) arriba mencionada

en la que Ar se selecciona de

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C1-C6alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

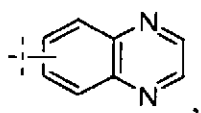
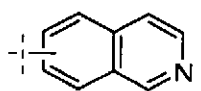
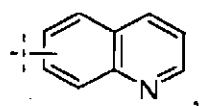
[0030] De acuerdo con una tercera realización de la presente invención, se proporciona

un compuesto de fórmula (I)

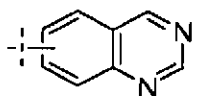
[0031] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



y



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo-;

X es O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

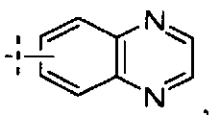
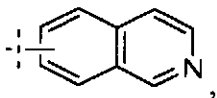
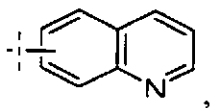
[0032] De acuerdo con una cuarta realización de la presente invención, se proporciona

un compuesto de fórmula (I)

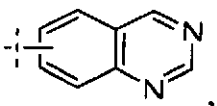
[0033] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



y



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

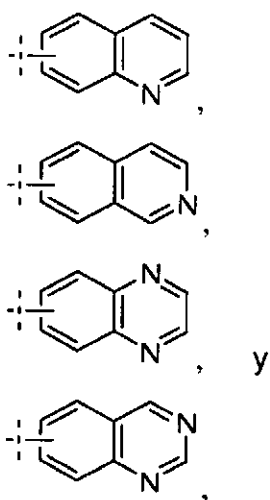
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0034] De acuerdo con una quinta realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

[0035] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alkil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

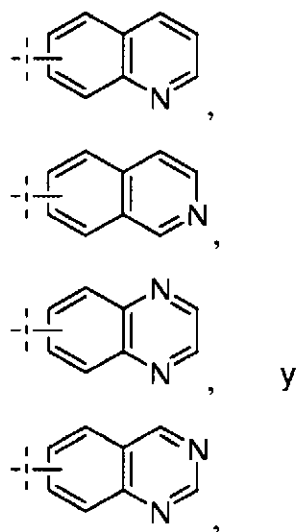
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0036] Según sexta realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

[0037] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,
- di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;
- bencilo,
- bencilo sustituido, y
- aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con
- halo,
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> se selecciona de

- hidrógeno,
- fenilo,
- arilo, y
- arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por
- halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> es OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

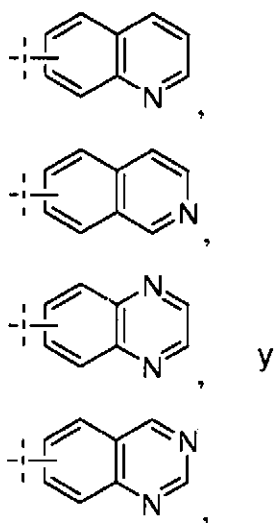
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0038] De acuerdo con la séptima realización de sesiones de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

[0039] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

$C_1-C_6$  alquilo,

$C_1-C_6$  alcoxi,

di ( $C_1-C_6$ ) aminoalquilo o

$C_1-C_6$  alquilcarboxi ( $C_1-C_6$ )alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

$R^1$  se selecciona de

$C_1-C_6$ alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril ( $C_0-C_6$ )alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

$C_1-C_6$  alcoxi, y

$C_1-C_6$  alquil;

$R^2$  se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo ( $C_0-C_6$ ) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona de H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

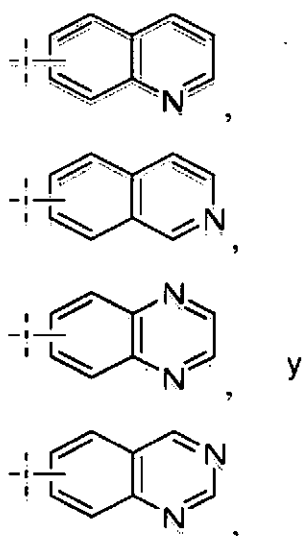
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0040] De acuerdo con la octava realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

[0041] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona de H y OH:

R<sup>4</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilo-alquil-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

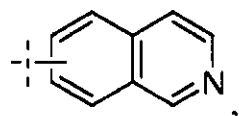
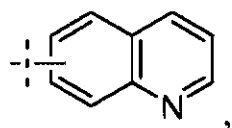
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

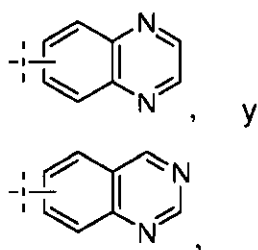
[0042] De acuerdo con la novena realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

[0043] en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,





cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

$C_1$ - $C_6$  alquilo,

$C_1$ - $C_6$  alcoxi,

di ( $C_1$ - $C_6$ ) aminoalquilo o

$C_1$ - $C_6$  alquilcarboxi ( $C_1$ - $C_6$ )alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

$R^1$  se selecciona de

$C_1$ - $C_6$ alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril ( $C_0$ - $C_6$ )alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

$C_1$ - $C_6$  alcoxi, y

$C_1$ - $C_6$  alquil;

$R^2$  se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

arilo ( $C_0$ - $C_6$ ) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

$C_1$ - $C_6$ alcoxi, y

$C_1$ - $C_6$ alquilo;

$R^3$  se selecciona de H y OH:

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio,

bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenil opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

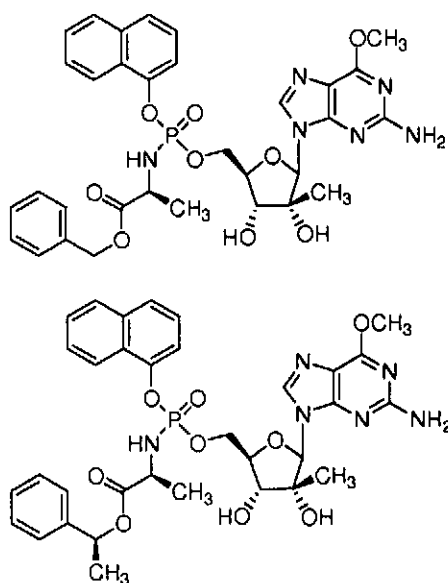
fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con halo, y

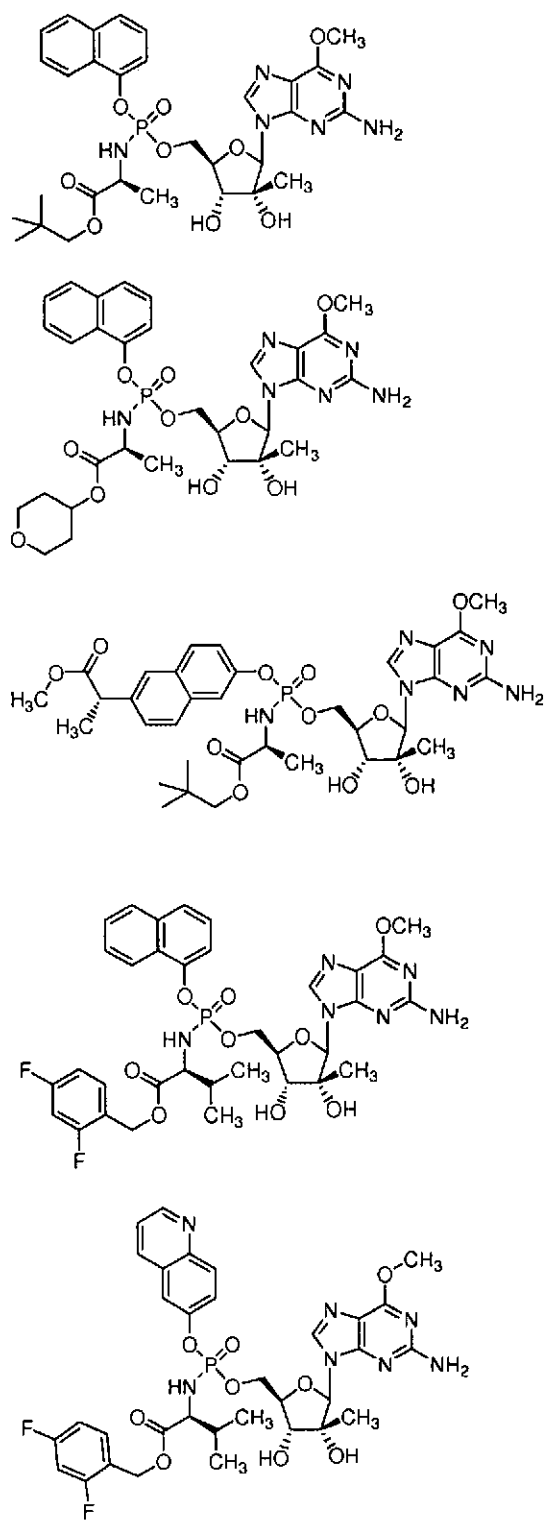
heterocicloalquilo;

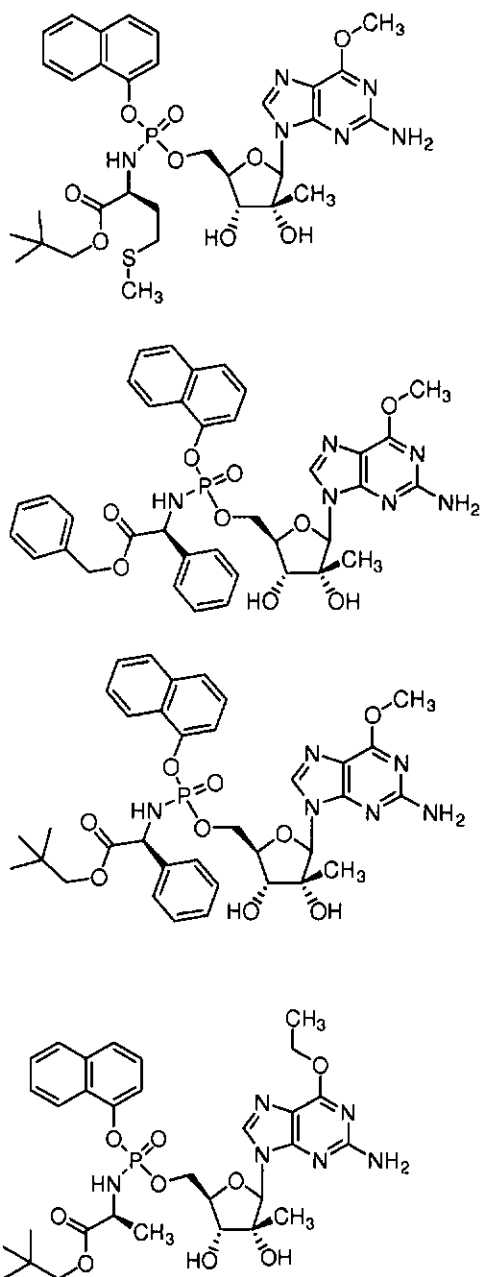
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0044] En cada caso, los compuestos anteriores se proporcionan junto con sus polimorfos y diastereómeros de fósforo.

[0045] De acuerdo con la presente invención, se proporcionan las siguientes realizaciones específicas de los compuestos anteriores:







[0046] De acuerdo con la presente invención, se proporcionan las siguientes realizaciones específicas de los compuestos anteriores:

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4 metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de bencilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 1(S)-feniletilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

2-(6-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)((S)-1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il) propanoato de (2S)-metilo;

2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)3-metilbutanoato de 2,4-difluorobencilo

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2R,-3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,-3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo;

2-((((2R,-3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-neopentilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 1(S)-feniletilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2(S)-((((2R,3R,-4R5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de bencilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2(S)-((((2R,-3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 1(S)-feniletilo;

2-((((2R,-3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-propilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-3,3-dimetilbutilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isobutilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (S)-P 2,2-dimetilpropilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (R)-P 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclohexilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)naftalen-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-(6-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)((S)-1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il)propanoato de (2S)-metilo;

2-(6-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)((S)-1-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)propano-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il)propanoato de (2S)-metilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)naftalen-2-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-8-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(2-metilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(3-tert-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(3,7-di-tert-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de bencilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de 2,4-difluorobencilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo);

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-(4-bromofenil)etilo);

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-(2-bromofenil)etil);

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-metilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopropilmetilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclobutilo;
- 2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de ciclopentilo;
- 2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de ciclohexilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-metilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-propilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-neopentilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-bencilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo);
- 2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo);

2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-bencilamino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propionato de 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo);

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-bencilo;

2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo);

2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

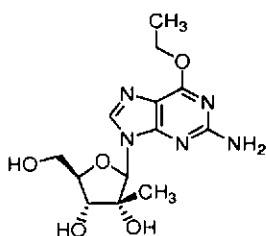
2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclohexilo;

2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de bencil (2S)-bencilo;

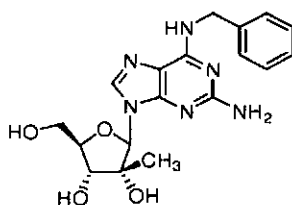
2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-(4-fluorobenzilamino)-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

[0047] Una vez más, en cada caso con respecto a los compuestos específicos que anteceden, se contempla que la invención incluyen los polimorfos y los diastereómeros de fósforo de ellos.

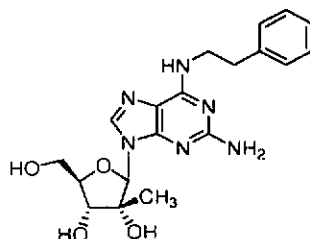
[0048] En aún otra realización de la presente invención, se proporcionan los siguientes compuestos adicionales que se contemplan como útiles en los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención como se establece en la presente:



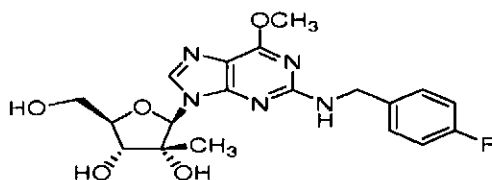
(II)



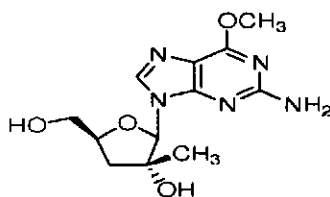
(III)



(IV)



(V); a y



(VI)

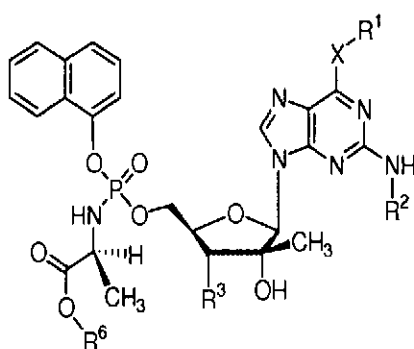
y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

[0049] Los compuestos de fórmulas II-VI anterior, también se consideran compuestos nuevos con actividad antiviral de acuerdo con la invención, y por lo tanto, son útiles en los métodos de antivirales de la invención, y también son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente. Estos compuestos también son polimorfos y diastereómeros de ellos, y se pueden hacer composiciones farmacéuticas de la misma forma establecida en el presente.

[0050] En otras realizaciones de la presente invención, los compuestos adicionales se

proporcionan de la siguiente manera:

[0051] Un compuesto de la fórmula (XL) siguiente también se proporciona como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XL)

donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0052] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XL) en donde:

R<sup>6</sup> se selecciona de

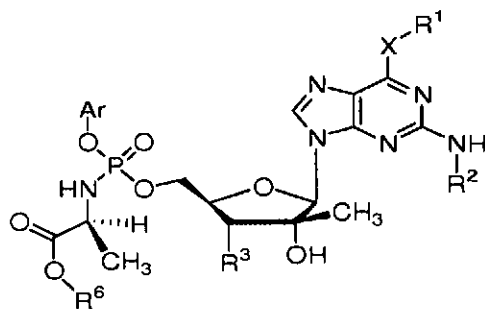
- bencilo,
- (S)-1-(2-bromo)bencilo,
- 2,4-difluorobencilo,
- (S)-1-feniletilo,
- (S)-1-(4-bromofenil)etilo,
- (S)-1-(2-bromofenil)etilo,
- 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,
- metilo,
- n*-propilo,
- 3,3-dimetil butilo,
- 2-metilpropilo,
- 2,2-dimetilpropilo,
- isopropilo,
- ciclopropilmetilo,
- ciclobutilo,
- ciclopentilo,
- ciclohexilo, y

tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I).

[0053] Un compuesto de la siguiente fórmula (XLI) también se proporciona como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLI)

en donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se describe anteriormente para la fórmula (I)

[0054] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XLI) en donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2-metilnaftalen-1-ilo,

3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

1-naftilo,

2-naftilo,

quinolin-5-ilo,

quinolin-6-ilo,

quinolin-8-ilo, y

fenilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (1).

[0055] Además, otro compuesto de fórmula (XLI) se proporciona donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2-metilnaftalen-1-ilo,

3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y  
 fenilo;

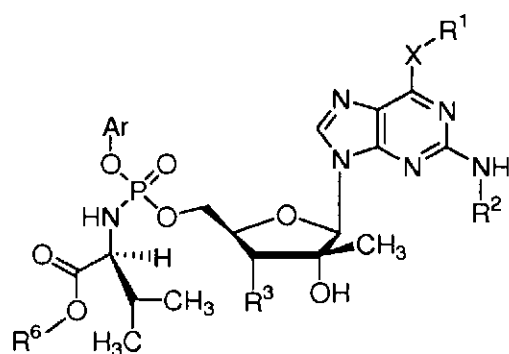
R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo,  
 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 Metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I).

[0056] Un compuesto de la siguiente fórmula (XLII) también se proporciona como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLII)

donde Ar, X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  son como se describe anteriormente para la Fórmula (I).

[0057] En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (XLII) donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y  
 fenilo;

$R^6$  se selecciona de

bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I).

[0058] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLII) donde:

Ar es 1-naftilo, y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0059] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLII) donde:

Ar es 1-naftilo; y

R<sup>6</sup> es seleccionado de

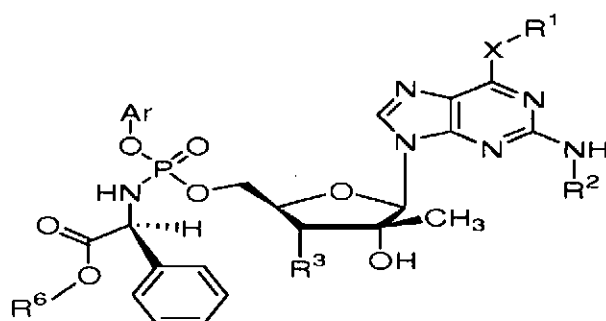
bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 Metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y

tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I)

[0060] También se proporciona un compuesto de la fórmula (XLIII) siguiente como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLIII)

donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0061] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XLIII) en donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2-metilnaftalen-1-ilo,

3-*tert*-butilnaftalen-1-il,

3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

1-naftilo, 2-naftilo,

quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,

quinolin-8-ilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo,

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,

metilo,

*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0062] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLIII) en donde:

Ar es 1-naftilo; y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0063] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLIII) en donde:

en donde

Ar es 1-naftilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

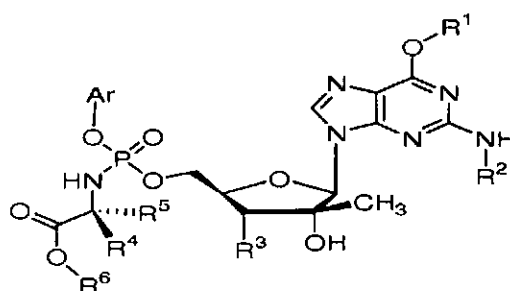
bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I)

[0064] También se proporciona a continuación un compuesto de la fórmula (XLIV) como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLIV)

donde Ar, y R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0065] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XLIV) en donde:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
 metilo,  
 isopropilo,  
 2-tiometiletilo,  
 2-metilpropilo,  
 1-metilpropilo, y  
 fenilo;

y

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0066] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLIV) en donde:

R<sup>1</sup> es etilo;

y

Ar, R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0067] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLIV) en donde:

R<sup>1</sup> es etilo;

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2-metilnaftalen-1-ilo,

3-tert-butilnaftalen-1-ilo,

3,7-di-tert-butilnaftalen-1-ilo,

1-naftilo, 2-naftilo,

quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,

quinolin-8-ilo, y

fenilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

metilo,

isopropilo,

2-tiometiletilo,

2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo,

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,

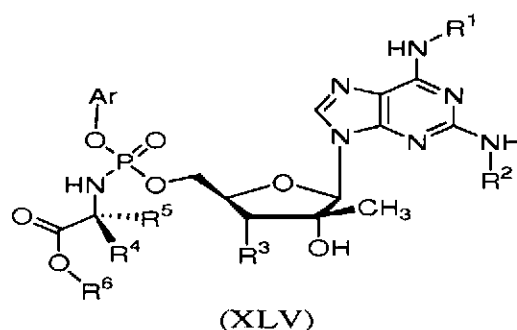
metilo,

n-propilo,  
 3,3-dimetil-butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-il;

y

$R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0068] También se proporciona un compuesto de la fórmula (XLV) siguiente como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



en donde Ar, y  $R^1$ - $R^6$  son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0069] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XLV) en donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butylnaftalen-1-ilo,  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y

fenilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

metilo,

isopropilo,

2-tiometiletilo,

2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo,

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1 H-inden-2-ilo,

metilo,

*n*-propilo

3,3-dimetil butilo,

2-metilpropilo,

2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,

ciclopropilmetilo,

ciclobutilo,

ciclopentilo,

ciclohexilo, y

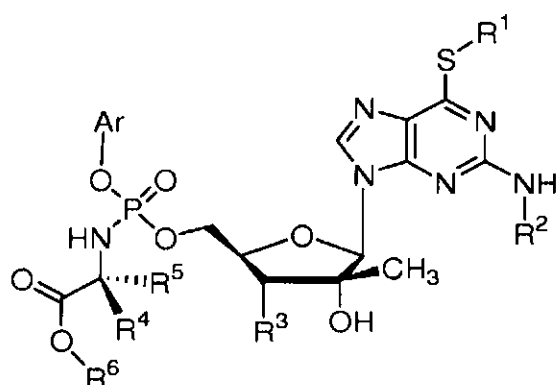
tetrahidropiran-4-ilo;

y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0070] También se proporciona un compuesto de la fórmula (XLVI) siguiente como un

compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLVI)

donde Ar, y R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0071] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XLVI) en donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y  
 fenilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
 metilo,  
 isopropilo,  
 2-tiometiletilo,  
 2-metilpropilo,  
 1-metilpropilo, y  
 fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

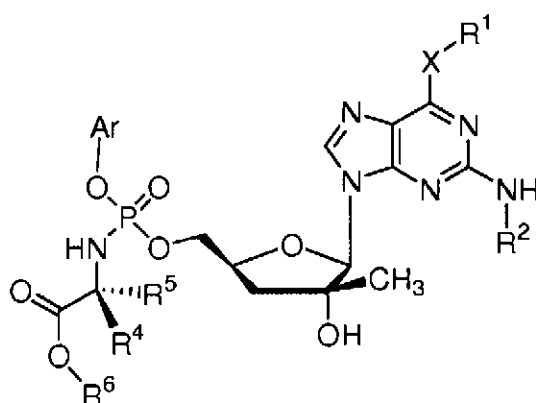
bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1 H-inden-2-ilo,  
 metilo,  
*n*-propilo  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0072] También se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (XLVII) como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLVII)

en donde Ar, X y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0073] En otra realización, se proporciona el compuesto de la fórmula (XLVII) en donde:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,  
2-tiometiletilo,  
2-metilpropilo,  
1-metilpropilo, y  
fenilo;

y

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (1).

[0074] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLVII) en donde

X es O;

y

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

[0075] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLVII) en donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-il, quinolin-6-il,  
quinol en-8-il,  
fenilo;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,

2-tiometiletilo,  
 2-metilpropilo,  
 1-metilpropilo, y  
 fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo

y

X y R<sup>2</sup> son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I).

[0076] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLVII) en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3 - tert-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-tert-butilnaftalen-1-ilo,

1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

X es O:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,  
2-tiometiletilo,  
2-metilpropilo,  
1-metilpropilo, y  
fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
metilo,  
*n*-propilo,  
3,3-dimetil butilo,  
2-metilpropilo,  
2,2-dimetilpropilo,  
isopropilo,  
ciclopropilmetilo,  
ciclobutilo,  
ciclopentilo,  
ciclohexilo, y

tetrahidropiran-4-ilo;

y

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I).

[0077] Además, se proporciona otro compuesto de la fórmula (XLVII) donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2metilnaftalen-1-ilo,

3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo

1-naftilo, 2-naftilo,

quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,

quinolin-8-ilo, y

fenilo;

X es O;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

metilo,

isopropilo,

2-tiometiletilo,

2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo.

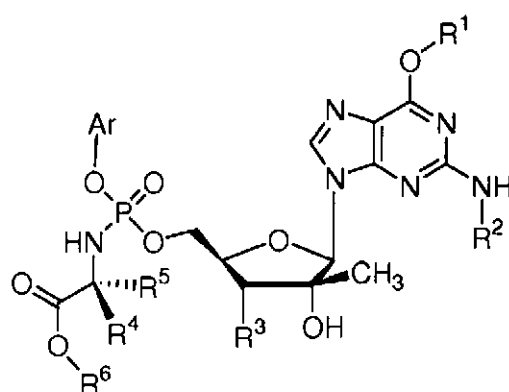
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,

metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

$R^2$  es como se describe anteriormente para la fórmula (I).

[0078] También se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (XLVIII) como un compuesto antiviral de acuerdo con la invención que tiene la estructura:



(XLVIII)

en donde  $R^2$  es diferente a H;

y

Ar,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se describe anteriormente para la Fórmula (I).

[0079] Además, también se puede proporcionar el compuesto de la fórmula (XLVIII) en donde:

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es distinto de H;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,  
2-tiometiletilo,  
2-metilpropilo,  
1-metilpropil, y  
fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

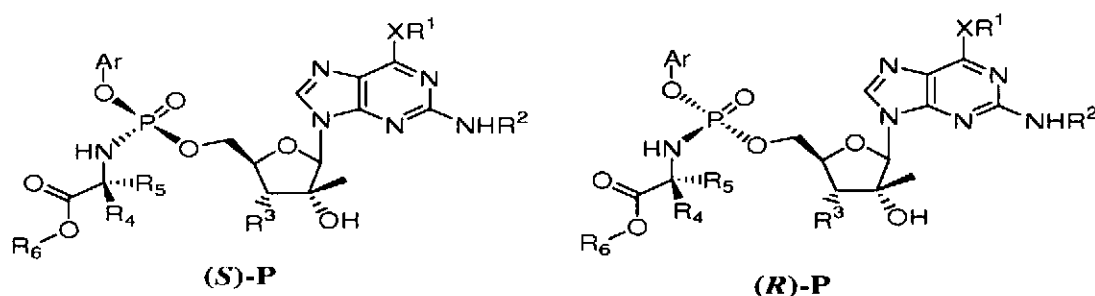
bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo. 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
metilo,  
*n*-propilo,  
3,3-dimetil butilo,  
2-metilpropilo,  
2,2-dimetilpropilo,  
isopropilo,

ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y  $R^3$  es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I).

[0080] Una vez más, en cada caso con respecto a los compuestos anteriores, se contempla que la invención incluirá polimorfos y diastereómeros de fósforo de ellos. Además, los compuestos anteriores serán útiles en composiciones farmacéuticas como se indicó anteriormente, y estos compuestos y composiciones serán útiles en los métodos de tratamiento antiviral como se explica en la presente.

[0081] En aún otra realización, de acuerdo con la invención, los compuestos anteriores de acuerdo con la fórmula (I) pueden incluir diastereómeros diferentes alrededor del fósforo, como se establece en el siguiente ejemplo:



[0082] En aún otra realización, de acuerdo con la invención, también se pueden obtener los compuestos que incluyen una mezcla de los dos diastereoisómeros de fósforo establecidos anteriormente en cualquier proporción desde 1:99 a 99:1, por ejemplo, 10:90, 25:75, 40:60, 50:50, 60:40, 75:25, 90:10, etc. En el ejemplo anterior, las mezclas incluirán un porcentaje deseado de la forma (S)-P y el porcentaje restante de la forma (R)-P.

[0083] De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, se proporciona un compuesto de las fórmulas (I-VI) antes mencionadas, para el uso en un método de tratamiento de una infección viral de la familia Flaviviridae, por ejemplo en el tratamiento del virus de la hepatitis C. De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas I-VI, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

[0084] Los compuestos según la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado que tienen una mayor actividad anti-viral. En particular, de acuerdo con la

presente invención se ha encontrado que los compuestos tienen mayor potencia con respecto al virus de la hepatitis C. Además, de acuerdo con la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos tienen una mayor estabilidad en el plasma de roedores. En particular, de acuerdo con la presente invención se ha encontrado que los compuestos tienen estabilidades de más de 4 horas en el plasma de ratón.

[0085] *Definiciones*

[0086] Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico o acíclico monovalente saturado recto o ramificado, con el número de átomos de carbono, como se indica (o cuando no se indica, un grupo alquilo acíclico tiene preferiblemente de 1-20, más preferiblemente de 1-6, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono y un grupo alquilo cíclico tiene preferiblemente 3-20, preferiblemente 3-10, más preferiblemente 3-7 átomos de carbono), opcionalmente reemplazado con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente de los grupo mencionados anteriormente. A modo de ejemplos no taxativos, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, isopropilo, 2-butilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo y dodecilo. El término "C3-C8cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono. El término "C3-C8cicloalquil-alquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico sustituido por un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

[0087] Tal como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico o acíclico monovalente no saturado recto o ramificado que tiene uno o más enlaces C = C dobles y el número de átomos de carbono, como se indica (o cuando no se indica, un grupo alquenilo acíclico tiene preferiblemente 2-20, más preferiblemente 2-6, más preferiblemente 2-4 átomos de carbono y un grupo cíclico alquenilo tiene preferiblemente 4-20, más preferiblemente 4-6 átomos de carbono), opcionalmente reemplazado con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consignado precedentemente. A modo de ejemplo no taxativo, los grupos alquenilo adecuados incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

[0088] Como se utiliza en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico o acíclico monovalente no saturado recto o ramificado que tiene uno o más enlaces triples C / C y el número de átomos de carbono, como se indica (o cuando no se indica, un grupo alquinilo acíclicos preferentemente tiene 2 - 20, más preferiblemente 2-6, más preferiblemente 2-4 átomos de carbono y un grupo cíclico alquinilo tiene preferiblemente 7-20, más preferiblemente 8-20 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo mencionado anteriormente.

[0089] Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" o el término "alquiloxi" se refiere al grupo alquil-O-, donde alquilo es como se define anteriormente y donde la parte alquilo puede estar opcionalmente sustituida por uno, dos, tres o más sustituyentes como se estableció anteriormente para el alquilo. A modo de ejemplos no taxativos, los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. El término "cicloalquiloxi" se refiere al grupo ciclicalquil-O-, donde el ciclicalquil es como se definió anteriormente y donde la porción ciclicalquil puede ser opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes en los términos indicados para el alquilo.

[0090] Tal como se utiliza en la presente, el término "alquiltio" se refiere al grupo alquil-S-, donde el alquilo es como se definió anteriormente y donde la parte alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno, dos, tres o más sustituyentes en los términos indicados para el alquilo. A modo de ejemplos no taxativos, los grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, *tert*-butiltio, sec-butiltio, n-pentiltio, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutiltio.

[0091] Tal como se utiliza en la presente, el término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O-, en donde arilo es como se define a continuación y donde la porción del arilo puede sustituirse opcionalmente por uno, dos, tres o más sustituyentes en los términos expuestos con respecto a la grupo Ar.

[0092] Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente alcoxi. La unión es a través del grupo alquilo. La porción alquilo y la porción alcoxi son como se definen en la presente con respecto a las definiciones de alquilo y alcoxi, respectivamente. Cada una de las porciones alcoxi y alquilo puede ser sustituida por uno, dos, tres o más sustituyentes en los términos expuestos en relación con la definición de alquilo.

[0093] Tal como se utiliza en la presente, el término "alquiltioalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente alquiltio. La unión es a través del grupo alquilo. La porción alquilo y la porción alquiltio son como se definen en la presente con respecto a las definiciones de alquilo y alquiltio, respectivamente. Cada una de las porciones de alquiltio y de alquilo puede ser sustituida por uno, dos, tres o más sustituyentes en los términos expuestos en relación con la definición de alquilo.

[0094] Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxiarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alcoxi. La unión es a través del grupo arilo. La porción alcoxi y la porción arilo son como se definen en la presente con respecto a las definiciones de alcoxi y arilo, respectivamente. Cada una de las porciones alcoxi y arilo puede ser sustituida con uno, dos, tres o más sustituyentes, tal como se define en la presente con respecto a las definiciones de alcoxi y arilo, respectivamente.

[0095] Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilarilo" se refiere a un

grupo arilo que tiene un sustituyente alquilo cíclico. La unión es a través del grupo arilo. La porción de cicloalquilo y la porción arilo son como se definen en la presente con respecto a las definiciones de cicloalquilo y arilo, respectivamente.

[0096] Como se usa en la presente, el término "arilo ( $C_1-C_6$ ) alquilo-" se refiere a un grupo alquilo  $C_1-C_6$  sustituido en cualquier carbono por un grupo arilo. La unión es a través del grupo alquilo. La porción arilo y la porción alquilo son como se definen en la presente con respecto a las definiciones de arilo y alquilo. El grupo arilo puede estar sustituido. A modo de ejemplos no taxativos, los grupos adecuados arilo ( $C_1-C_6$ )alquilo- incluyen bencilo, 1-feniletilo, 3 - fenilpropilo, 4 clorobencilo-, 4-fluorobencilo, 2,4 difluorobencilo, y similares.

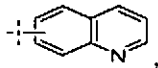
[0097] Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilcarboxi ( $C_1-C_6$ )alquilo-" se refiere a un grupo alquilo  $C_1-C_6$  sustituido en cualquier carbono por un grupo alquilcarboxi [alquil-C (= O)O-]. La porción alquilo es como se define anteriormente. A modo de ejemplos no taxativos, los grupos adecuados alquilcarboxi ( $C_1-C_6$ )alquilo- incluyen acetoximetilo [ $CH_3C(=O)O-CH_2-$ ], propanoiloletilo [ $CH_3CH_2C(=O)O-CH_2CH_2-$ ], neo-pentoiloletilo [ $(CH_3)_3CCH_2C(=O)O-CH_2CH_2CH_2-$ ] y similares.

[0098] Cada porción cicloalquilo y cada porción arilo puede sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres o más sustituyentes como se establece en la presente con respecto a las definiciones de alquilo y arilo, respectivamente.

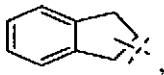
[0099] Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente no saturado con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos, de preferencia uno, dos o tres anillos, que pueden ser fusionados o bicíclicos. Un grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno, dos, tres o más sustituyentes en los términos expuestos con respecto a los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el grupo Ar. Los grupos arilo preferidos son: un anillo aromático monocíclico que contiene 6 átomos de carbono, un aromático bicíclico o un sistema de anillos fusionados que contienen 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, o un sistema de anillos aromáticos tricíclicos con 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos no taxativos de arilo incluyen fenilo y naftilo. Estos compuestos pueden incluir grupos sustituyentes, preferiblemente los grupos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo (-OH), acilo ( $R'-C(=O)-$ ), aciloxi ( $R'-C(O)-O-$ ), nitro ( $-NO_2$ ), amino ( $-NH_2$ ), carboxilo ( $-COOH$ ), ciano ( $-CN$ ),  $C_1-C_6$  monoalquilamino,  $C_1-C_6$  dialquilamino, tiol, cloro, bromo, flúor, yodo,  $SO_3H$ ,  $-SH$ ,  $-SR'$ , donde  $R'$  se selecciona independientemente entre halo,  $C_1-C_6$  alcoxi, y  $C_1-C_6$  alquilo.

[00100] Tal como se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos saturados o parcialmente no saturados con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos, preferentemente uno, dos o tres anillos, que pueden ser fusionados o bicíclicos, y contener dentro del anillo o los anillos por lo menos un

miembro seleccionado del grupo formado por N, O y S. El prefijo "C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>" o "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>" que se utilizó anteriormente de heterocicloalquilo significa, respectivamente, sistemas de anillos de cinco a veinte o de cinco a diez miembros, en donde al menos uno de los miembros se selecciona del grupo formado por N, O y S. Los sistemas heterocicloalquilo preferidos son los siguientes: un sistema de anillo monocíclico que tiene cinco miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contiene opcionalmente un átomo de O adicional o uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N u O; un sistema de anillo bicíclico que tiene nueve miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo N, O o S y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; o un sistema de anillo bicíclico que tiene diez miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N. A modo de ejemplos no taxativos, los grupos adecuados de heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidino, morfolino, tetrahidrotiopirano, tiomorfolino y piperidino.

[00101] Cuando un radical se dibuja como una estructura, por ejemplo, ,

[00102] Tal como se utiliza en la presente, el término "indanilo" se refiere al radical

bicíclico fusionado de la estructura, , en donde el punto de unión de los radicales con el resto de la molécula se encuentra en cualquier átomo de carbono no aromático disponible.

[00103] Los átomos de carbono disponibles y/o heteroátomos de los sistemas de anillo "heterocicloalquilo" descritos anteriormente, en el anillo pueden sustituirse con uno o más heteroátomos. Donde el/los anillo/s es/son sustituido/s por uno o más heteroátomos, los sustituyentes son heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre y halógeno (F, Cl, Br y I). Donde el/los anillo/s es/son sustituido/s por uno o más heteroátomos, preferiblemente hay 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo de heteroátomos formados por oxígeno, nitrógeno y/o halógeno. Los grupos preferidos sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino SO<sub>3</sub>H, SH, SR', en donde R' se selecciona independientemente de los mismos grupos de R, carboxilo, ciano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)dialquilamino, tiol, cloro, bromo, flúor y yodo.

[00104] Asimismo, los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales. En consecuencia, si se desea, estos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o diastereómeros, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos dichos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de la presente

invención. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, los materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en el arte. Alternativamente, las mezclas racémicas de estos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, la cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

[00105] Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diferentes sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétrico o los átomos de fósforo pueden estar presentes en la configuración (R) o (S) o (R, S). En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida alrededor de una unión determinada, por ejemplo, la unión central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en cualquier forma cis o trans, y un sustituyente en una unión doble puede estar presente en cualquiera de las formas Z o E. Se pretende que todas las configuraciones (incluidos los enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas en el alcance de la presente invención. Los compuestos preferidos son aquellos que tienen la configuración absoluta del compuesto de la presente invención que produce la actividad biológica más deseable. Los isómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención también se incluyen en el alcance de la presente invención. Dichos compuestos pueden ser preparados o aislados como estereoisómeros puros, es decir, en forma de mezclas enriquecidas de enantiómeros o diastereómeros individuales, o como estereoisómeros. Todos aquellos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, los materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en el arte. Alternativamente, las mezclas racémicas de estos compuestos pueden separarse utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares, también bien conocida en el arte y ejemplificada en los ejemplos experimentales siguientes.

[00106] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, cuyas sales se derivan de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos, bien conocido en el arte e incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

[00107] El término "sales parciales farmacéuticamente aceptable" incluido en el término "sales farmacéuticamente aceptables" y se refiere a compuestos que tienen un

sustituyente capaz de tener más de un grupo que forma una sal, pero menos de la cantidad máxima de estos grupos en realidad forma una sal. Por ejemplo, un grupo difosfato puede formar una pluralidad de sales y, aunque sólo sea parcialmente ionizado, el grupo resultante se denomina en la presente como una sal parcial. Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, se llegó a los polímeros al definir a los sustituyentes con otros sustituyentes de sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no se pretende su inclusión en la presente. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es de tres. Es decir que cada una de las definiciones anteriores se ve restringida por la limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos se limitan a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido. Del mismo modo, se entiende que las definiciones anteriores no tienen la intención de incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos de fluoro o un grupo hidroxilo pendiente a un átomo de carbono de una insaturación etenólica o acetilénica). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en el arte.

[00108] El término "polimorfos" se refiere a formas polimórficas que pueden existir en los compuestos de la fórmula (I), como lo reconoce un experto en el arte. Como se conoce en el arte, el polimorfismo es una capacidad de un compuesto para cristalizarse como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. Un "polimorfo" es una fase sólida cristalina de un compuesto con al menos dos mecanismos diferentes o formas polimórficas de la molécula compuesta en estado sólido. Las formas polimórficas de cualquier compuesto dado se definen por la misma fórmula o composición química y son tan diferentes en estructura química como en estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes.

#### ***Métodos generales sintéticos***

[00109] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se puede apreciar que, cuando se cumplen las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, las temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), las condiciones de otro proceso también se pueden utilizar a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en el arte mediante procedimientos de optimización de rutina.

[00110] Además, como será evidente para los expertos en el arte, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados

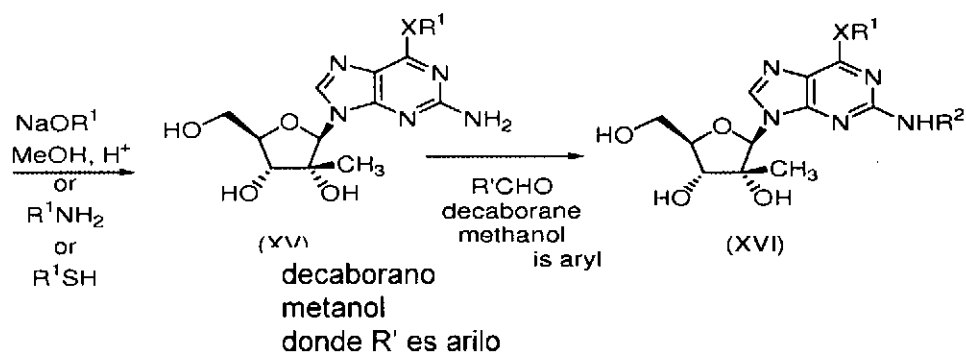
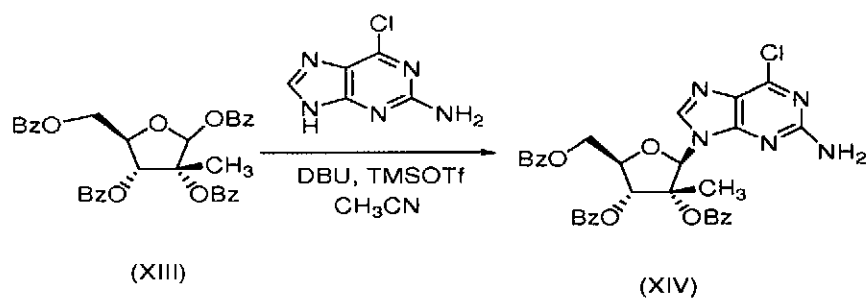
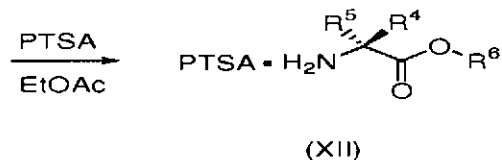
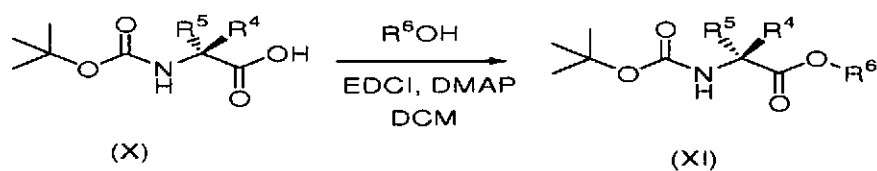
para los diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección de grupos funcionales particulares son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, numerosos grupos de protección se describen en T.W. Greene y GM Wuts, *"Protecting Groups in Organic Synthesis"*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias allí citadas.

[00111] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias del mismo. Por ejemplo, muchos de los materias de partida pueden ser obtenidos de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Se pueden preparar otros mediante procedimientos o modificaciones obvias del mismo, como se describe en los textos de referencia estándar, como *"Reagents for Organic Synthesis"*, Fieser y Fieser, volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *"Chemistry of Carbon Compunds"*, Rodd, volúmenes 5-1 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *"Organic Reactions"*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *"Advanced Organic Chemistry"*, March, (John Wiley and Sons, 4ta Edición), y *"Comprehensive Organic Transformations"*, Larock, (VCH Publishers Inc., 1989). Específicamente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante diversos métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general y la síntesis análoga de los nucleósidos y de nucleótidos en particular. Las revisiones generales de la preparación análoga de nucleósidos y de nucleótidos incluyen: 1) *"The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides"*, Michelson A. M., Academic Press, Nueva York, 1963; 2) *"Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry"*, Goodman L., Academic Press, Nueva York, 1974, vol. 1, cap. 2; y 3) *"Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry"*, Eds. Zorbach W. & Tipson R., Wiley, Nueva York, 1973, vol 1 y 2.

[00112] Las estrategias disponibles para la síntesis de compuestos de la presente invención se ilustran a continuación en los esquemas de síntesis. Por ejemplo, el Esquema de reacción 1 muestra un método general de preparación de los compuestos de la fórmula (Ia) [(fórmula (I), donde  $R^3$  es OH].

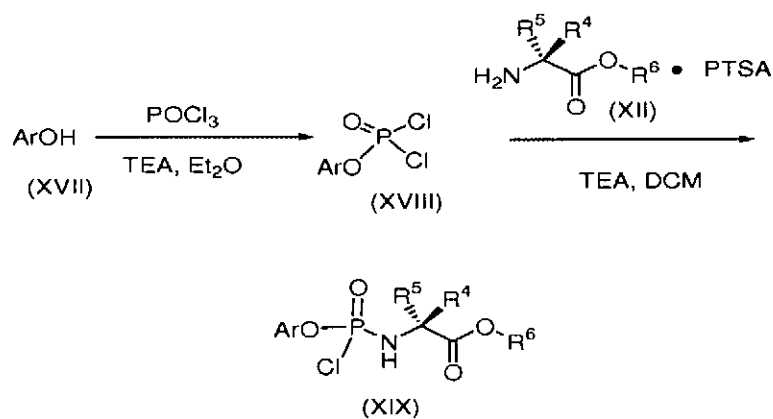
#### **Esquema de reacción 1 ( $R^3 = OH$ )**

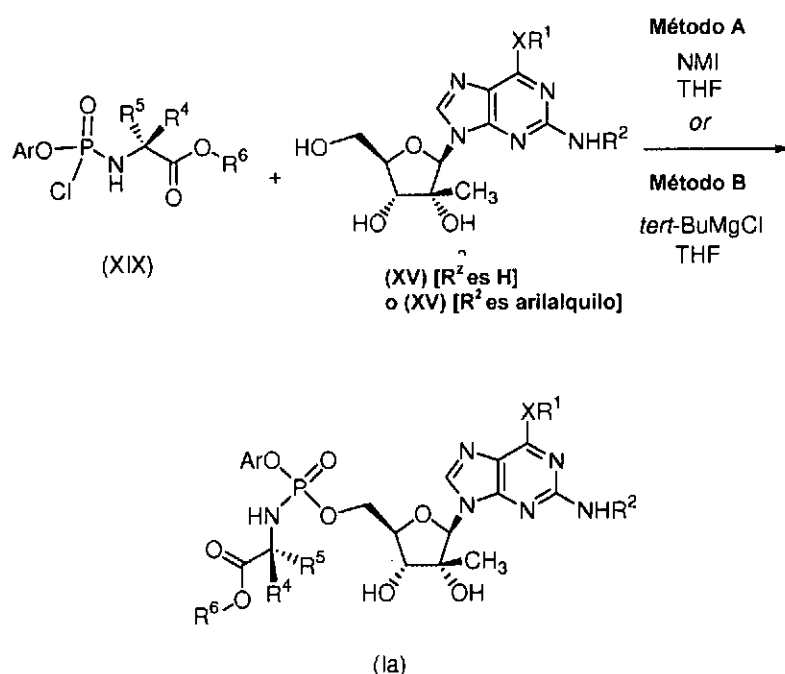
**Paso 1:**



Paso 2:

Paso 3:



Paso 4:

[00113] En este esquema, un aminoácido protegido de la fórmula general (X) se esterifica con un alcohol de la fórmula  $R^6OH$ , facilitada por la adición de dichos reactivos, tales como EDCI y DMAP, y llevada a cabo en un solvente inerte, tal como diclorometano, para producir el compuesto de fórmula (XI). Por otra parte, se pueden utilizar muchos otros reactivos de uso común que forman ésteres tales como DCC/DMAP, anhídrido trifluoroacético, N,N'-carbonildiimidazol y  $PPh_3/CCl_4$ . La eliminación del grupo protector BOC del compuesto (XI) y la conversión a una fórmula de sal (XII) se lleva a cabo por su reacción con un ácido orgánico tal como PTSA en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo. Como alternativa, el grupo BOC se puede eliminar con otros ácidos como el ácido trifluoroacético y el ácido clorhídrico (HCl), los cuales proporcionan las sales TFA o HCl correspondientes.

[00114] En el paso 2, se permite que el derivado de azúcar protegido de la fórmula (XIII) reaccione con el 2-amino-6-cloropurina, utilizando una base no nucleofílica, como DBU, y un ácido Lewis como el TMS triflato en un solvente polar como acetonitrilo, para producir el compuesto de la fórmula (XIV). Esta reacción se puede realizar de  $0^\circ C$  a  $100^\circ C$ , pero más preferentemente a  $60^\circ C$ . Por otra parte, se pueden utilizar otros reactivos de acoplamiento de nucleósidos como BSA/ $SnCl_4$  o HMDS / TMSOTf ya sea con o sin previa persililación. Por otra parte se pueden utilizar otros reactivos conocidos

de acoplamiento de nucleósidos, como se describe en el "*Handbook of Nucleoside Synthesis*", de Helmut Vorbruggen y Carmen Ruh-Pohlenz (John Wiley & Sons, Copyright 2001 por Organic Reactions). La reacción de acoplamiento de nucleósidos puede llevarse a cabo en otros disolventes apróticos polares o no polares, tales como, por ejemplo, dicloroetano, tolueno, *o*-, *m*- o *p*-xileno o DCM. El desplazamiento del cloro unido a la porción purina de la molécula mediante un nucleófilo de oxígeno se realiza mediante un alcóxido ( $R^1O^-$ ) usando el alcohol precursor ( $R^1OH$ ) como solvente, para producir la fórmula (XV) intermedia, donde X es O. Los compuestos de la fórmula (XV), donde X es NH, se preparan similarmente por la reacción de (XIV) con un nucleófilo del nitrógeno de la fórmula  $R^1NH_2$ . Estas reacciones pueden realizarse con el  $R^1NH_2$  como solvente, o con  $R^1NH_2$  como un reactivo en un solvente, tal como, pero no limitado a, etanol, isopropanol, THF, acetonitrilo, o DMF. Los compuestos de la fórmula (XV), donde X es S, se preparan similarmente por reacción de (XIV) con un nucleófilo de azufre de la fórmula  $R^1SH$ . Estas reacciones se pueden realizar con el  $R^1SH$  como disolvente, o con  $R^1SH$ , como un reactivo en un solvente tal como, pero no limitado a, etanol, isopropanol, THF, acetonitrilo o DMF.

[00115] La conversión al compuesto de la fórmula (XVI) se lleva a cabo por aminación reductora en el que se permite a un arilaldehído, opcionalmente sustituido con halo en la parte arilo, reaccionar con el compuesto de la fórmula (XV) en la presencia de un agente reductor selectivo tal como decaborano en un disolvente prótico tal como el metanol. Esta reacción se puede ejecutar de  $0^\circ C$  a  $100^\circ C$  y la mayoría de forma óptima a  $-25^\circ C$ . Alternativamente, se pueden utilizar otros agentes reductores como ciano borohidruro de sodio o borohidruro de sodio, u otros reactivos de aminación reductora como se describe en "*Comprehensive Organic Synthesis*" Eds. B.M. Trost e I. Fleming, Pergamon, Oxford (1991), Vol. 8, apartado 1.2 p. 25.

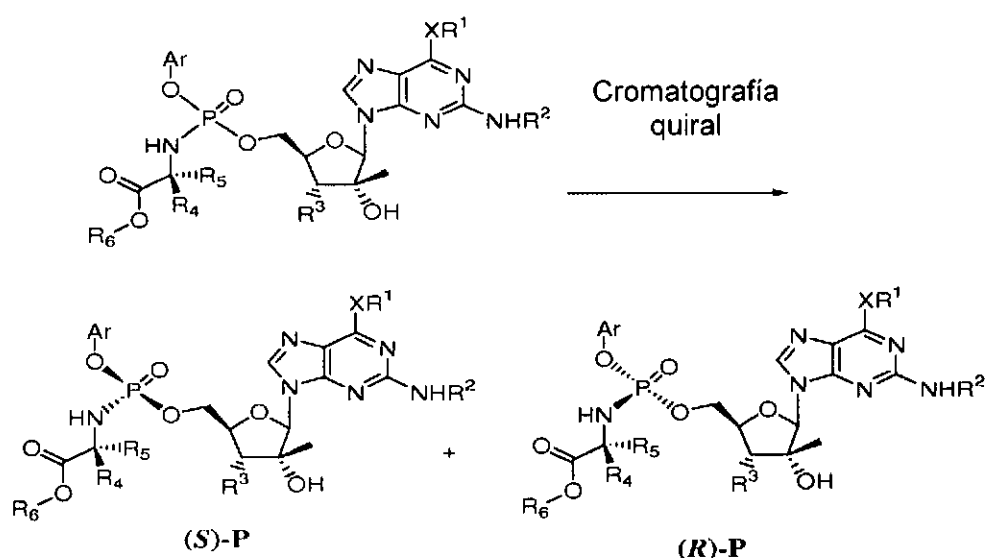
[00116] En el paso 3, el chloroamidato de arilo de la fórmula (XIX) se prepara por reacción del compuesto arilo hidroxilado de la fórmula (XVII), con oxiclورو de fósforo en presencia de una base no nucleófila tal como trietilamina, para proporcionar el intermediario de la fórmula (XVIII). Esta reacción se puede ejecutar en un disolvente aprótico tal como DCM, éter o MTBE y en las bajas temperaturas, preferiblemente de  $0^\circ C$  a  $-78^\circ C$  y más óptimamente a  $-25^\circ C$ . Además de trietilamina, se pueden utilizar muchas otras bases no nucleófilas como DIEA o DBU. El producto de esta reacción puede utilizarse directamente en la siguiente reacción, o las sales de amina generadas en la reacción, tales como el clorhidrato de amonio trietilo, puede filtrarse antes del siguiente paso. La reacción debe ser protegida de la humedad en todo momento, como el producto fosforodichloridato, es muy sensible a la humedad. La posterior reacción de (XVIII), con la sal éster amino de la fórmula (XII) se lleva a cabo en presencia de una base para producir el compuesto de la fórmula (XIX). Esta reacción se puede hacer de  $0^\circ C$  a  $-78^\circ C$ , y más óptimamente a  $-25^\circ C$ . Una variedad de solventes no polares

apróticos se puede utilizar como el éter, MTBE, y DCM. La base se puede seleccionar entre una amplia variedad de aminas orgánicas no nucleófila tales como, pero no limitado a, TEA, DIEA, o DBU. Esta reacción se debe proteger de la humedad en todo momento. Al término de la reacción es fundamental eliminar las sales correspondientes a aminas orgánicas, tales como el clorhidrato de amonio trietilo, o el ácido trietilamonio p-tolueno sulfónico. Esto puede lograrse mediante la concentración de la mezcla de reacción y precipitación de la sal con EtOAc y hexanos y eliminación por filtración o pasando el producto crudo a través de un tapón de gel de sílice. La eliminación de los solventes durante el trabajo de seguimiento debe realizarse a una temperatura igual o inferior a 25°C para evitar la descomposición del fosforocloridato.

[00117] En el paso 4, el acoplamiento de los compuestos de la fórmula (XIX) y la fórmula (XV) o la fórmula (XVI) para proporcionar el compuesto de fórmula (Ia) [fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es OH] se lleva a cabo utilizando un catalizador nucleofílico como NMI en un solvente orgánico inerte como THF. Otros catalizadores nucleófilos como DMAP, trimetilamina, piridina ó 4-(pirrolidin-1-il) piridina, se pueden utilizar, así como otros solventes apróticos tales como éter dietílico, cloroformo MTBE o DCM. Estas reacciones pueden llevarse a cabo entre 0°C y 50°C, y de manera óptima a 25°C. Alternativamente, un base fuerte no nucleófila, por ejemplo, tert-butil cloruro de magnesio puede utilizarse en un solvente tal como THF, o éter dietílico, o MTBE. Otros bases fuertes orgánicas o inorgánicas selectivas de protones pueden utilizarse como n-butil-litio, tert-butoxido de potasio, 2,4,6-colidina, DBU, o bis(trimetilsilil)amida de litio. Esta reacción puede llevarse a cabo a -78 °C a 40°C y de más óptimamente a los 0-25°C.

[00118] El Esquema de reacción 2 ilustra que los diastereómeros de fósforo producidos en el Paso 4, pueden separarse usando cromatografía quiral.

#### **Esquema de reacción 2 (Separación de diastereómeros de fósforo)**



[00119] En este esquema, la cromatografía quiral se puede realizar en una variedad de resinas quirales tales como CHIRALPAK AD®, CHIRALPAK AS®, CHIRALCEL OD®, CHIRALCEL OJ®, CHIRALCEL OB®, y CHIRALCEL OC®, AD-H®, AS-H®, OD-H®, OJ-H®, OB® y OC-H®.

Como alternativa, la resina quiral podría seleccionarse de la lista a continuación:

CHIRALPAK® IA™  
 CHIRALPAK® IA-3  
 CHIRALPAK® AD-H  
 CHIRALPAK® AD  
 CHIRALPAK® AD-3  
 CHIRALPAK® AD-3R  
 CHIRALPAK® AS-H  
 CHIRALPAK® AS  
 CHIRALPAK® AY-H  
 CHIRALPAK® AY  
 CHIRALPAK® AZ-H  
 CHIRALPAK® AZ  
 CHIRALPAK® IB™  
 CHIRALCEL® OD-H  
 CHIRALCEL® OD  
 CHIRALCEL® OD-3  
 CHIRALCEL® OD-3R  
 CHIRALCEL® OD-I  
 CHIRALPAK® IC™  
 CHIRALPAK® IC-3  
 CHIRALCEL® OC-H  
 CHIRALCEL® OC  
 CHIRALCEL® OA  
 CHIRALCEL® OB-H  
 CHIRALCEL® OB  
 CHIRALCEL® OG  
 CHIRALCEL® OJ-H

CHIRALCEL® OJ

CHIRALCEL® OF

CHIRALCEL® OK

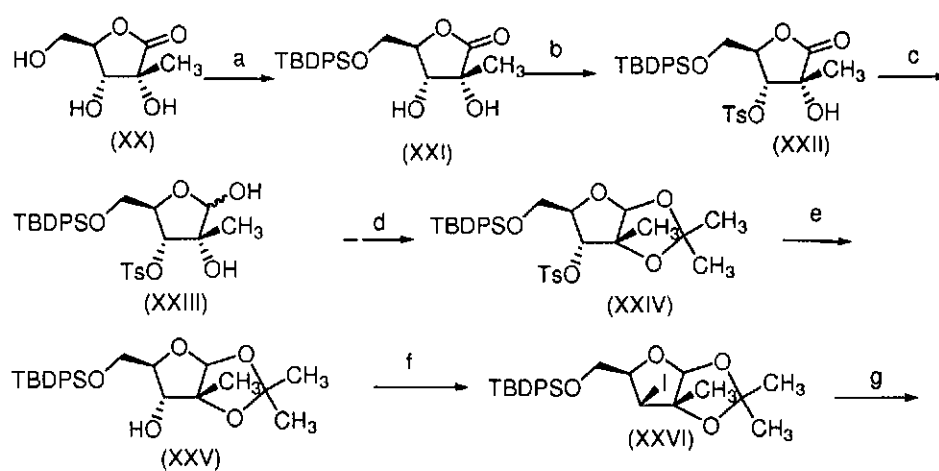
CHIRALCEL® OZ-H

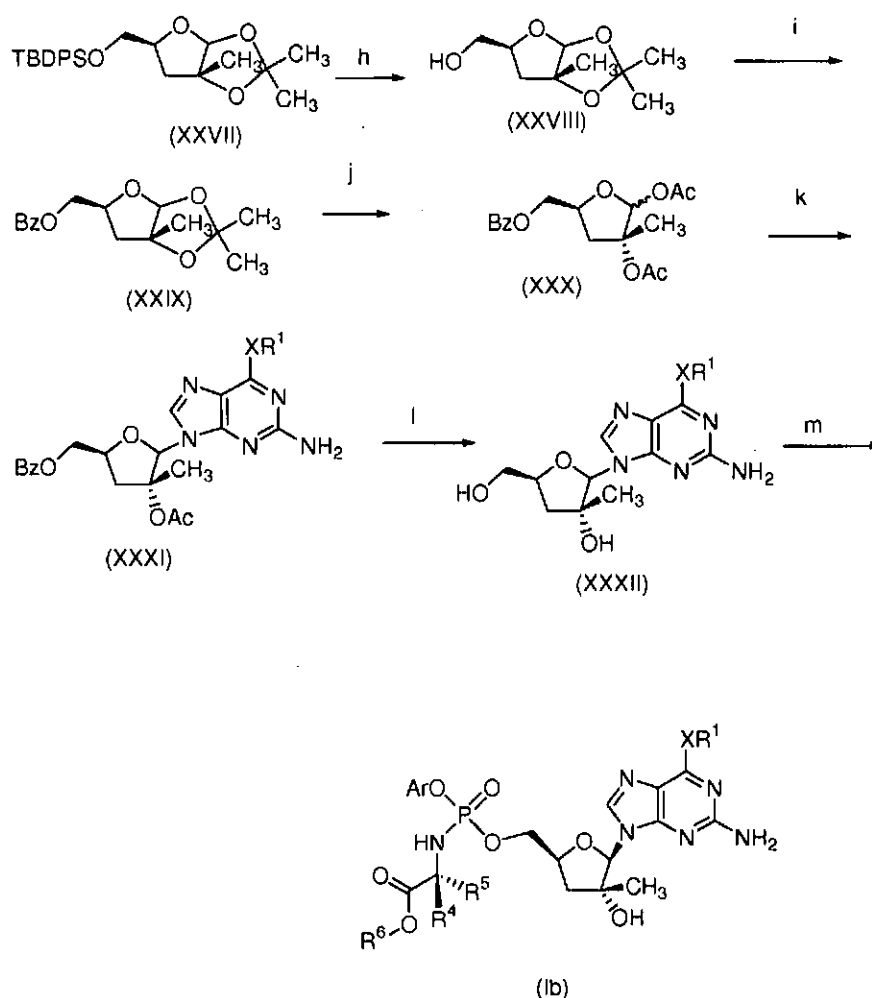
CHIRALCEL® OZ

[00120] De manera óptima una columna de Quiral Pak AD puede utilizarse con una mezcla de 1: 1 etanol: hexano como fase móvil. Otros solventes como acetato de etilo, isopropanol, acetonitrilo y metanol pueden utilizarse como fase móvil, o en otros solventes conocidos por los expertos en el arte.

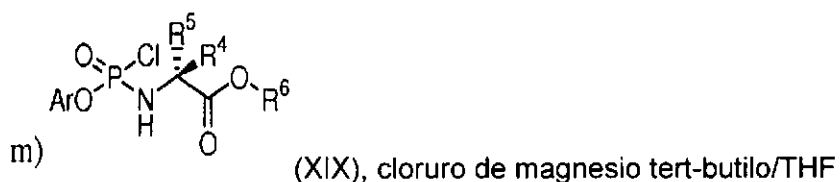
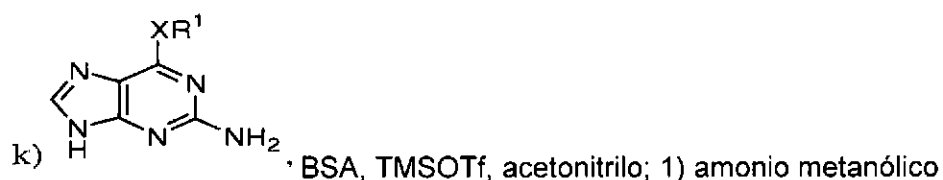
[00121] El esquema de reacción 3 ilustra un método general de preparación de los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  es H (también denominado aquí como "fórmula 1b").

**Esquema de reacción 3 ( $R^3 = H$ )**





[00122] Reactivos: a) TBDPSCl, DMAP, piridina, b) TSCl, DMAP, c) Red-Al, etanol, tolueno, d) 2,2-dimetoxipropano, 5% PTSA, DCM; e) trietilborohidruro de litio, THF; f) trietilfosfina, imidazol, yodo, tolueno; g) hidruro de tributilestano, AIBN, tolueno; h) TBAF, THF; i) cloruro de benzoilo, piridina, DMAP, j) (i) ácido acético al 70%, (ii) anhídrido acético, DMAP, piridina;



[00123] En este esquema, el grupo de alcohol primario presente en el compuesto de la fórmula (XX) se selecciona protegido con, por ejemplo, TBDPSCl para proporcionar un intermediario de la fórmula (XXI). Protegiendo el grupo de alcohol secundario con, por ejemplo, TsCl, brinda el intermediario doblemente protegido de la fórmula (XXII). La reducción de la lactona a un lactol de la fórmula (XXIII) se lleva a cabo utilizando un

agente reductor adecuado, tal como Red-Al, y el diol luego se convierte en el acetónido de la fórmula (XXIV) por reacción con acetona dimetilacetal y PTSA. La desprotección selectiva del alcohol secundario se lleva a cabo utilizando, por ejemplo,  $\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}$  donde el grupo protector es Ts, proporciona el intermediario de la fórmula (XXV). El grupo hidroxilo se convierte en un grupo de yodo, utilizando, por ejemplo, trifenilfosfina, imidazol, y yodo, para dar el compuesto de la fórmula (XXVI). La eliminación del grupo yodo se lleva a cabo utilizando hidruro de tributilestaño, dando a los intermediarios de la fórmula XXVII. Al llevar a cabo una serie de pasos de desprotección / protección (h, i y j), y se prepara el intermediario de la fórmula (XXX). Este compuesto es análogo al antes descripto intermediario de la fórmula (XIII), y por la reacción con un derivado de guanina, seguido de una desprotección, los compuestos de fórmula (XXXI) y (XXXII), respectivamente, pueden estar preparados. La fórmula (XXXII) del compuesto se convierte en el compuesto de fórmula (Ib) [fórmula (I) en donde  $\text{R}^3 = \text{H}$ ] por reacción con el compuesto de la fórmula (XIX), utilizando el método B antes descripto.

[00124] Los esquemas generales anteriores se llevan a cabo preferentemente en presencia de un solvente adecuado. Los solventes adecuados incluyen solventes de hidrocarburos como el benceno y el tolueno, solventes de tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, difenil éter, anisol y dimetoxibenceno, solventes de hidrocarburos halogenados como el cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; solventes de tipo cetona, tales como acetona, metil etil cetona y metilisobutilcetona, solventes de tipo alcohol como metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol n-butilico y el alcohol tert-butilo, solventes de tipo nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo, solventes de tipo éster tales como acetato de etilo y acetato de butilo; solventes de tipo carbonato tales como el carbonato de etileno y carbonato de propileno y similares. Estos pueden ser utilizados solos o de dos o más de ellos se puede utilizar en mezcla. Preferiblemente un solvente inerte se utiliza en el proceso de la presente invención. El término "solvente inerte" significa un solvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe en conexión con ellas, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tertbutanol, dioxano, piridina, y los similares.

#### [00125] **Dosificaciones y rutas de administración**

[00126] En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad efectiva será la cantidad del compuesto de esta invención que se entendería por un experto en el arte para proporcionar beneficios terapéuticos, es decir, el ingrediente activo, y por lo tanto dependerá de numerosos factores como la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de

administración, y otros factores. La droga se puede administrar más de una vez al día, y en el modo preferido, la droga se administra una o dos veces al día. Como se indicó anteriormente, todos los factores que deben considerarse en la determinación de la cantidad efectiva estará dentro de la habilidad del médico tratante u otro profesional de la salud.

[00127] Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de la Fórmula I pueden variar desde aproximadamente 0,05 a 50 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, preferiblemente alrededor de 0,1 -25 mg / kg / día, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg / kg / día. Por lo tanto, para su administración a una persona de 70 kg, el rango de dosificación será preferentemente aproximadamente de 35 a 700 mg por día. En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías de administración: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o en supositorios) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma preferida de administración es oral, con un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar en función del grado de aflicción. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada. Otra forma preferida de administrar compuestos de la presente invención es la inhalación. Este es un método eficaz para la entrega de un agente terapéutico directamente al tracto respiratorio (ver la Pat. US N° 5.607.915, que se incorpora aquí por referencia).

[00128] La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración de la droga y la biodisponibilidad de la droga. Para la entrega a través de la inhalación, el compuesto puede formularse como una solución líquida, suspensiones, aerosoles o polvo seco y se cargan en un dispensador adecuado para la administración. Hay varios tipos de dispositivos de inhalación – o inhaladores por nebulización farmacéuticos, inhaladores de dosis medida (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). El nebulizador produce una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se formulan en forma líquida) se rocien como una niebla que es llevada dentro del tracto respiratorio del paciente. Los MDIs normalmente se envasan con un gas comprimido. Al accionarse el dispositivo se descarga una cantidad medida de agente terapéutico mediante gas comprimido, proporcionando así un método confiable de administración de una cantidad fija de agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye libremente que se puede ser dispersado en una corriente de aire de inspiración del paciente durante la respiración por el dispositivo. A fin de lograr un polvo de flujo libre, el agente terapéutico está formulado con un excipiente como la lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en forma de cápsula y es dispensado con cada accionamiento.

[00129] Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para drogas que muestran una baja biodisponibilidad basada en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse mediante el incremento del área superficial, es decir, la disminución del tamaño de partícula. Por ejemplo, la US Pat. No. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de diámetro de 10 a 1000 nm en el cual el material activo es soportado por una matriz reticulada de macromoléculas. La US Pat. No. 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que se pulveriza la sustancia de la droga a nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta muy alta biodisponibilidad. Estas patentes se incorporan a la presente por referencia.

[00130] Como se indicó anteriormente, las composiciones de acuerdo con la invención generalmente comprenden un compuesto de una fórmula tal como una de las indicadas anteriormente en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente. Algunos ejemplos de excipientes aceptables son aquellos que no son tóxicos, los cuales ayudarán a la administración y no afectan negativamente los beneficios terapéuticos del compuesto de la invención. Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en el arte.

[00131] Los excipientes farmacéuticos sólidos que son útiles en la invención pueden incluir almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y lo similar. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden ser seleccionados a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo aquellos de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, en particular para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles. Los gases comprimidos pueden utilizarse para dispersar a un compuesto de la presente invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son el nitrógeno, el dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's *Pharmaceutical Sciences*, editada por EW Martin (Mack Publishing Company, 18<sup>a</sup> ed., 1990). La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro de la gama empleada por los expertos en el arte. Por ejemplo, la formulación contendrá, en base al porcentaje en peso (% en peso), de alrededor de 0,01 a 99,99% en peso en el que el compuesto es un compuesto de la Fórmula I sobre la base de la formulación total, siendo el balance uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente en un nivel de alrededor de 1-80% en peso. Las

formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de acuerdo con la invención se describen más adelante.

[00132] Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el ARN del virus dependiente de ARN y, en particular, contra el VHC. Los agentes activos contra el VHC incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, levovirina, viramidina, timosina alfa-1, un inhibidor de la proteasa VHC NS3 serina, el interferón- $\alpha$ , interferón- $\alpha$  pegilado (peginterferón- $\alpha$ ), una combinación de interferón- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de peginteiferon- $\alpha$  y ribavirina, una combinación de interferón- $\alpha$  y levovirina, y una combinación de peginterferón- $\alpha$  y levovirina. El interferón- $\alpha$  incluye, pero no se limita, interferón- $\alpha$ 2a recombinante (tal como interferon Roferon disponible de Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ), el interferón- $\alpha$ 2b (tal como el interferón Intron-A disponible de Schering Corporation, Kenilworth, NJ, EE.UU.), un interferón de consenso, y un producto interferón- $\alpha$  purificado. Para un análisis de ribavirina y su actividad contra el VHC, véase J. O. Saunders y Raybuck SA, "*Inosine Monophosphate Dehydrogenase: Consideration of Structure, Kinetics and Therapeutic Potential*", Ann. Rep. Med.Chem., 35:201-210(2000).

[00133] Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el virus de la hepatitis C. Tales agentes incluyen los inhibidores de proteasas del VHC, la polimerasa del VHC, VHC helicasa, proteínas del VHC NS4B, entrada del VHC, el montaje del VHC, la salida del VHC, la proteína NS5A del VHC, y la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa. Otros agentes son análogos de nucleósidos para el tratamiento de una infección por el VHC. Aún otros compuestos incluyen los descritos en WO 2004 / 014313 y WO 2004/014852 y en las referencias allí citadas. Las solicitudes de patente WO 2004/014313 y WO 2004/014852 se incorporan en su totalidad para referencia. Los agentes antivirales específicos incluyen Omega IFN (BioMedicines Inc.), BILN-206 1 (Boehringer Ingelheim), Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.), Roferon A (F. Hoffman-La Roche), Pegasys (F. Hoffman-La Roche), Pegasys/Ribavirin (F. Hoffman-La Roche), CeilCept (F. Hoffman-La Roche), Weliferon (GlaxoSmithKline), Albuferon-x (Human Genome Sciences Inc.), Levovirin (ICN Pharmaceuticals), IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals), IP-501 (Indevus Pharmaceuticals), Actimmune (InterMune Inc.), Infergen A (InterMune Inc.), ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc.), JTK-003 (Japan Tobacco Inc.), Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals), Ceplene (Maxim Pharmaceuticals), Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc.), Intron A/Zadaxin (RegeneRx), Levovirin (Ribapharm Inc.), Viramidine (Ribapharm Inc.), Heptazyme (Ribozyme Pharmaceuticals), Intron A (Schering-Plough), PEG- Intron

(Schering-Plough), Rebetron (Schering-Plough), Ribavirin (Schering-Plough), PEG-Intron/Ribavirin (Schering-Plough), Zadazim (SciClone), Rebif (Serono), IFN-fEMZ7O 1 (Transition Therapeutics), T67 (Tularik Inc.), VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), VX-950ILY-5703 10 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), Omniferon (Viragen Inc.), XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals), SCH 503034 (Schering-Plough), isatoribina y sus prodrogas ANA97 1 y ANA975 (Anadys), R1479 (Roche Biosciences), Valopicitabina (Idenix), NIM81 1 (Novartis), y Actilon (Coley Pharmaceuticals).

[00134] En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos de la presente invención contienen un compuesto de la fórmula como se indicó anteriormente, en combinación con interferón. En algunos aspectos, el interferón se selecciona del grupo consistente en interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2a y el interferón limfoblastiodes tau.

[00135] En otras realizaciones, las composiciones y los métodos de la presente invención utilizan una combinación de un compuesto de la fórmula como se indicó anteriormente y un compuesto que tiene actividad anti-VHC, tales como los seleccionados del grupo que consiste de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de un tipo de respuesta de la célula T, ARN de interferencia, ARN antisentido, Irmiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5' monofosfato deshidrogenasa, armantadina, y rimantadina.

[00136] ***Ensayos de actividad contra la hepatitis C***

[00137] Los compuestos pueden presentar actividad contra la hepatitis C mediante la inhibición de la polimerasa de VHC, mediante la inhibición de las enzimas, necesarias en el ciclo de replicación, o por otras vías. Una serie de ensayos han sido publicados para evaluar estas actividades. Un método general que evalúa el incremento bruto de VHC en cultivo se describe en la US Pat. No.5,738,985 de Miles et al., que es incorporada aquí por referencia. Ensayos in vitro han sido reportados en Ferrari et al. . J. de Vir, 73:1649 - 1654, 1999; Ishii et al, Hepatology, 29: 1227-1235, 1999; Lohmann et al, J. Bio. Chem, 274:10807-10815, 1999; y Yamashita et al, J. of Bio. Chem, 273:15479-15486, 1998.

[00138] La WO 97/12033 se refiere al ensayo de la polimerasa del VHC que puede utilizarse para evaluar la actividad de los compuestos descritos en la presente, y esta publicación de patente se incorpora al presente por referencia. Otra prueba de la polimerasa del VHC ha sido reportada por Bartholomeusz, et al, el ensayo del virus de la hepatitis C (VHC) de ARN polimerasa utilizando proteínas clonadas no estructurales del VHC, Antiviral Therapy 1996: 1.(Supp 4) 18-24.

[00139] Las evaluaciones que miden las reducciones de la actividad de quinasa de las drogas para el VHC se dieron a conocer en la US Pat. N ° 6.030.785, de Katze et al.; la

US Pat. N° 6.228.576, de Delvecchio y la US Pat. No.5, 759,795 de Jubin et al. Las evaluaciones que miden la actividad inhibidora de las drogas para la proteasa del VHC se dieron a conocer en la US Pat. N° 5.861.267 de Su et al., la US Pat. N° 5.739.002 a De Francesco et al., y US. Pat. N° 1 a 5,597,69 Houghton et al., todas incorporadas aquí por referencia.

[00140] La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no taxativos.

[00141] **Ejemplos**

[00142] Las realizaciones de la presente invención se describirán ahora a modo de ejemplo sólo con respecto a los siguientes ejemplos. Los compuestos de interés fueron preparados por reacción de los nucleósidos apropiados, o precursores modificados, con el fosforocloridato necesario. Los reactivos de este último fueron preparados mediante los métodos publicados a partir de fosforodichloridatos de arilo con cloridratos de éster de aminoácido.

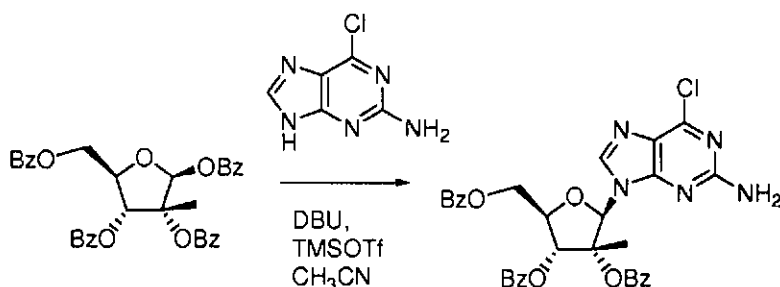
[00143] **Procedimientos generales**

[00144] Todos los experimentos con compuestos sensibles al agua se realizaron bajo condiciones escrupulosamente secas. Tetrahidrofurano anhidro (THF) y diclorometano fueron adquiridos de Aldrich y utilizados directamente. El derivado de azúcar (2S, 3R, 4R, 5R) -5 - (benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2, 3,4 - triil tribenzoato o equivalente: 2,3,4,5-tetra-O-benzoil-2- C-metil-β-D-ribofuranosa fue adquirido de CarboSynth Limited, 8 y 9 Old Station Business Park, Compton, Berkshire, RG206NE, UK. El derivado de purina 2-amino-6-cloropurina o equivalente, 6-cloro-9H-purin-2-amina, se adquirió de Aldrich. 2 '-C-metilguanosina (2-amino-9-((3R, 4R, 5R) -3,4-dihidroxi-5 - (hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il) - 1H-purin-6(9H)-ona) es un reactivo comercial SA y fue comprado a CarboSynth Limited, 8 y 9 Old Station Business Park, Compton, Berkshire, RG20 6NE, UK. El cloruro de tertbutilmagnesio fue adquirido de Aldrich como una solución de 1,0 M. Esta una solución de 1,0 M fue utilizada en los procedimientos experimentales. La cromatografía en columna se refiere a cromatografía en columna flash llevada a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 (40 a 60 μm) como fase estacionaria. Lo espectros de resonancia magnética nuclear de protón, carbono, fósforo (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P NMR) se registraron en los espectrómetros Bruker Avance operando ya sea en 500, 125 y 202 MHz o de 300, 75 y 121 MHz o un instrumento Varian Unity Inova operando a 400, 100 y 161,9 MHz. Los solventes utilizados se indican para cada compuesto. Todos los espectros de <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P se registraron con protón desacoplado. Los desplazamientos químicos de espectros <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se encuentran en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento se conocen como los valores de J. Los patrones de división de señal se describen como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), señal amplia (br), doblete de doblete (dd), doblete de triplete (dt), o multiplete (m). Los desplazamientos

químicos para espectros de  $^{31}\text{P}$  están en partes por millón con respecto a un estándar externo de ácido fosfórico. Muchas señales de NMR de protón y carbono se dividieron debido a la presencia de diastereoisómeros (fosfato) en las muestras. El modo de ionización por espectrometría de masas fue el bombardeo de átomos rápidos (FAB) con MNOBA (m-nitrobencilo alcohol) como matriz para algunos compuestos. Los espectros de masas por electrospray se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masa Waters LCT de tiempo de vuelo acoplado a una bomba Waters M600 HPLC. Las muestras se disolvieron en metanol y se inyectaron en una corriente de solvente a través de un inyector Rheodyne. La fase móvil utilizada fue metanol con un caudal de 200  $\mu\text{L}/\text{min}$ . La fuente de electrospray se operó a una temperatura de 130°C con una temperatura de desolvatación de 300°C, una tensión capilar de 3 kV, y la tensión de cono de 30 V. Los datos fueron recogidos en el modo continuo en todo el rango de masas 100-2000 uma y procesados utilizando un software Masslynx 4.1. Las mediciones precisas de masa fueron facilitadas por la introducción de un único compuesto de pico de masa conocido de composición elemental conocida y dentro de la fuente concurrentemente con la muestra.

[00145] **Ejemplo 1.**

[00146] Dibenzoato de (2R, 3R, 4R, 5R) -2 - (2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-5- (benzoiloximetil) -3 - metiltetrahidrofuran-3 ,4-diilo



[00147] A una solución pre-enfriada (0°C) de tribenzoato de (2S, 3R, 4R, 5R) -5 - (benzoiloximetil) -3 - metiltetrahidrofuran-2,3,4-triilo (ó 2,3,4,5 -tetra-O-benzoyl-2-C-metil-β-ribofuranosa) (CarboSynth Ltd. 10,0 g, 17,22 mmol), 2-amino-6-cloropurina (Aldrich, 3,2 g, 18,87 mmol), y 1, 8 -diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) (7,7 ml, 51 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml), se añadió trimetilsilil triflato (12,5 ml, el 68,8 mmol) gota a gota. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 65° C durante 4 a 6 hs, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se precipitó a partir de diclorometano y metanol, se filtró, el sólido se lavó dos veces con metanol y se secó para obtener el compuesto deseado (8,5 g, 79%) como un sólido blancuzco (los rendimientos son de 65% (columna) hasta el 90% (precipitación)).

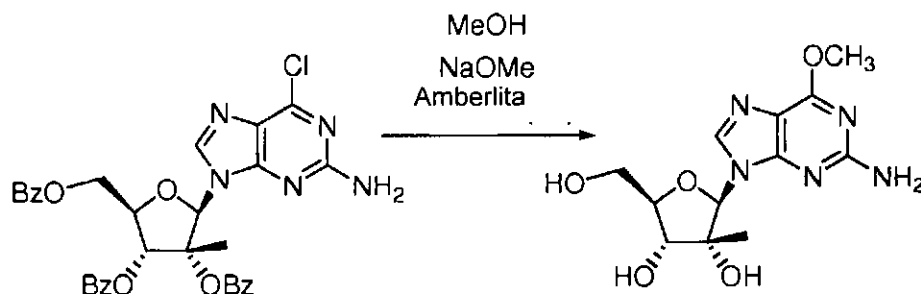
[00148] Los siguientes son los resultados de NMR analizando los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J = 1.2, 8.3$ , 2H), 8.02 – 7.94 (m, 5H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 4H), 7.35 (q,  $J = 7.7$ , 4H), 6.65 (s, 1H), 6.40 (d,  $J = 6.7$ , 1H), 5.31 (s, 2H), 5.08 (dd,  $J = 4.2, 11.6$ , 1H), 4.79 (dd,  $J = 6.4, 11.6$ , 1H), 4.74 (td,  $J = 4.2, 6.5$ , 1H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.31(C=O), 165.38(C=O), 165.32(C=O), 159.13(C2), 152.87(C6), 152.06(C4), 141.42(C8), 133.77(C-H Bn), 133.69 (C-H Bn), 133.28(C-H Bn), 129.90(C-H Bn), 129.82(C-H Bn), 129.78 (C Bn), 129.70(C-H Bn), 129.41(C Bn), 128.78(C Bn), 128.61(C-H Bn), 128.50(C-H Bn), 128.41(C-H Bn), 126.00(C5), 88.84(C1'), 85.68(C2'), 79.43(C4'), 76.07(C3'), 63.57(C5'), 17.77(2'-Me).

[00149] **Ejemplo 2.**

[00150] (2R, 3R, 4R, 5R) -2 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil) -3 - metiltetrahidrofuran-3,4-diol



[00151] A una suspensión de dibenzoato de (2R, 3R, 4R, 5R) -2 - (2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il) -5 - (benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diil o (3,0 g, 4,78 mmol) en metanol (36 ml) a 0°C se añadió NaOMe en metanol (5,4 ml, 25% p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después se apagó por la adición de resina ( $\text{H}^+$ ). La mezcla se filtró entonces y el metanol se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con hexano (50 ml). La capa orgánica se extrajo con agua (50 ml), y las fracciones de agua combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  85:15) para dar el compuesto puro (1,125 g, 76%) como un sólido blancuzco.

[00152] Las siguientes son los resultados de NMR, HPLC y CHN que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.24 (d,  $J = 9.1$ , 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (ddd,  $J = 2.3, 5.7, 8.6$ , 2H), 3.87 (dd,  $J = 3.0, 12.4$ , 1H), 0.96 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  162.75(C6), 161.86(C2), 154.50(C4), 139.35(C8), 115.36(C5), 93.00(C1'), 84.15(C4'), 80.34(C2'), 73.57(C3'), 61.17(C5'), 54.25(6-OMe), 20.35(2'-Me).

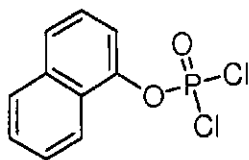
HPLC :  $t_R = 9,00$  min; columna: Varian Pursuit XRs 5, C18, 150x4,6mm

El método es: gradiente lineal  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ : 0% a 100% ACN en 30 min.)

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 + 0,75 \text{ H}_2\text{O}$  : C:44,37, H:5,74, N:21,56;  
Encontrado: C:44,24, H:5,49, N:20,83

[00153] **Ejemplo 3.**

[00154] Fosforodicloridato de naftalen-1-ilo



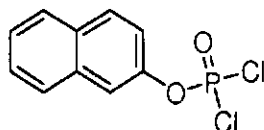
[00155] Oxicloruro de fósforo (1,94ml, 1 equiv) y  $\alpha$ -naftol (Aldrich, 3 g, 1 equiv) se mezclaron en éter dietílico anhidro (20 ml). Se añadió trietilamina anhidra (2,90 ml, 1 eq) a  $-78^\circ\text{C}$  y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente después de 25 min. La sal de clorhidrato de trietilamina se eliminó por filtración y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener aceite claro amarillo pálido (4,88 g, 90%).

[00156] **Ejemplo 4.**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.90 (d,  $J = 7.5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.80 (d,  $J = 8.3$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.65 – 7.53 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ), 7.46 (t,  $J = 8.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69.

[00157] Síntesis de fosforodicloridato de naftalen-2-ilo:



[00158] Oxicloruro de fósforo (3,23 ml, 1 equiv) y  $\beta$ -naftol (Aldrich, 5 g, 1 equiv) se mezclaron en éter dietílico anhidro (25 ml). Se agregó trietilamina anhidra (4,84 ml, 1

equiv) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente después de 25 min. La sal de cloridrato de trietilamina se eliminó por filtración y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un aceite claro amarillo pálido (7,95 g, 88%) (aceite solidificado en el congelador).

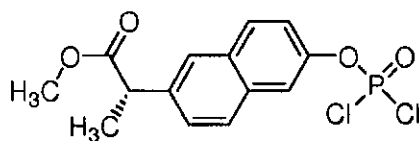
[00159] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86-7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71.

[00160] **Ejemplo 5.**

[00161] Síntesis de 2-(6-(diclorofosforilo) naftalen-2-il)propanoato de (S)-metilo:



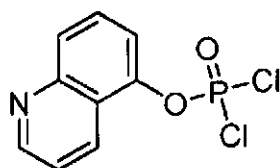
[00162] Oxicloruro de fósforo (0,202 ml, 1 eq) y 2-(6-hidroxinaftalen-2-il) propanoato de (S)-metilo (Aldrich, 500 mg, 1 equiv) se agitaron en éter dietílico anhidro (25 ml). Se agregó trietilamina anhidra (0,302 ml, 1 equivalente) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente después de 25 min, la sal de clorhidrato de trietilamina se eliminó por filtración y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un jarabe espeso claro amarillo pálido (750 mg, 95%).

[00163] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,49

[00164] **Ejemplo 6.**

[00165] Síntesis de fosforodichloridato de quinolin-5-ilo:



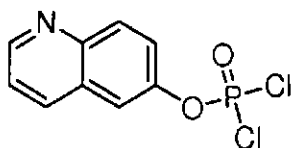
[00166] Oxicloruro de fósforo (0,385 ml, 4,14 mmol.) y quinolin-5-ol (Aldrich, 600 mg, 4,14mmol.) se agitaron en THF anhidro (25 ml). Se añadió trietilamina anhidro (0,576 ml, 4,14 mmol.) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se monitoreó por  $^{31}\text{P}$ NMR hasta agotamiento de oxocloruro de fósforo (alrededor de 30 min) y esta mezcla se utilizó directamente.

[00167] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$ NMR(80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3 4,58.

[00168] **Ejemplo 7.**

[00169] Síntesis de fosforodicloridato de quinolin-6-ilo:



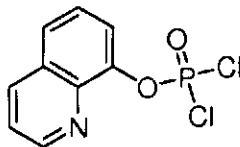
[00170] Oxicloruro de fósforo (0,385 ml, 4,14 mmol) y quinolin-5-ol (Aldrich, 600 mg, 4,14 mmol) en THF anhidro (25 ml). Se agregó trietilamina anhidra (0,576 ml, 4,14 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se monitoreó por  $^{31}\text{P}$ NMR para el agotamiento de oxicloruro de fósforo (30 min) y esta mezcla se utilizó directamente.

[00171] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$ NMR(80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3 4,61.

[00172] **Ejemplo 8.**

[00173] Síntesis de fosforodicloridato de quinolin-8-ilo:



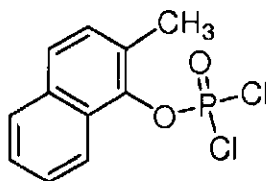
[00174] Oxicloruro de fósforo (0,58 ml, 1 eq) y quinolin-8-ol (Aldrich, 900 mg, 1 eq) se agitaron en éter dietílico anhidro (25 ml). Se agregó trietilamina anhidra (0,86 ml, 1 eq) a  $-78^\circ\text{C}$  y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente después de 25 min. La sal de clorhidrato de trietilamina se eliminó por filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener un jarabe claro amarillo pálido (870 mg, 54%). Este producto crudo se utilizó para la siguiente etapa directamente.

[00175] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,53

[00176] **Ejemplo 9.**

[00177] Síntesis de fosforodicloridato de 2-metilnaftalen-1-ilo:



[00178] Oxicloruro de fósforo (0,176 ml, 1 eq) y 2-metilnaftalen-1-ol (Aldrich, 0,3 mg, 1

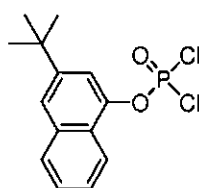
eq) se agitaron en éter dietílico anhidro (10 ml). Se agregó trietilamina anhidra (0,264 ml, 1 eq) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y mezclado por 30 min. El clorhidrato fue muy inestable a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por  $^{31}\text{P}$ NMR. Esta mezcla cruda fue considerada el 100% de conversión a dicloridato y se utilizó directamente.

[00179] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$ NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20

[00180] **Ejemplo 10.**

[00181] Síntesis de fosforodicloridato de 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo:



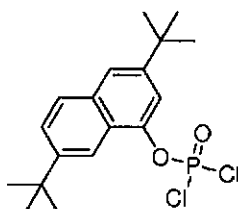
[00182] Oxicloruro de fósforo (0,143 ml, 1 eq) y 3-*tert*-butilnaftalen-1-ol (J. Org. Chem. 1995, 60, 2909-2911, 0.308g, 1 equiv), se agitó en éter dietílico anhidro (8 ml). Se añadió trietilamina anhidra (0,214 ml, 1 equiv.) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 min. El dicloridato es muy inestable a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por  $^{31}\text{P}$  NMR. Esta mezcla cruda fue considerada el 100% de conversión a dicloridato y se utilizó directamente.

[00183] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,46

[00184] **Ejemplo 11.**

[00185] Síntesis de fosforocloridato de 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo:



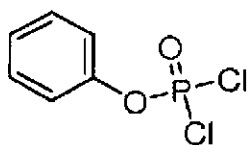
[00186] Oxicloruro de fósforo (0,145 ml, 1 eq) y 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ol (J. Org. Chem, 1995, 60, 2909-2911, 0,4 g, 1 equiv) se agitaron en éter dietílico anhidro (10 ml). Se añadió trietilamina anhidra (0,2 ml 17, 1 eq) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 min. El dicloridato es muy inestable a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se siguió por  $^{31}\text{P}$  NMR. Esta mezcla cruda se considera una conversión del 100% de dicloridato y directa.

[00187] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,45

[00188] **Ejemplo 12.**

[00189] Síntesis de fosforocloridato de fenilo:



[00190] Oxicloruro de fósforo 3,23 ml, 1 eq) y fenol (g, 1 equiv) se agitaron en éter dietílico anhidro (25 ml). Se añadió trietilamina anhidra (4,84 ml, 1 eq) a  $-78^\circ\text{C}$  y se permitió que la solución se llegue a temperatura ambiente después de 25 min. La sal de clorhidrato de trietilamina se eliminó por filtración y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite claro amarillo pálido (g,%) (aceite solidificado en el congelador).

[00191] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

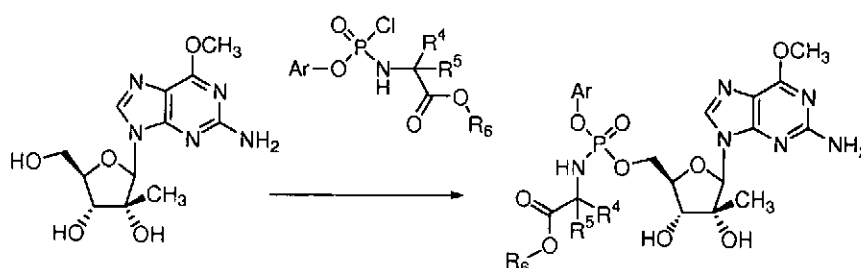
[00192] Los ésteres de aminoácidos fueron comprados o preparados mediante procedimientos de la literatura conocidos para aquellos expertos en el arte. En general, los aminoácidos protegidos con BOC (tert-butoxi carbonilo) fueron acomplados con el correspondiente alcohol en diclorometano con EDCI (clorhidrato de 1-(3-il dimetiloaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Aldrich) y DMAP (4-dimetilaminopiridina, Aldrich). Los grupos BOC se eliminaron con PTSA (ácido *para*-tolueno sulfónico) y aislados como las sales de ácido *para*-tolueno sulfónico.

[00193] Los naftil (éster aminoácidos) fosforocloridatos fueron preparados mediante los procedimientos conocidos para un experto en el arte. En general, el fosforodichloridato naftaleno (1 equiv) y el éster amino correspondiente, tal como la sal PTSA (1 equiv) se suspendieron en diclorometano anhidro (20 ml/g de fosforodichloridato). Se agregó trietilamina anhidra (2 equiv) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  y después de una hora, se dejó avanzar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 a 4 hs (se puede monitorear la reacción mediante NMR de fósforo). El solvente se eliminó a presión reducida, manteniendo el baño de calentamiento en rotoevaporador por debajo de  $25^\circ\text{C}$  y el residuo crudo se purificó mediante una cromatografía muy rápida en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo 1: 1). El acetato de etilo fue cuidadosamente eliminado manteniendo el baño de calentamiento en rotoevaporador debajo de  $25^\circ\text{C}$ . Este mismo procedimiento general fue utilizado para los derivados de naftol sustituido y para los derivados de quinolina e isoquinolina.

[00194] Los derivados de nucleósido que no sean de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C- metil- $\beta$ -

D-ribofuranosil) purina fueron sintetizados como se describe a continuación en los ejemplos.

[00195] Los 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C- metil-β-D-ribofuranosil) purina fueron sintetizados por los procedimientos disponibles para los expertos en el arte, incluyendo los métodos A y B a continuación:

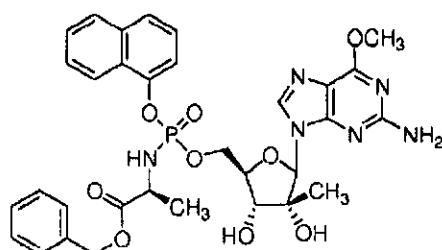


[00196] **Método A:** A 2-amino-6-metoxi-9-(2-C- metil-β-D-ribofuranosil) purina (1 equiv) disuelto en THF (20 ml / g) se añadió N-metil-imidazol (NMI, Aldrich, 5 equiv), seguido del derivado cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilaminoácido (3 equiv) disuelto en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante la noche y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo fue purificado en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5) para dar el fosforamidato puro en 20-30% de rendimiento. En algunos casos, se conserva alguna traza en el N-metil-imidazol: para eliminar el N-metil-imidazol, el fosforamidato se disolvió en cloroformo y se lavó tres veces con ácido clorhídrico (HCl 0.1N). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto puro. En algunos casos, este último necesitó ser purificado por segunda vez (100% CHCl<sub>3</sub> a 95:5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

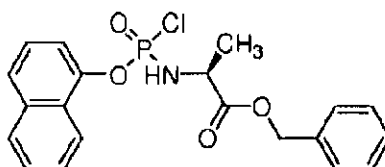
[00197] **Método B.** A una solución de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C- metil-β-D-ribofuranosil) purina (Aldrich, 1 eq) en THF anhidro (4 ml / mmol) se agregó una solución 1M de *tert*-butilMgCl en THF (Aldrich, 2 eq) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, una solución del derivado de cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilaminoácido (2 eq) en THF (30 ml) se añadió gota a gota en la mezcla de reacción, que se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se siguió por TLC. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (300 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4) para obtener fosforamidato en los rendimientos de 10-50%.

[00198] **Ejemplo 13.**

[00199] La síntesis de 2(S)-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de bencilo se realizó de acuerdo a los siguientes pasos:



[00200] **Paso 1: 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)propanoato de (2S)-bencilo**



[00201] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de benciloxi-L-alanina (1,5 g), naftalen 1-il fosforodichloridato (1,10 g), TEA (1,14 ml.) y DCM (20 ml) se combinaron para dar 2 - (cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino) propanoato de (2S)-bencilo con un rendimiento del 89% (1,53 g) como un aceite espeso amarillo pálido.

[00202] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.90 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.75 (d,  $J = 8.2$ , 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.58 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.48 – 7.42 (m, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 7.36 (m, 5H, phe), 5.31 – 5.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 4.59 – 4.48 (m, 0.5H, NH), 4.38 (m, 1.5H, NH and  $\text{H}_3$ ), 1.59 (d,  $J = 7.1$ , 1.5H,  $\text{CH}_3$  ala), 1.57 (d,  $J = 6.9$ , 1.5H,  $\text{CH}_3$  ala).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16, 7.89.

[00203] **Paso 2: Síntesis de prótido**

[00204] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5-fosforamidatos de (3R, 4R, 5R) -2 - (2 - amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) - 5 - (hidroximetil) - 3 - metiltetrahidrofuran-3,4-diol, se añadió 1,12 g (1,6 mmol) de nucleósido en 25 ml de THF, N-metil imidazol 1,44 ml (0,018 mmol), seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-bencilo 4,38 g (0,11 mmol) en 25 ml de THF.

Después de la reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo 68 mg de prótido puro con un 28% de rendimiento como un sólido

blancuzco.

[00205] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

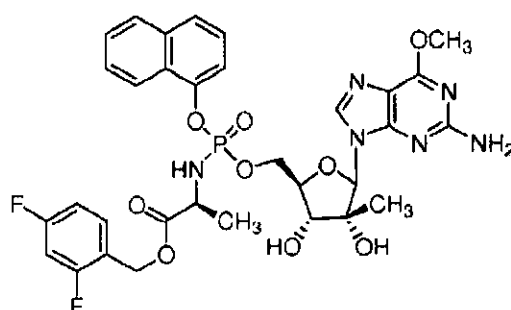
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.98, 7.95 (2 x s, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.63, 7.62 (2 x d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.5$ , 1H), 7.27 – 7.16 (m, 5H), 6.04, 6.02 (2 x s, 1H), 5.03, 4.93 (AB,  $J_{AB} = 12.00$  Hz, 2H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 4.01, 4.00 (2 x s, 3H), 1.30, 1.29 (2 x d,  $J = 7.1$ , 3H), 0.97, 0.95 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, )  $\delta$  174.85 (d,  $^3J_{C-C-N-P} = 4.4$ ), 174.62 (d,  $^3J_{C-C-N-P} = 5.5$ ), 162.74, 161.83, 154.56, 154.51, 147.99 (d,  $^2J_{C-O-P} = 1.9$ ), 147.93 (d,  $^2J_{C-O-P} = 1.7$ ), 139.31, 139.04, 137.08, 136.24, 136.22, 129.54, 129.26, 129.25, 129.17, 129.12, 128.87, 128.83, 127.90 (d,  $^3J_{C-C-O-P} = 4.1$ ), 127.85 (d,  $^3J_{C-C-O-P} = 4.2$ ), 127.77, 127.53, 126.56, 126.53, 126.00, 122.83, 122.76, 116.28, 116.27, 115.68, 115.65, 93.30, 93.12, 82.29 (d,  $^4J_{C-C-O-P} = 8.0$ ), 82.12 (d,  $^4J_{C-C-O-P} = 8.4$ ), 80.03, 79.99, 79.53, 74.96, 74.64, 68.03 (d,  $^2J_{C-O-P} = 4.7$ ), 67.98, 67.96, 67.48 (d,  $^2J_{C-O-P} = 4.9$ ), 51.84, 51.75, 20.67 (d,  $^3J_{C-C-N-P} = 6.1$ ), 20.48 (d,  $^3J_{C-C-N-P} = 4.6$ ), 20.44.

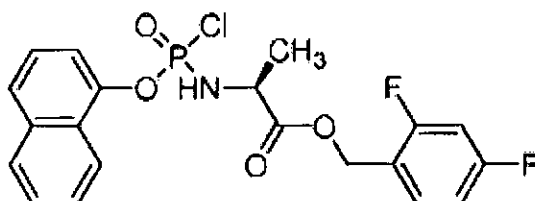
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, )  $\delta$  4.28, 4.27.

#### [00206] **Ejemplo 14**

[00207] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(naftalen-1-ilo)fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00208] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo**



[00209] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosiloato de 2,4-difluorobencil-L-alanina (4g), fosforodichloridatos de naft-1-ilo (2,69g) TEA (2,9 ml) y DCM (52 ml) se combinaron para dar naft-1-il-(2,4-di-fluorobencil-L-alaninil) fosforocloridato (2,77 g) que se utiliza directamente en el siguiente paso.

[00210] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

#### [00211] Paso 2. Síntesis del prótido

[00212] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol a una solución de 300 mg de nucleósido en 3,6 ml de THF, se añadió N-metil imidazol (384  $\mu$ L), seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxy) fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo (1,27 g) en THF (3,6 ml). Después de la reacción y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 217 mg de prótido puro (30% de rendimiento) como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R$  = 20,56, 20,89 min. (Columna: Varian Pursuit XRs 5, C18 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal H<sub>2</sub>O/ACN 0% a 100% de ACN en 30 min.)

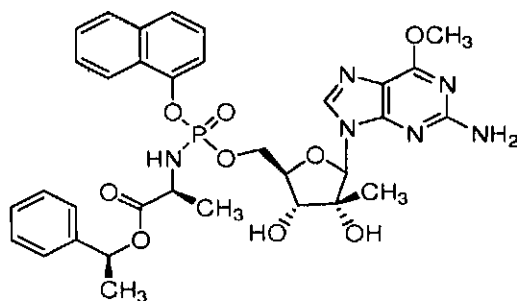
[00213] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.14 (m, 1H), 8.00 and 7.97 (2s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 7.7, 1H), 7.52–7.41 (m, 3H), 7.38–7.26 (m, 2H), 6.89–6.77 (m, 2H), 6.01 and 6.00 (2s, 1H), 5.09–4.95 (m, 2H), 4.67–4.57 (m, 2H), 4.36–4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.02 and 4.01 (2s, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 7.1, 3H), 0.97 and 0.95 (2s, 3H).

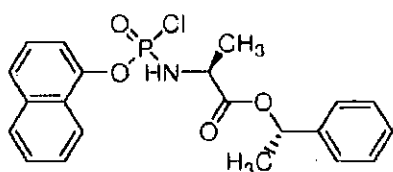
<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.21

#### [00214] Ejemplo 15.

[00215] El 2(S)-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4- dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)propanoato de 1(S)-feniletilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00216] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo**



[00217] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosionato de 2-aminopropanoato de (S)-((S)-1-feniletilo) (10 g), fosforocloridato de naftalen-1-ilo (7,14 g), TEA (7,60 ml) y DCM (120 ml) se combinaron para dar ((S)-1- feniletoksi-L-alaninil) fosforocloridato de naft-1-ilo en un rendimiento del 85% (9,7 g ) como un aceite espeso amarillo pálido.

[00218] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.89 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.74 (m, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.63 – 7.50 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.49 – 7.27 (m, 6H,  $\text{H}_3$ -napht and phe), 5.96 (dd,  $J = 6.7, 13.3, 0.5\text{H}$ , CH ester), 5.93 (dd,  $J = 6.6, 13.2, 0.5\text{H}$ , CH ester), 4.40 – 4.21 (m, 2H, NH and  $\text{CH}\alpha$ ), 1.61 (d,  $J = 6.6, 1.5\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$  Ala), 1.57 (d,  $J = 6.6, 1.5\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$  Ala), 1.52 (d,  $J = 6.8, 1.5\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$  ester), 1.49 (d,  $J = 6.8, 1.5\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17, 7.86.

[00219] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00220] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-

metiltetrahidrofuran-3,4-diol, 1,5 g (4,82 mmol) de nucleósido en 30 ml de THF, 1,9 ml de NMI (24,10 mmol), se añadieron seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) 6,04 g (14,5 mmol.) en 20 ml de THF. Después de la reacción y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 571 mg de prótido puro en un rendimiento del 17%, como un sólido blancuzco. MS (ES +) m/e: 693,25 (MH<sup>+</sup> 100%); la masa exacta: C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>P<sub>1</sub> calculado 693,2438, encontrado 693,2468.

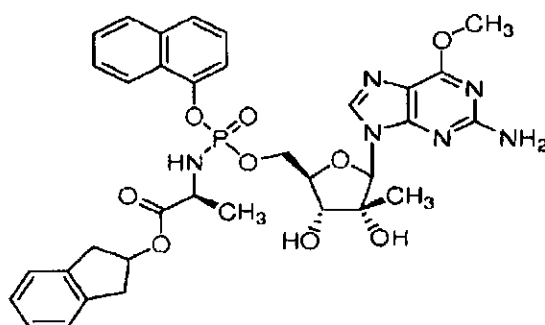
[00221] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20- 8.16 (m, 1H), 7.98, 7.94 (2 x s, 1H), 7.92- 7.85 (m, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.29- 7.22 (m, 5H), 6.00, 5.99 (2 x s, 1H), 5.74, 5.68 (2 x q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 1H), 4.57- 4.55 (m, 1H), 4.36- 4.28 (m, 1H), 4.28- 4.21(m, 1H), 4.06- 4.01 (m, 4H), 1.40, 1.41 (2 x d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (2 x s, 3H), 0.98, 0.96 (2 x s, 3H).

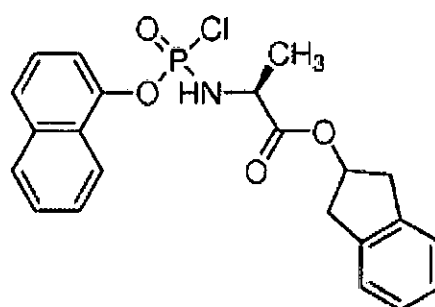
<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.30, 4.27.

#### [00222] **Ejemplo 16.**

[00223] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00224] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,3-dihidro-1-H-inden-2-ilo**



[00225] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2- aminopropanoato de (S)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo (2,00 g, 5,30 mmol.), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (1,38 g, 5,30 mmol) y TEA (1,48 ml, 10,60 mmol) en 30 ml de DCM seco, se combinaron para dar (2S)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il 2 - (cloro (naftalen-1-ilo) fosforilamino) propanoato en 65% de rendimiento (1,48 g), como un aceite de color amarillo y espeso.

[00226] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 – 8.05 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.90- 7.88 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.75 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.62 – 7.52 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.45, 7.44 (2 x t,  $J$ = 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 7.29- 7.20 (m, 4H, 4 x CH Ar ester), 5.68- 5.65, 5.63- 5.59 (2 x m, 1H, CH ester), 4.51, 4.25 (2 x bs, 1H, NH), 4.31 – 4.22 (m, 1H, CHa), 3.42- 3.32 (m, 2H, 2 x CH ester), 3.11- 3.00 (m, 2H, 2 x CH ester), 1.54, 1.52 (2 x d,  $J$ = 7.0 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16, 7.90

#### [00227] Paso 2: Síntesis del prótido

[00228] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R, 4R, 5R)-2 (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -5- (hidroximetil) -3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg (0,803 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF, se añadió 1,61 ml de  $t\text{BuMgCl}$  (1, 61 mmol), seguido por 690 mg de 2-(cloro(naftalen-1-ilo) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo (1,60 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 255 mg de prótido puro con un rendimiento del 45%, como un sólido blancuzco.

[00229] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

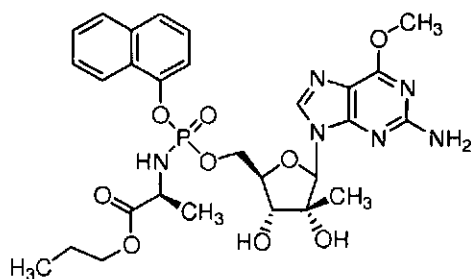
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17 – 8.10 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 7.95, 7.93 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ) 7.81 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.65, 7.63 (2 x d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.50 – 7.42 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2\text{-naph}$ ), 7.37- 7.33 (m, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 7.15- 7.08 (m, 4H, 4 x CH ester), 6.00 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.34- 5.31 (m, 1H, CH ester), 4.59 – 4.51 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.33 – 4.21 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$ ), 4.02, 4.01 (2 x s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 3.98- 3.95 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.20-3.01 (m, 2H, 2 x CH ester), 2.85- 2.78 (m, 2H, 2 x CH ester), 1.26, 1.25 (2 x d,  $J = 7.00\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{ Ala}$ ), 0.97, 0.94 (2 x s, 3H,  $2'\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.97, 174.73 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$ ,  $\text{C=O}$  ester), 162.73 (C6), 161.83 (C2), 154.53, 154.48 (C4), 147.97, 147.91 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 3.8\text{Hz}$ , ipso Naph), 141.52, 141.48, 141.36, 141.35, 139.28, 138.97, 136.24, 136.22, 128.87, 128.83, 127.88, 127.82, 127.81, 127.77, 127.52, 126.55, 126.51, 125.99, 125.60, 125.57, 125.52, 122.81, 122.75 (Naph, C9-Naph, 2 x ipso ester and 4 x CH ester), 116.24, 16.22 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$ , C2-Naph), 115.67, 115.65 (C5), 93.32, 93.11 (C1'), 82.28, 82.08 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$ , C4'), 79.98, 79.96 (C2'), 77.73, 77.69 (CH ester), 74.91, 74.57 (C3'), 67.97, 67.34 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$ , C5'), 54.36, 54.34 ( $6\text{OCH}_3$ ), 51.82, 51.71 (C $\alpha$  Ala), 40.49, 40.44, 40.33, 40.25 (2 x  $\text{CH}_2$  ester), 20.63, 20.49 ( $\text{CH}_3\text{ Ala}$ ), 26.9, 28.8, 28.7 (3 x  $\text{CH}_3$  ester) 20.4, 20.3 ( $2'\text{CCH}_3$ ),

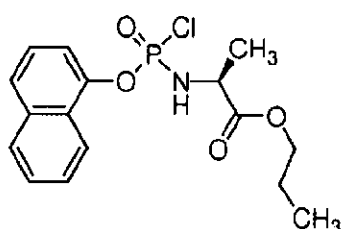
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.26

[00230] **Ejemplo 17.**

[00231] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-propilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00232] **Paso 1: 2-(cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-propilo**



[00233] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-aminopropanoato de (S)-propilo (2,00 g, 11,93 mmol), fosforodicloridato de naft-1-ilo (3,11 g, 11,93 mmol) y TEA (3,32 ml, 23,86 mmol) en 30 ml de DCM seco, se combinaron para dar 2-(cloro (naftalen-1-iloxy) fosforilamino) propanoato de (2S)-propilo en 82% de rendimiento (3,50 g), como un aceite claro espeso amarillo.

[00234] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 – 8.04 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -naph), 7.89, 7.88 (2 x d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -naph), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -naph), 7.64 – 7.55 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -naph), 7.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -naph), 4.51, 4.25 (2 x bs, 1H, NH), 4.28 – 4.27 (m, 1H, CHa), 4.15, 4.14 (2 x q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, O- $\text{CH}_2$  ester), 1.76– 1.65 (m, 2H, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$  ester), 1.59, 1.56 (2 x d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.99, 0.96 (2 x t,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29, 8.04

#### [00235] Paso 2: Síntesis del prótido

[00236] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg (0,803 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF se agregó 1,61 ml de *tert*-BuMgCl (1,61 mmol), seguido por 571 mg de 2-(cloro (naftalen-1-iloxy) fosforilamino) propanoato de (2S)-propilo (1,60 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, 163 mg de producto puro se obtuvo con un rendimiento del 32%, como un sólido blancuzco.

[00237] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

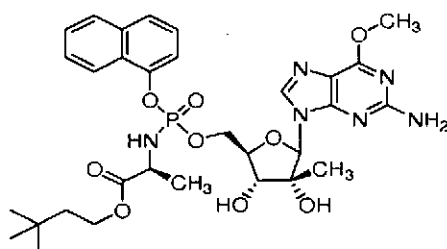
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 – 8.15 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 7.99, 7.97 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.90– 7.82 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.68, 7.65 (2 x d,  $J=8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.54 – 7.45 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6\text{-naph}$ ), 7.38, 7.36 (2 x t,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 6.04, 6.03 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.70– 4.61 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.37– 4.26 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.10– 4.04 (m, 1H,  $\text{H}\alpha$ ), 4.03 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 3.95 – 3.84 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$  ester), 1.53– 1.45 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  ester), 1.31 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.99, 0.97 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ), 0.82 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.13, 174.89 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}=5.0$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.75 (C6), 161.84 (C2), 156.56, 154.52 (C4), 148.02, 147.96 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}}=3.0$  Hz, ipso Naph), 139.33, 139.07 (CH8), 136.25, 136.22 (C10-Naph), 128.86, 128.82, (CH-naph), 127.85, 127.76 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}=6.3$  Hz, C9-Naph), 127.49, 126.55, 126.51, 125.97, 125.95, 122.81, 122.76 (CH-Naph), 116.24, 116.17 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}=4.5$  Hz, C2-Naph), 115.67, 115.66 (C5), 93.32, 93.17 (C1'), 82.30, 82.16 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}=8.8$  Hz, C4'), 80.04, 80.01 (C2'), 74.94, 74.71 (C3'), 68.00 ( $\text{OCH}_2$  ester), 67.87, 67.54 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}}=5.0$  Hz, C5'), 54.36 ( $6\text{OCH}_3$ ), 51.77, 51.17 (C $\alpha$  Ala), 20.84, 20.62 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.46, 20.44 ( $2'\text{CCH}_3$ ), 10.67, 10.65 ( $\text{CH}_3$  ester).

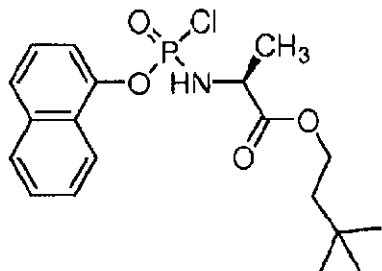
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.33, 4.22.

### [00238] *Ejemplo 18*

[00239] El -2((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-3,3-2 dimetilbutilo fue sintetizado de la siguiente manera:



**[00240] Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-3,3-dimetilbutilo**



[00241] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácidos) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-aminopropanoato de (S) -3,3-dimetilbutilo (2,00 g, 5,79 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1,51 g, 5,79 mmol) y TEA (1,61 ml, 11,58 mmol) en 30 ml de DCM seco, se combinaron para dar 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-3,3-dimetilbutilo en el 91% de rendimiento (2,10 g), como un aceite espeso claro amarillo.

[00242] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11, 8.09 (2 x d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.90- 7.89 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.64 – 7.55 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ - napht), 4.56- 4.45 (m, 1H, NH), 4.32- 4.26 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$  ester), 4.25– 4.21 (m, 1H, CHa), 1.64- 1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 1.58, 1.55 (2 x d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.98, 0.96 (2 x s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46, 8.02

**[00243] Paso 2: Síntesis del prótido**

[00244] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)- 5-(hidroximetil) - 3-etiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg (0,803 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF se agregó 1,61 ml de tert-BuMgCl (1,61 mmol), seguido por 640 mg de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-3,3 dimetilbutilo (1,60 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, 190 mg de producto puro se obtuvo con un rendimiento del 35%, como un sólido blancuzco.

[00245] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

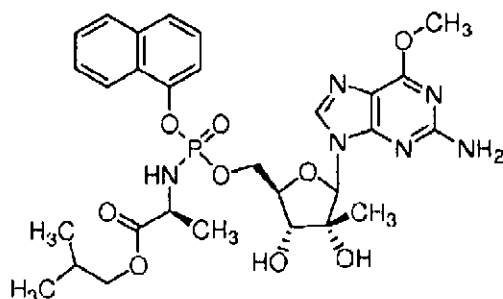
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20- 8.16 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 8.00, 7.98 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.85- 7.81 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.66, 7.64 (2 x d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.54- 7.45 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6\text{-naph}$ ), 7.39, 7.37 (2 x t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 6.04, 6.03 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.71- 4.61 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.36- 4.27 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_4'$ ), 4.03 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 4.02 - 3.91 (m, 2H,  $\text{H}_\alpha$  and  $\text{OCH}_2$  ester), 1.39- 1.29 (m, 5H,  $\text{CH}_3$  Ala and  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  ester), 0.99, 0.97 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ), 0.82, 0.81 (2 x s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$  ester).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.06, 174.80 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.0$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.73 (C6), 161.86 (C2), 154.55, 154.51 (C4), 148.00, 147.95 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 3.8$  Hz, ipso Naph), 139.36, 139.08 (CH8), 136.27, 136.25 (C10-Naph), 128.86, 128.80 (CH-Naph), 127.88, 127.73 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.3$  Hz, C9-Naph), 127.78, 127.76, 127.51, 126.51, 125.53, 125.98, 125.93, 122.83, 122.79 (CH-Naph), 116.22, 116.09 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$  Hz, C2-Naph), 115.67 (C5), 93.30, 93.16 (C1'), 82.29, 82.15 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz, C4'), 80.06, 80.03 (C2'), 74.90, 74.67 (C3'), 67.97, 67.50 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$  Hz, C5'), 64.01, 63.99 ( $\text{OCH}_2$  ester), 54.37, 54.35 ( $6\text{OCH}_3$ ), 51.74, 51.71 ( $\text{C}_\alpha$  Ala), 42.67, 42.60 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  ester), 30.08, 30.00 (3 x  $\text{CH}_3$  ester), 20.73, 20.52 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.46, 20.44 ( $2'\text{CCH}_3$ ).

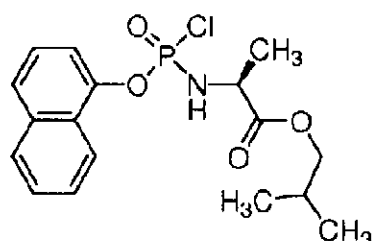
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.33, 4.29.

#### [00246] Ejemplo 19

[00247] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isobutilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00248] Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoatode (2S)-isobutilo



[00249] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) foforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-aminopropanoato de (S)-isobutil (2,5 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (2,06 g), TEA (2,19 ml) y DCM (50 ml) se combinaron para dar 2-(cloro(naftalen-1-iloxy)fosforilamino) propanoato de (2S)-isobutilo como un aceite crudo espeso amarillo pálido. El compuesto crudo se utilizó más adelante sin purificación adicional.

[00250] El siguiente es el resultado de NMR que analiza el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27, 7.96

#### [00251] Paso 2: Síntesis del prótido

[00252] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R, 4R, 5R) -2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil) -3 - metiltetrahidrofuran-3 ,4-diol, a una solución de 205 mg de nucleósido en 4 ml de THF se agregó tert-BuMgCl (1,31 ml) seguido por 2 - (cloro( naftalen-1-iloxy) fosforilamino) propanoato de (2S)-isobutilo (730 mg) en THF (2,6 ml). Después de la reacción y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, 66 mg de protido puro se obtuvo (16% de rendimiento). HPLC  $t_R$  = 27,61, 28,29 min. (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de MeOH (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 30 min).

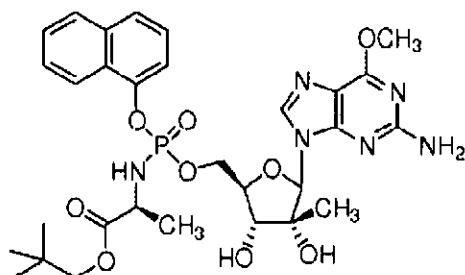
[00253] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21-8.14 (m, 1H), 7.98 and 7.95 (2s, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.56-7.36 (m, 4H), 6.02 and 5.98 (2s, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.09-3.98 (m, 4H), 3.80-3.64 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.32 (d,  $J$  = 7.1, 3H), 0.98 and 0.96 (2s, 3H), 0.87-0.82 (m, 6H).

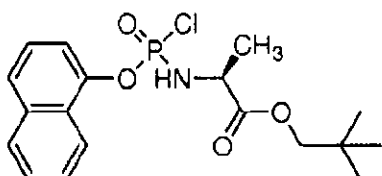
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.30, 4.19

#### [0001] Ejemplo 20

[00254] El 2 (S)-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl) metoxi (naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00255] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentil**



[00256] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de (2,2-dimetilpropilo)-L-alanina (1,5 g. se combinó con fosforodichloridato naftalen-1-ilo (1,18 g), TEA (1,26 ml) y DCM (20 ml) para dar 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-neopentilo con un rendimiento del 81% (1,4 g) como un aceite espeso amarillo pálido:

[00257] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (m, 1H,  $\text{H}_{18}$ -napht), 7.89 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.76 (m, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.66 – 7.53 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.46 (td,  $J = 2.0, 8.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 4.54 (m, 0.5H, NH), 4.46 (m, 0.5H, NH), 4.41 – 4.30 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.99-3.84 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 1.61 (d,  $J = 7.1$ , 1.5H,  $\text{CH}_3$  ala), 1.59 (d,  $J = 7.0$ , 1.5H,  $\text{CH}_3$  ala), 1.00 (s, 4.5H, tBu), 0.98 (s, 4.5H, tBu).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25, 7.96.

[00258] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00259] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R, 4R, 5R) -2 -(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-5- (hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, el nucleósido (6,0g, 19,29 mmol) en THF anhidro (50 ml) se agregó a una solución de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-

neopentilo (14,8 g., 38,58 mmol) a -78°C seguido por la adición de NMI (7,65 ml, 96,45 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4) para dar 3,5 g de protido como un sólido blancuzco en un rendimiento del 27,5%.

[00260] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.62 (m, 1H), 7.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 4H), 5.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 – 0.91 (2 s, 3H), 0.84 – 0.82 (2 s, 9H).

<sup>31</sup>P NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.37, 5.32.

[00261] Síntesis mejorada de 2 (S)-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo:

[00262] **Paso 1. Preparación de 2-(tert-butoxicarbonilamino) propanoato de (S)-neopentilo**

[00263] En un matraz de 3 bocas de 22 L equipado con un agitador mecánico, una termocupla interna, un baño de enfriamiento con hielo/sal y una entrada de nitrógeno, se colocó Boc-L-alanina (900 g, 4,75 mol grado 99%, producto No 01322 . Chem-Impex) y alcohol neopentílico (502,4 g, 5,70 mol, 1,2 equiv, grado 99%, producto No N7206 Aldrich) en 9 litros de diclorometano anhidro. A esta mezcla se agregó solución EDCI (1,37 kg, 7,12 mol, 1.5 equiv, producto No 00.050, de Chern-Impex) como una porción única seguido por la adición en porciones de DMAP (58 g, 0,475 mmol, 99% grado, producto No 107700, Aldrich) a 0°C. La mezcla se dejó calentar lentamente en el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 15 hs. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC (R<sub>f</sub> = 0,4, hexano: acetato de etilo (85:15), mancha de ninhidrina). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 L) y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 2 L) y salmuera (2 L). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (EMD grado), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4 kg, Silicycle, SiliaFlash® P60) utilizando una mezcla de gradiente constante de hexanos: acetato de etilo (85:15) para dar 903 g (3,48 mol, 74%) del compuesto 2 como un aceite amarillo claro después de la concentración al vacío.

**[00264] Paso 2. Preparación 2-aminopropanoato de (S)-neopentilo de ácido p-toluensulfónico.**

[00265] La conversión se realizó utilizando un matraz de 3 bocas de cabezal abierto de 22 L equipado con un agitador mecánico y una termocupla interna a una solución agitada de 2-(tert-butoxicarbonilamino) propanoato de (S)-neopentilo (900 g, 3,47 mol) en 14 L de acetato de etilo se agregó PTSA.H<sub>2</sub>O (660 g, 3,47 mol, 98% de grado reactivo, producto No 161993, Aldrich) y se calentó a 65°C durante 10 hs. La mezcla se enfrió para dar un sólido blanco a temperatura ambiente y se enfrió en baño de hielo durante 30 min. antes de la filtración. La solución de la mezcla se filtró y se secó en un horno de vacío (40°C, Welch Model 2034, ca. mmHg 10) durante 15 hs. para producir 907 g (2,74 mol, 79%) del producto deseado.

**[00266] Paso 3. Preparación de fosforodichloridato de naftalen-1-ilo**

[00267] En un matraz de 3 bocas de 22 L equipado con un agitador mecánico y una termocupla interna, en baño de enfriamiento de hielo seco/acetona, un embudo adicional y una entrada de nitrógeno se colocó 1-naftol (780 g, 5,41 mol, 491g de Aldrich, ≥99% de grado, producto N° N1000 y 289 g de Alfa Aesar grado 99%, producto N° de A11862) en 10 litros de MTBE a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota POCl<sub>3</sub> (495 ml, 5,41 mol, ReagentPlus ® 99%, producto N° 201170, Aldrich) en un embudo adicional, en 5 min (Nota: no se observó exotermia) bajo presión de nitrógeno. A esta solución a -25°C (temperatura interna) se añadió lentamente trietilamina (754 ml, 5,41 mol, de grado ≥ 99,5%, producto No 471283, Aldrich) durante una hora (nota: exotermia observada) y luego el baño de enfriamiento se retiró después de completar la adición. La mezcla de reacción fue envejecida durante 3 horas a temperatura ambiente bajo presión de nitrógeno. La sal de clorhidrato de trietilamina se filtró usando un embudo 3 L sinterizado (tamaño mediano) y el filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida a <20 °C de baño de agua para dar el producto deseado como un aceite claro de color amarillo oscuro (1219 g, 86,3%) que se utilizó sin purificación adicional.

**[00268] Paso 4. Preparación de 2-(cloro-(naftalen-1-il)fosforilamino)-propanoato de (2S)-neopentilo**

[00269] Fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1219g 4,67 mol) y 2 aminopropanoato de (S)-neopentilo de ácido p-toluensulfónico(1547g., 4,67 mol) se suspendieron en diclorometano anhidro (15 L) en un matraz de 3 bocas de 22 L equipado con un agitador mecánico y una termocupla interna, en baño de enfriamiento de hielo seco/acetona, un embudo adicional y una entrada de nitrógeno. La trietilamina anhidra (1,3 L, 9,34 mmol, grado ≥99,5%, producto No 471283, Aldrich) se añadió lentamente a -25°C durante una h. Más tarde, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche y se monitoreó por <sup>13</sup>P NMR. Una vez

finalizado, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo crudo resultante se trituró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo (2 L) hexano (2 litros), se filtró mediante una almohadilla breve de gel de sílice (Silicycle, SiliaFlash® P60, de 3 pulgadas de altura, embudo: 3 L de tamaño medio) y se eluyó con una mezcla de acetato de etilo /hexano (3 L: 3 L), seguido de enjuague con una mezcla de acetato de etilo / hexano (1,5 L:1,5 L). Tras la concentración, el aceite oscuro se diluyó con 3 L de THF y se concentró de nuevo a presión reducida para entregar 1700 g (94%) de producto que se utilizó sin purificación adicional.

**[00270] Paso 5. Síntesis de 2-(((2R, 3R, 4R, 5R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) - 3,4-dihidroxi-4- methiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-il) fosforilamino)-propanoato de (2S)-neopentilo**

[00271] A una solución de (3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, (450 g, 1,45 mol 1,0 equiv) en THF anhidro (7 L) en un matraz de 3 bocas de 22 L equipado con un agitador mecánico y una termocupla interna, un baño de enfriamiento, un embudo adicional y una entrada de nitrógeno se añadió lentamente 1,0 M de terc-BuMgCl en THF (Aldrich, 2,89 L, 2,89 mol, 2.0 equiv) en baño de hielo seco/acetona (temperatura interna =  $-2 \pm 1^\circ\text{C}$ ) más de 45 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante dio una suspensión blanca, después de agitar 30 min y a esta se agregó gota a gota una solución de 2-(cloro-(naftalen-1-il) fosforilamino)-propanoato de (2S)-neopentilo (1,11kg, 2,895 mol, 2,0 equiv) en THF (1,6 L) durante 40 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (15 hs). El progreso de la reacción se siguió por TLC (97:3 DCM: MeOH,  $\lambda_{254}$  nm,  $R_f = 0,3$ . Ver más abajo el diagrama de TLC típico) y LC/MS. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se sofocó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7 L) gota a gota durante aprox. 20 min. y se agitó vigorosamente durante 20 min. La mezcla de reacción (capa THF) se separó de una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La capa acuosa se extrajo con THF (3 L). La capa orgánica combinada (LA) se lavó con salmuera (2 l), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida por debajo de  $39 \pm 1^\circ\text{C}$ . El producto crudo (1.600 g) se purificó por ambas columnas de gel de sílice y cromatografía Biotage. Producto crudo (1600 g) disuelto en 1,2 L de DCM cargó en una columna de vidrio (11 "x 20" de alto) con gel de sílice (13 kg, Silicycle, SiliaFlash P60®) y se purificó mediante un eluyente de 1% MeOH en DCM MeOH--> 4% en DCM (300 L), recogiendo fracciones (botellas ámbar de 4 L x 55) para dar tres fracciones por un total de 730 g. Se requirió la purificación adicional de este material.

[00272] Corrida de purificación 1 de la Parte A: El primer lote A disuelto (140 g) en 300 ml se purifica de nuevo por Biotage (columna F75L, 800 g) para dar 92 g de producto como un material puro. Fue eluido mediante una mezcla de 0,5% de MeOH en DCM -->

3% de MeOH en DCM (60 L de DCM), recogiendo la fracción (frascos Erlenmeyer de 1 L x 20 y de 2 L x 20). Esto dio una relación de diastereomérica (68:32) por HPLC. La relación diastereomérica a partir de la mezcla pura antes de la purificación fue de alrededor de 50:50.

[00273] Corrida de purificación 2 de la Parte B: El lote principal B (420 g) disuelto en 1 litro de DCM se purificó de nuevo mediante Biotage (columna F150M, 2,5 kg) para dar 296 g de producto puro. Fue eluido con una mezcla de 0,5% de MeOH en DCM MeOH -> 3% en DCM (200 L de DCM), recogiendo una fracción (botella de 4 L x 45). Esto dio una relación de diastereomérica (49:51) por HPLC. Las fracciones impuras se combinaron y se purificaron juntas en "Corrida 3".

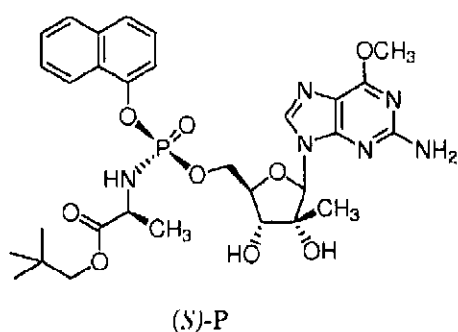
[00274] Corrida de purificación 3 a partir de la Parte C: El último lote C (170 g) disueltos en 500 ml de DCM se purificó de nuevo por Biotage (F75L, 800 g) con 50 L de DCM. Fue eluido con una mezcla de 1% de MeOH en DCM--> 3% de MeOH en DCM recogiendo una fracción (botella de 4 L x 45). Lamentablemente, la pureza requerida no se ha logrado ninguna de las fracciones recogidas. Todos los materiales impuros combinados (un total de crudo de 220 g) a partir de las Corridas 1, 2 y 3 disueltas en 600 ml de DCM se cargaron en una columna de vidrio (11' x 20' de altura) con gel de sílice (11 kg, Silicycle, SiliaFlash ® P60). Con la mezcla eluyente similar de 1% de MeOH en DCM – MeOH--> 3% en DCM (200 L de DCM), de obtuvo 152 g de producto puro. La relación de diastereomérica fue (41:59) por HPLC.

[00275] Se desprende de este trabajo que la proporción de diastereómeros se puede controlar mediante la selección de las fracciones cromatográficas adecuadas.

[00276] En resumen, la purificación de tres corridas de los g 730 proporcionaron un total de 540 g de producto puro. Para eliminar las trazas de DCM, los 540 g se disolvieron en 3 L. (x 2) de metanol, luego se evaporó en un matraz rotovap de 20 L. El producto se secó por completo por un rotavap de L 20 a  $39 \pm 1^\circ\text{C}$  durante 15 horas para producir un sólido en polvo de color blancuzco. El producto en bandejas de vidrio se secó en un horno (3 días,  $39^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ , <5 a 10 mmHg) hasta que se alcanzó peso constante para obtener 517 g (0,785 mol, 54,3%, <2000 ppm MeOH) como un sólido blancuzco.

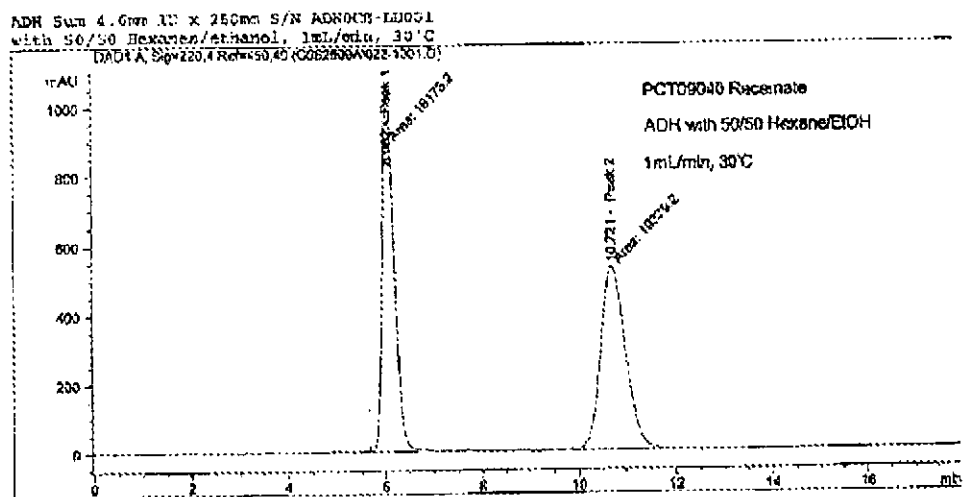
#### [0002] **Ejemplo 21**

[00277] Los diastereómeros separados (pico 1) 2(S)-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (S)-P 2,2-dimetilpropilo se purificó a partir de la mezcla de diastereomérica de la siguiente manera:



[00278] Una mezcla 1:1 de diastereómeros del 2 (S )-((( ( 2R, 3R, 4R, 5R) -5 - (2 - amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi (naftalen-1- iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetipropilo (10,0 g) fue tomada en etanol: hexano en 1:1 y se cargó en una columna quiral Chiral Pak AD y se eluyó con el mismo solvente. La detección UV se realizó a 300 nm. El análisis de las fracciones se llevó a cabo en una columna quiral Chiral Pak AD (5 um, 4,6 mm ID x 250 mm, S/N ADHOCE LD00-1) con un caudal de 1 ml/min y detección a 300 nM. Se obtuvo la separación completa de los dos diastereómeros (ver figura debajo).

Figura 1. Separación de diastereómeros mediante cromatografía quiral.



[00279] El pico 1 con un tiempo de retención de 6 min en el columna analítica, y se obtuvo 4,75 (95,9% de rendimiento) de un diastereómero solo con el 99,9% de ee (exceso enantiomérico).

[00280] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>-naph), 7.97 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.85 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>-naph), 7.67 (d,  $J = 8.00$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>-naph), 7.52 – 7.45 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>-naph), 7.38 (t,  $J = 8.00$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>-naph), 6.00 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.68- 4.57 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.31- 4.25 (m, 2H, H<sub>3</sub>', H<sub>4</sub>'),

4.09 – 4.03 (m, 4H, H $\alpha$ , 6OCH<sub>3</sub>), 3.76, 3.64 (AB,  $J_{\text{AB}} = 10.50$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub> ester), 1.33 (d,  $J = 7.50$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Ala), 0.96 (s, 3H, 2'CCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub> ester)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  175.05 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.00$  Hz, C=O ester), 162.73 (C6), 161.87 (C2), 154.55 (C4), 147.97 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.30$  Hz, ipso Naph), 139.09 (CH8), 136.26 (C10-Naph), 128.78 (CH-Naph), 127.89 (d,  $^3J_{\text{C-O-P}} = 6.30$  Hz, C9-Naph), 127.71, 127.46, 126.46, 125.93, 122.80 (C11-Naph), 116.17 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 2.50$  Hz, C2-Naph), 115.58 (C5), 93.21 (C1'), 82.16 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.80$  Hz, C4'), 79.97 (C2'), 75.36 (CH<sub>2</sub> ester), 74.69 (C3'), 67.64 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.00$  Hz, C5'), 54.23 (6OCH<sub>3</sub>), 51.78 (C $\alpha$  Ala), 32.24 (C ester), 26.69 (3 x CH<sub>3</sub> ester), 20.60 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.30$  Hz, CH<sub>3</sub> Ala), 20.30 (2'CCH<sub>3</sub>)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.22

[00281] La configuración absoluta del producto de pico 1 se determinó que era (S)-P por VCD.

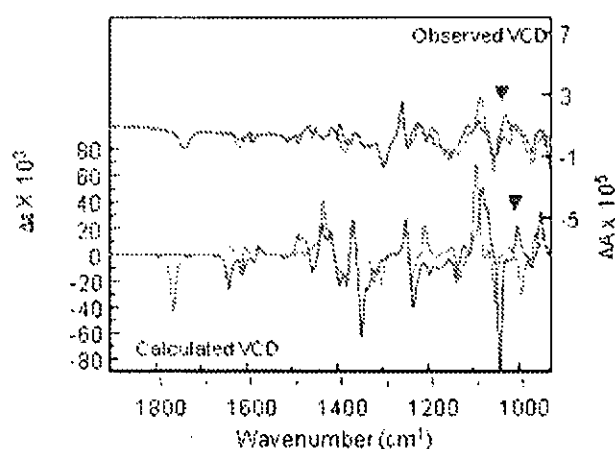
[00282] **Medición experimental de espectro VCD:** Una muestra de 6 mg del compuesto del pico 1 se disolvió en 125  $\mu\text{L}$  de CDCl<sub>3</sub> y se colocó en una celda de longitud de paso de 100  $\mu\text{m}$  con ventanas de BaF<sub>2</sub>. Los espectros de IR y de VCD se registraron en un espectrómetro de ChiralIR VCD (BioTools, Inc., Jupiter, FL), equipado con DualPEM, con resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ , durante 8 hs de recolección para muestra y solvente, y un instrumento optimizado a 1400  $\text{cm}^{-1}$ .

[00283] **Cálculos teóricos:** Las configuraciones diastereoméricas de (S)-P y (R)-P mostradas anteriormente se construyeron con el software de modelado molecular HyperChem (Hypercube, Inc., Gainesville, FL). Búsquedas conformacionales se llevaron a cabo con Spartan 06 (Wavefunction, Inc., Irvine, CA) a nivel de mecánica molecular. Estas búsquedas conformacionales identificaron más de 100 posibles conformaciones de cada diastereómero. La geometría, la frecuencia y la IR y los cálculos de intensidad de VCD se llevaron a cabo a un nivel de DFT (B3LYP funcional/ 6-31g (d) base establecida) con Gausiano 03 (Gaussian Inc., Wallingford, CT) para 9 confirmaciones de baja energía de cada diastereómero identificado en la búsqueda conformacional. Las

frecuencias calculadas fueron escaladas por 0,97 y las intensidades de IR y VCD se convirtieron a bandas de Lorentzianas con  $6\text{-cm}^{-1}$  de ancho medio para la comparación de experimentar.

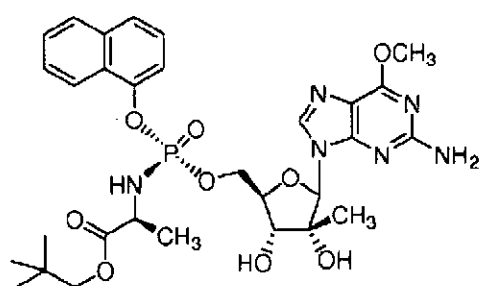
[00284] **Análisis:** El VCD calculado para los dos diastereómeros presentan casi la imagen especular de intensidad VCD de las bandas a  $\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ , que corresponden a las características observadas a  $\sim 1030\text{ cm}^{-1}$  (las distintas características de IR en esta región también se producen con mayor frecuencia en el espectro observado en comparación con los espectros calculados). Estas bandas corresponden a estiramientos antisimétricos de las uniones  $\text{H}_2\text{C-O-P}$  (determinado por la animación de los modos normales calculados). Este modo de estiramiento sirve como marcador de la quiralidad en el fósforo, lo que permite la asignación de la configuración del pico 1 a (S)-P y el pico 2 a (R)-P. En otras regiones de los espectros entre  $1000$  y  $1300\text{ cm}^{-1}$ , el espectro VCD para (S)-P calculado muestra intensidad de VCD más positiva que el espectro de VCD para (R)-P. Estas diferencias también son, en general, reflejadas en las diferencias entre los espectros experimentales. Este análisis VCD de los dos diastereómeros ofrece la asignación de la quiralidad en el fósforo como (S)-P para el diastereómero del pico 1 y (R)-P para el diastereómero del pico 2, y es consistente con las configuraciones R para los cuatro carbonos quirales en el anillo de cinco miembros y configuración S en el péptido.

[00285] **Figura: Espectros de VCD observados y calculados para el Pico 1 (naranja) y el Pico 2 (azul).**



### [0003] **Ejemplo 22**

[00286] El diastereómero separado (Pico 2) 2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (R)-P 2,2-dimetilpropilo se purificó a partir de la mezcla de diastereomérica de la siguiente manera:



(R)-1P

[00287] Como se describió anteriormente, el Pico 2, con un tiempo de retención de 10,7 min en la columna de análisis, proveyó 5,29 g (100% de rendimiento) de un diastereómero individual con un exceso diastereomérico de 99,8%. (95,9% de rendimiento) de un diastereómero individual de 99,9% ee (exceso enantiomérico). La configuración absoluta del diastereómero del Pico 2 fue determinada por VCD como (R)-P como se describió anteriormente.

[00288] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8.20 – 8.18 (m, 1H, H<sub>8</sub>-naph), 7.95 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.89 – 7.87 (m, 1H, H<sub>5</sub>-naph), 7.70 (d,  $J$  = 8.50 Hz, 1H, H<sub>4</sub>-naph), 7.54 – 7.50 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>-naph), 7.41 (t,  $J$  = 7.00 Hz, 1H, H<sub>3</sub>-naph), 5.99 (s, 1H, H<sub>1</sub>'), 4.63–4.55 (m, 1H, H<sub>5</sub>'), 4.34 (d,  $J$  = 9.00 Hz, 1H, H<sub>3</sub>'), 4.28 – 4.23 (m, 1H, H<sub>4</sub>'), 4.08 – 4.03 (m, 4H, H $\alpha$ , 6OCH<sub>3</sub>), 3.72, 3.59 (AB,  $J_{AB}$  = 10.50 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> ester), 1.33 (d,  $J$  = 7.50 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Ala), 0.98 (s, 3H, 2'CCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub> ester)

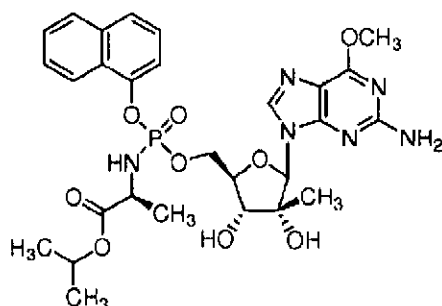
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  174.78 (d,  $^3J_{C-C-N-P}$  = 6.00 Hz, C=O ester), 162.72 (C6), 161.89 (C2), 154.51 (C4), 148.00 (d,  $^2J_{C-O-P}$  = 7.00 Hz, ipso Naph), 139.38 (CH8), 136.30 (C10-Naph), 128.84 (CH-Naph), 127.88 (d,  $^3J_{C-C-O-P}$  = 6.30 Hz, C9-Naph), 127.74, 127.46, 126.51, 125.95, 122.76 (CH-Naph), 116.21 (d,  $^3J_{C-C-O-P}$  = 3.20 Hz, C2-Naph), 115.60 (C5), 93.37 (C1'), 82.32 (d,  $^3J_{C-C-O-P}$  = 8.00 Hz, C4'), 79.91 (C2'), 75.34 (CH<sub>2</sub> ester), 74.94 (C3'), 68.12 (d,  $^2J_{C-O-P}$  = 5.00 Hz, C5'), 54.21 (6OCH<sub>3</sub>), 51.71 (C $\alpha$  Ala), 32.21

(C ester), 26.66 (3 x CH<sub>3</sub> ester), 20.81 (d,  $^3J_{C-C-N-P}$  = 6.30 Hz, CH<sub>3</sub> Ala), 20.27 (2'CCH<sub>3</sub>)

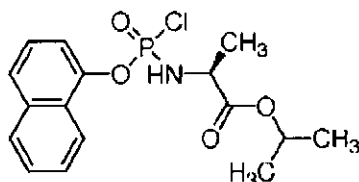
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.28

### [00289] Ejemplo 23

[00290] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4 metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-isopropilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00291] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-isopropilo**



[00292] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de naftil fosforoaminocloridatos, la sal HCl de isopropiloxi-L-alanina (5 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (7,30g TEA (8,31 ml) y DCM (146 ml) se combinaron para dar 2-cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-propanoato de (2S)-isopropilo en un rendimiento del 61% (6,52g), como un aceite espeso amarillo pálido. HPLC:  $t_R$  = 18,71 18,95 min (columna: Varian Pursuit RXs 5, Cl8, 150x4,6 mm. El método es gradiente lineal H<sub>2</sub>O/ACN: 0% a 100% de ACN en 30min.)

[00293] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14-8.08 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.3, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 1.57 and 1.55 (2d, J=7.1, 3H), 1.34 and 1.26 (2s, 3H)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31, 8.01.

[00294] **Paso 2. Síntesis de prótido**

Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 1,2 g (3,85 mmol) de nucleósidos y 1,53 ml (19,25 mmol) de NMI en 12 ml de THF, se agregó 4,10 g de 2 - (cloro (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-isopropilo (11,55 mmol) disuelto en 12 ml de THF. Después de la

reacción y purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 505 mg de prótido puro con un rendimiento del 21%, como un sólido blancuzco. HPLC  $t_R$  = 18,27, 18,81 min. (columna: Varian Pursuit RXs 5, C18, 150x4,6 mm. El método esgradiente lineal H<sub>2</sub>O/ACN 0% a 100% de ACN en 30 min).

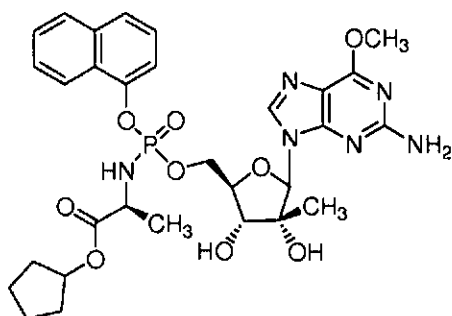
[00295] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.19 - 8.165 (m, 1H, H<sub>8</sub>-napht), 8.03, 8.00 (2 x s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.89 - 7.85 (m, 1H, H<sub>5</sub>-napht), 7.71 - 7.67 (m, 1H, H<sub>4</sub>-napht), 7.56 - 7.46 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>-napht), 7.42 - 7.37 (m, 1H, H<sub>3</sub>-napht), 6.00, 5.99 (2 x s, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H, CH ester), 4.64 - 4.59 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.37 - 4.23 (m, 2H, H<sub>3'</sub> and H<sub>4'</sub>), 4.05 (s, 3H, 6OCH<sub>3</sub>), 3.98 - 3.92 (m, 1H, CHα), 1.32 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>Ala), 1.16 - 1.12 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>ester), 0.98, 0.97 (2 x s, 3H, 2'CCH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.35, 4.25.

#### [00296] **Ejemplo 24**

[00297] El 2((2R, 3R, 4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



#### [00298] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino) propanoato de (2S)-ciclopentilo**

Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal de tosilato de 2 aminopropanoato de (S)-ciclopentil (4,00 g, 12,14 mmol), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo(3,17 g, 12,14 mmol) y TEA (1,60 ml, 24,28 mmol) en 30 ml de DCM seco, se combinaron para dar 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclopentilo con el 65 % de rendimiento (3,01 g), como un aceite espeso claro de color amarillo.

[00299] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto

sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13- 8.09 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.95- 7.88 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.74 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.64- 7.54 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.50- 7.40 (m, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 5.30- 5.28, 5.25-5.23 (2 x m, 1H, CH ester), 4.63 – 4.57 (m, 1H, NH), 4.28- 4.25 (s, 1H, CHa), 1.94- 1.85 (m, 2H, 2 x  $\text{CH}_{2a}$  ester), 1.79- 1.69 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_{2b}$  ester, 2 x  $\text{CH}_{2c}$  ester), 1.66- 1.59 (m, 2H, 2 x  $\text{CH}_{2d}$  ester) 1.57, 1.54 (2 x d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38, 8.13.

#### [00300] Paso 2: Síntesis del prótido

[00301] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, a una solución de 250 mg (0,80 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF, y NMI 0,47 ml (4,02 mmol), se agregó 920 mg de 2-(cloro (naftalen-1- iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-ciclopentilo (2,40 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación con cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo 75 mg de prótido puro con un rendimiento del 14%, como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R = 19,52, 19,96$  min. (Columna: Varian Pursuit XRs 5, C18, 150x4,6 mm El método es: gradiente lineal  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ : 0% a 100% de ACN en 30 min.)

[00302] Los siguientes son los resultados de NMR analizan el compuesto sintetizado:

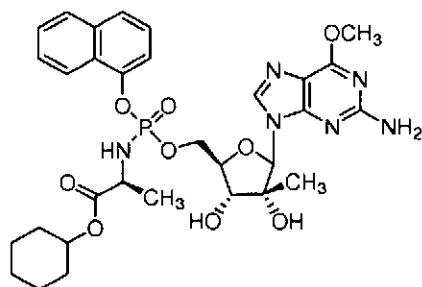
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19- 8.15 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 7.98, 7.96 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.86– 7.82 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.68, 7.65 (2 x d,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.53 – 7.44 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6\text{-naph}$ ), 7.39, 7.37 (2 x t,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 6.02, 6.00 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.00- 4.97 (m, 1H, CH ester), 4.66- 4.58 (m, 2H,  $\text{H}_5'$ ), 4.37- 4.24 (m, 2H,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_4'$ ), 4.04 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 4.01- 3.93 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$  Ala), 1.78- 1.69 (m, 2H, 2 x  $\text{CH}_{2a}$ , 2 x  $\text{CH}_2$  ester), 1.60- 1.47 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_{2b}$ , 2 x  $\text{CH}_2$  ester), 1.28 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.98, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.87, 174.62 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}=5.0$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.73 (C6), 161.86 (C2), 154.55, 154.50 (C4), 148.01, 147.95 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}}=3.8$  Hz, ipso Naph), 139.38, 139.08 (CH8), 136.27, 136.24 (C10-Naph), 128.86, 128.81 (CH-Naph), 127.86, 127.78 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}=5.0$  Hz, C9-Naph), 127.73, 127.47, 126.52, 126.48, 125.96, 125.93, 122.78, 122.74 (CH-Naph), 116.21, 116.13 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}=3.8$  Hz, C2-Naph), 115.63, 115.60 (C5), 93.37, 93.19 (C1'), 82.31, 82.16 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}=8.8$  Hz, C4'), 80.00, 79.96 (C2'), 79.52, 79.50 (CH ester), 74.95, 74.71 (C3'), 68.06, 67.59 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}}=5.0$  Hz, C5'), 54.30, 54.29 ( $6\text{OCH}_3$ ), 51.81, 51.75 (C $\alpha$  Ala), 33.52, 33.39 (2 x  $\text{CH}_2$ -2 and 5 ester), 24.60, 24.58 (2 x  $\text{CH}_2$ -3 and 4 ester), 20.67, 20.63 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.44, 20.36 ( $\text{CH}_3$ ).

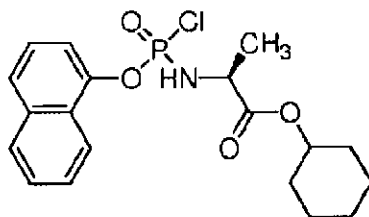
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.36, 4.20.

#### [00303] Ejemplo 25.

[00304] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S) ciclohexilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00305] Paso 1: Síntesis de 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)- fosforilamino) propanoato de (2S)-ciclohexilo



[00306] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal clorhidrato de ciclohexiloxi-L-alanina (2g) fue combinada con con fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (2,54 g), TEA (2,7 ml) y DCM (55 ml) para dar 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino) propanoato de (2S)-ciclohexilo con un rendimiento del 69% (2,64 g) como un aceite espeso amarillo pálido:

[00307] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.89 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.76 (m, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.60 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.46 (td,  $J = 2.4, 7.9$ , 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 4.93 – 4.83 (m, 1H, CH ester), 4.51 – 4.42 (m, 0.5H, NH), 4.40 – 4.33 (m, 0.5H, NH), 4.28 (s, 1H,  $\text{CH}_\alpha$ ), 1.82 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.58 (d,  $J = 7.1$ , 1.5H,  $\text{CH}_3$  Ala), 1.56 (d,  $J = 6.9$ , 1.5H,  $\text{CH}_3$  Ala), 1.61 – 1.31 (m, 6H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29, 7.94.

#### [00308] Paso 2: Síntesis del prótido

[00309] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, a una solución de 980 mg (3,15 mmol) de nucleósido y NMI 1,25 ml (15,74 mmol) en 30 ml de THF, se añadió 3,82 g de 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclohexilo (9,44 mmol) en 20 ml de THF. Después de la reacción y purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo 730 mg de protido puro con un rendimiento del 14%, como un sólido blancuzco. MS (ES+)  $m/e$ : 671,26 ( $\text{MH}^+$ , 100%) Masa precisa:  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_1$  calculada 671,2594, encontrada 671,2584.

[00310] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

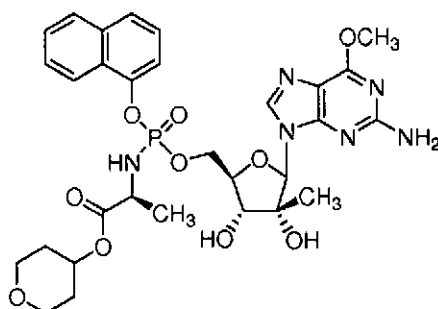
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19- 8.15 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -naph), 7.98, 7.96 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.84- 7.82 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.67, 7.65 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.53- 7.44 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ -napht), 7.41- 7.36 (m, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 6.02, 6.00 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.69- 4.60 (m, 3H, CH ester and  $\text{H}_5$ ), 4.35- 4.29 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.04 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 4.00 (q,  $J = 7.77$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\alpha$  Ala), 1.69- 1.60 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$  ester), 1.31- 1.19 (m, 9H, 3 x  $\text{CH}_2$  ester and  $\text{CH}_3$  Ala), 0.98, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.51, 174.25 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.00$  Hz, C=O ester), 162.72 (C6), 161.86 (C2), 154.55, 154.50 (C4), 148.03, 148.01 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 3.80$  Hz, ipso Naph), 139.33, 139.05 (CH8), 136.28, 136.25 (C10-Naph), 128.85, 128.79 (CH-Naph), 127.88, 127.73 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.3$  Hz, C9-Naph), 127.46, 126.82, 126.53, 126.48, 125.95, 125.91, 122.81, 122.76, 122.27 (CH-Naph), 116.21, 116.12 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.80$  Hz, C2-Naph), 115.62, 115.59 (C5), 93.35, 93.17 (C1'), 82.31, 82.15 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.80$  Hz, C4'), 79.99, 79.96 (C2'), 74.94, 74.92 (CH ester), 74.95, 74.71 (C3'), 68.05, 67.56 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.00$  Hz, C5'), 54.29 (6OCH<sub>3</sub>), 51.85, 51.79 (C $\alpha$  Ala), 32.35, 32.39 (2 x CH<sub>2</sub>-2 and 6 ester), 26.35 (2 x CH<sub>2</sub>- 3 and 4 ester), 24.57 (CH<sub>2</sub>-5 ester), 20.81, 20.60 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.30$  Hz, CH<sub>3</sub> Ala), 20.36, 20.33 (CH<sub>3</sub>).

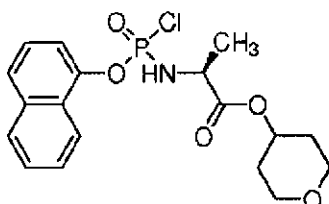
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.34, 4.26.

#### [00311] *Ejemplo 26*

El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)methoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00312] **Paso 1. Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilaminopropanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo.**



[00313] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2 -aminopropanoato de (S)-tetrahidro-2H-

piran-4-ilo (1,00 g, 2,90 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (0,76 g, 2,90 mmol) y TEA (0,80 ml, 5,79 mmol) en 30 ml de DCM seco, se combinaron para dar 2-(cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo con el 70% de rendimiento (0,84 g), como un aceite espeso claro de color amarillo.

[00314] Los siguientes son los resultados de NMR analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11, 8.08 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.91, 7.89 (2 x d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.72, 7.66 (2 x d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.61 – 7.51 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ ), 7.47 (t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 5.12 – 4.99 (m, 1H, CH ester), 4.57 (bs, 1H, NH), 4.31 – 4.22 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$  Ala), 3.98 – 3.80 (m, 2H, 2 x  $\text{CH}_{2a}$  ester), 3.53 – 3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_{2b}$  ester), 1.97 – 1.88 (m, 2H,  $\text{CH}_{2c}$  ester), 1.71 – 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_{2d}$  ester), 1.54, 1.51 (2 x d,  $J = 7.00$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19, 8.00

#### [00315] Paso 2. Síntesis del prótido

[00316] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, a una solución de 250 mg (0,80 mmol) de nucleósido en 3 ml de THF, se añadió 1,60 ml de una solución 1 M de tert-BuMgCl en THF, seguido por 640 mg de 2-(cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo (1,6 mmol) en THF (3 ml). La reacción estándar y la purificación en cromatografía en columna de gel proporcionaron 142 mg del prótido final como un sólido blancuzco con un rendimiento del 26%. HPLC:  $t_R = 16,72$ , 17,08 min. (Columna: Varian Pursuit XRs 5, C18, 150x4,6 mm El método es: gradiente lineal  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ : 0% a 100% de ACN en 30 min).

[00317] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

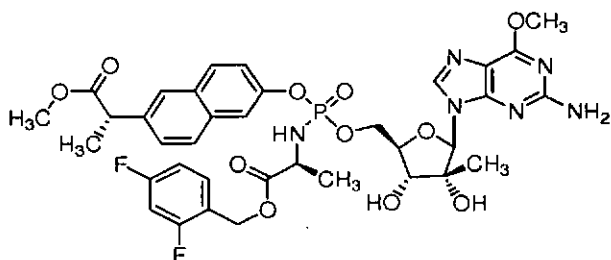
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19- 8.15 (m, 1H), 7.99, 7.97 (2 x s, 1H), 7.87– 7.83 (m, 1H), 7.69- 7.65 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.42- 7.36 (m, 1H), 6.02, 6.00 (2 x s, 1H), 4.81- 4.73 (m, 1H), 4.67- 4.59 (m, 2H), 4.36- 4.24 (m, 2H), 4.06- 4.03 (m, 4H), 3.79- 3.72 (m, 2H), 3.47- 3.37 (m, 2H), 1.80- 1.70 (m, 2H), 1.54- 1.49 (m, 2H), 1.32, 1.30 (2 x d,  $J=5.45$  Hz, 3H), 0.98, 0.97 (2 x s).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.31, 174.07 (2 x d,  $^1J_{\text{C-C-N,P}} = 5.0$  Hz, C=O ester), 162.73 (C6), 161.89, 161.87 (C2), 154.58, 154.53 (C4), 148.00, 147.96 (ipso Naph), 139.39, 139.11 (CH8), 136.28, 136.25 (C10-Naph), 128.85, 128.79 (CH-Naph), 127.86, 127.77 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O,P}} = 5.0$  Hz, C9-Naph), 127.49, 127.25, 126.97, 126.69, 126.54, 126.51, 125.98, 125.92, 122.79, 122.74 (CH-Naph), 116.24, 116.12 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O,P}} = 3.8$  Hz, C2-Naph), 115.61 (C5), 93.37, 93.20 (C1'), 82.34, 82.16 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O,P}} = 8.8$  Hz, C4'), 79.99, 79.95 (C2'), 74.96, 74.73 (CH ester), 71.33 (C3'), 68.14, 67.65 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O,P}} = 5.0$  Hz, C5'), 66.04, 66.02 (2 x  $\text{CH}_2\text{O}$  ester), 54.29 ( $6\text{OCH}_3$ ), 51.85, 51.76 (C $\alpha$  Ala), 32.52, 32.48 (2 x  $\text{CH}_2$  ester), 20.67, 20.50 (2 x d,  $^4J_{\text{C-C-N,P}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.35, 20.31 ( $\text{CH}_3$ )

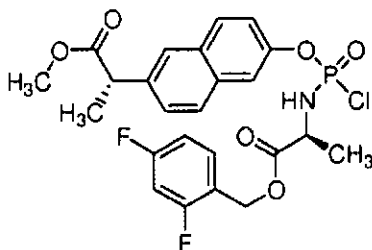
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.25, 4.12.

[00318] **Ejemplo 27**

[00319] El **prótido 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)naftalen-2-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo** fue sintetizado de la siguiente manera:



[00320] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il) naftalen-2-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo**



[00321] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2,4-difluorobenciléster del ácido (S)-2-aminopropiónico (1,0 g, 2,6 mmol), 2-(6-(diclorofosforiloxi)naftalen-2-il) propanoato de (S)-metilo (900 mg, 2,6 mmol), TEA (0,73 ml, 5,19 mmol) y DCM (20 ml) se combinaron para dar 1,25 g del fosforocloridato deseado en el 91% de rendimiento como un semi-

sólido.

[00322] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83-7.68 (m, 4H), 7.5-7.28 (m, 3H), 6.84 (m, 2H), 5.21 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.67 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H), 1.55 (m, 6H), 1.36 (m, 1H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94, 8.63

[00323] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00324] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9- (2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, el nucleósido (370 mg a 1,19 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con 2-(cloro(6 - ((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il) naftalen-2-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo (1,25 mg, 2,37 mmol) y cloruro de magnesio t-butilo (2,9 ml, 2,96 mmol). Después de la reacción normal y purificación del producto crudo en cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) se obtuvo 240 mg de prótido con el 25% de rendimiento.

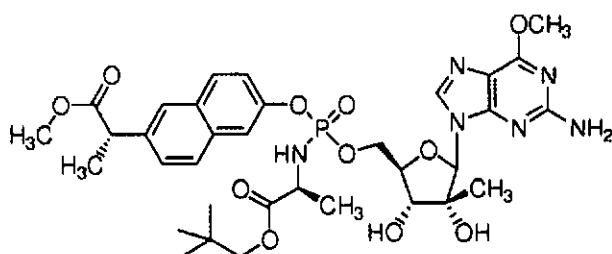
[00325] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.94 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.8-7.66 (m, 4H), 7.44-7.2 (m, 3H), 6.92-6.76 (m, 2H), 5.95 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 5.06-4.95 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 4.32-4.15 (m, 2H), 4.03 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 3H), 3.92 (m, 2H), 3.64 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 1.54 (dd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.9 (d,  $J=19\text{Hz}$ , 9H).

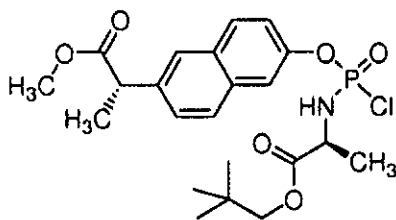
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 5.14

[00326] **Ejemplo 28**

[00327] El prótido 2-(6-((((2R, 3R, 4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il) metoxi) ((S) -1-(neopentiloxi)1-oxopropan-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il) propanoato de (2S)-metilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00328] **Paso 1: Síntesis de 2-(6-(cloro ((S) 1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-oxilamino)fosforiloxi) naftalen-2-il) propanoato de (2S) metilo.**



[00329] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina (1,0 g, 2,8 mmol), 2-(6-(diclorofosforiloxi)naftalen-2-il) propanoato de (S)-metilo (990 mg, 2,8 mmol), TEA (0,8 ml, 5,6 mmol) y DCM (20 ml) se combinaron para dar 1,13 g del 2-(6-(cloro ((S) 1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-oxilamino)fosforiloxi) naftalen-2-il) propanoato de (2S) metilo en el 83% de rendimiento en forma de jarabe gomoso.

[00330] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.9-7.68 (m, 4H), 7.52-7.3 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.97-3.8 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.6 (m, 6H), 1.45 (dd,  $J=4.0\text{Hz}$ ,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 0.96 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.13, 8.77

[00331] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00332] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (250 mg, 0,801 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con 2-(6-(cloro ((S) 1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-oxilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il) propanoato de (2S) metilo (1,13 g, 2,4 mmol) y N-metilimidazol (0,32 ml 4,0 mmol). Después la reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96:4) para dar 200 mg de prótido en el 33% de rendimiento.

[00333] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto

sintetizado:

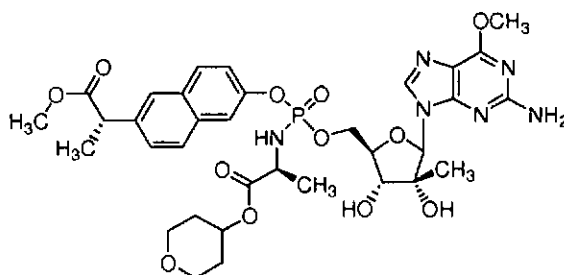
[00334]

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.94 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.6 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 5.96 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.02 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 3H), 3.94 (m, 1H), 3.8-3.62 (m, 6H), 1.53 (dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $J=3.0\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.95-0.8 (m, 12H).

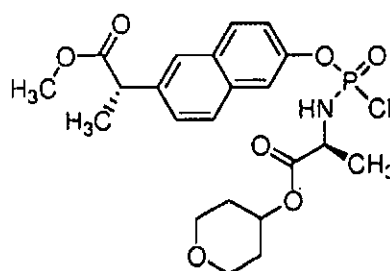
[00335]  $^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.23

[00336] **Ejemplo 29**

[00337] El prótido 2-(6 -(((( 2R, 3R, 4R )-5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4 - dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) ((S)-1-oxo-1 - (tetrahidro-2H-piran-4-iloxi) propano-2-ilamino) fosforiloxi) naftalen-2-il) propanoato de (2S)-metilo se sintetiza de la siguiente manera:



[00338] **Paso 1: Síntesis de 2-(6-(cloro((S)-1-oxo-1 -(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi) propan-2-ilamino) fosforiloxi) naftalen-2 -il) propanoato de (2S)-metilo.**



[00339] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de éster tetrahidro piran-4-iloxi del ácido (S)-2-amino propiónico (892 mg, 2,6 mmol), fosforodichloridato de 6-[(S)-1-metoxi carbonil etil] naftalen-2-ilo (900 mg, 2,6 mmol), TEA (0,73 ml, 5,19 mmol) y DCM (20 ml) se combinaron para dar 683 mg de fosforocloridato deseado en el 55% de rendimiento en forma de jarabe gomoso.

[00340] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.85-7.7 (m, 4H), 7.52-7.44 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.07, 8.72

#### [00341] Paso 2: Síntesis del prótido

[00342] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (200 mg, 0,64 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con 2-(6- (cloro ((S)1-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi) propan-2-ilamino) fosforiloxi) naftalen-2-il) propanoato de (2S)-metilo (680 mg, 1,48 mmol) y cloruro de magnesio t-butilo (1,6 ml, 1,6 mmol). Después de reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando DCM/MeOH (95:5) para dar 140 mg de prótido en el 29% de rendimiento como un sólido blancuzco.

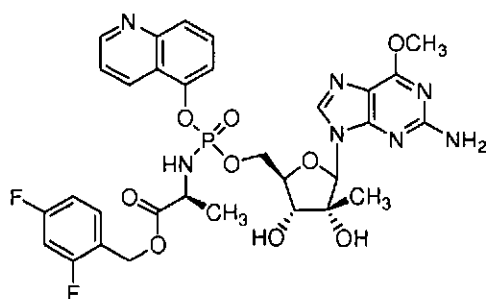
[00343] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.83-7.68 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 2H), 5.98 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.85-4.5 (m, 3H), 4.32-4.15 (m, 2H), 4.04 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.8-3.67 (m, 2H), 3.65 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.3 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.94 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 3H).

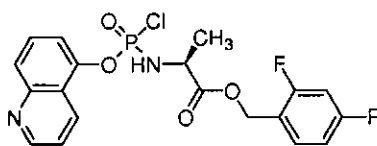
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 5.26, 5.08

#### [00344] Ejemplo 30

[00345] El prótido 2-((((2R,3R, 4R) -5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4 - dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il) metoxi) (S)-quinolin-5-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4 difluorobencilo se sintetiza de la siguiente manera:



[00346] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(quinolin-5-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo.**



[00347] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato del éster 2,4 difluorobencilo del ácido (S)2-amino propiónico (1,4 mg, 3,45 mmol), fosforodicloridato de quinolin 5-iloxi (904 mg, 3,45 mmol) , TEA (0,96 ml, 6,09 mmol) y DCM (40 ml) se combinaron para dar 400 mg de fosforocloridato deseado en el 25% de rendimiento en forma de jarabe espeso amarillo pálido.

[00348] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.0 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.6 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.8-7.6 (m, 3H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 5.0-5.3 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.51, 9.3

[00349] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00350] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (125 mg , 0,4 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-5-iloxi) fosforilamino propanoato de (2S)-2,4- difluorobencilo (407 mg 0,88 mmol) y cloruro de magnesio t-butilo (0,881 ml, 0,881 mmol). Después de la reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando DCM / MeOH (95:5) para dar 72 mg de protido en el 25% de rendimiento como de un sólido blancuzco.

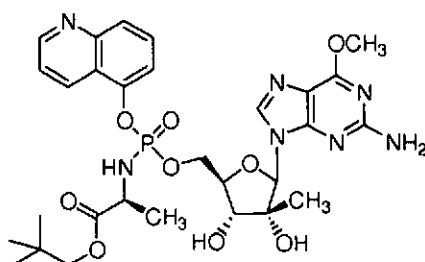
[00351] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.87-8.79 (dd dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.63-8.5 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.7-7.2 (m, 4H), 6.8 (m, 2H), 5.95 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.0 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 4.4-4.0 (m, 6H), 1.3 (dddd,  $J=1.0\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H).

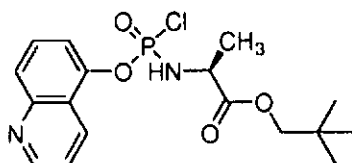
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.43, 5.16

[00352] **Ejemplo 31**

[00353] El prótido 2((((2R, 3R, 4R)-5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4 - metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (quinolin-5-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S) 2 neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00354] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro (quinolin-5-iloxi)-fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo**



[00355] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2,2-dimetil propil éster del ácido (S)2-amino propiónico (1,068 g, 3 mmol), quinolina 5-iloxi fosforodicloridato (800 mg, 3 mmol), TEA (0,85 ml, 6 mmol) y DCM (30 ml) se combinaron para dar 450 mg de fosforocloridato deseado en el 36% de rendimiento como un aceite espeso de color amarillo pálido.

[00356] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (m, 1H), 8.6-8.45 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.7 (m, 3H), 1.4 (dd,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.91 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29

[00357] **Paso 2: Síntesis del prótido:**

[00358] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (100 mg, 0,32 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro (quinolin-5-iloxi)-fosforilamino)propanoato de(2S)-neopentilo (400 mg, 0,96 mmol) y cloruro de magnesio t-butilo (0,96 ml, 0,96 mmol). Después de reacción normal, el producto crudo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice utilizando DCM / MeOH (95:5) para dar 40

mg de prótido en el 20% de rendimiento.

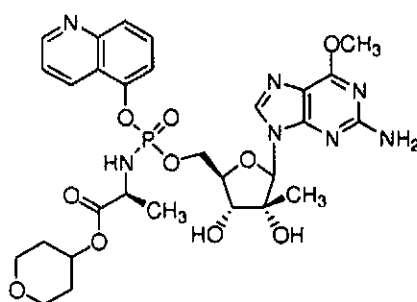
[00359] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.87-8.80 (dddd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.65-8.53 (m, 1H), 7.94 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (m, 1H), 7.72- 7.4 (m, 3H), 5.95 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.1-3.96 (m, 4H), 3.76-3.52 (m, 3H), 1.34 (dddd,  $J=0.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 3H), 0.82 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 9H).

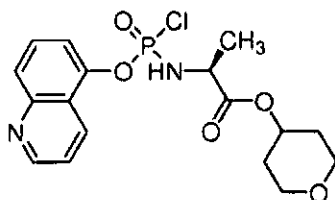
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.5, 5.2

### [00360] Ejemplo 32

[00361] El prótido 2-((((2R, 3R, 4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-puirin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo fue sintetizado de la siguiente manera:



### [00362] Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo



[00363] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 4-iloxi tetrahidropiran éster del ácido (S)-2-amino propiónico (1,18 g, 3,4 mmol), quinolin 5-iloxi fosforodichloridato (900 mg, 3,4 mmol), TEA (0,95 ml, 6,87 mmol) y DCM (40 ml) se combinaron para dar 350 mg de fosforocloridato deseado en el 26% de rendimiento como jarabe espeso amarillo pálido.

[00364] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.0 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 8.5 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.1 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.6 (m, 2H), 7.5 (dddd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.55 (dd,  $J=4.4\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.5, 9.33

[00365] **Paso 2: Síntesis del prótido:**

[00366] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, el nucleósido (133 mg, 0,426 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con quinolina 5-iloxi - tetrahidropiran-4-iloxi alaninil fosforocloridato (338 mg, 0,852 mmol) y cloruro de magnesio t-butilo (0,851 ml, 0,851 mmol). Después de la reacción normal, el producto crudo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice utilizando DCM / MeOH (95:5) para dar 52 mg de prótido en el 19% de rendimiento como sólido blancuzco.

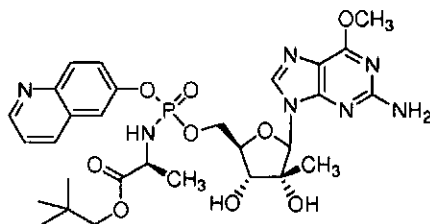
[00367] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.9-8.8 (dddd,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.67-8.55 (m, 1H), 7.94 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.9-7.8 (m, 1H), 7.74-7.42 (m, 3H), 5.95 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 4.8-4.5 (m, 4H), 4.4-4.1 (m, 2H), 4.02 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H), 3.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.35-1.28 (dddd,  $J=1.2\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ,  $J=1.0\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 3H).

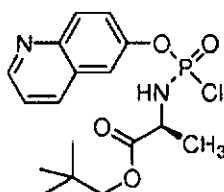
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.46, 5.19

[00368] **Ejemplo 33**

[00369] El prótido 2-(((( 2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00370] **Paso 1: 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-**

**neopentilo**

[00371] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2,2-dimetil-propil éster del ácido (S)2-amino propiónico (870 mg, 2,6 mmol), quinolina 6-iloxi fosforodichloridato (698 mg, 2,6 mmol), TEA (0,73 ml, 5,2 mmol) y DCM (20 ml) se combinaron para dar 250 mg de fosforocloridato deseado en el 24% de rendimiento como aceite espeso amarillo pálido.

[00372] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 8.2 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.82 (dd,  $J=3.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.51-7.45 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=4.0$  Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 1.56 (dd,  $J=3.2$  Hz,  $J=3.2$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J=2.6$  Hz, 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.26, 8.92

**[00373] Paso 2: Síntesis del prótido:**

[00374] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5' fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, el nucleósido (100 mg, 0,32 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro (quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo (250 mg, 0,64 mmol) y cloruro de magnesio de t-butilo (0,64 ml, 0,64 mmol) después de la reacción normal, el producto crudo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) para dar 72 mg de prótido en el rendimiento de 34%.

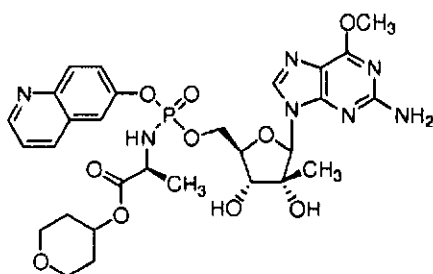
[00375] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.75-8.8 (dt,  $J=1.8$  Hz,  $J=4.4$  Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.93 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.7-7.64 (m, 1H), 7.44-7.54 (dddd,  $J=2.6$  Hz,  $J=4.4$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.34-4.2 (m, 2H), 4.03 (d,  $J=2.2$  Hz, 3H), 3.79-3.55 (m, 3H), 1.4-1.32 (dddd,  $J=0.8$  Hz,  $J=1.0$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J=13.2$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J=6.6$  Hz, 9H).

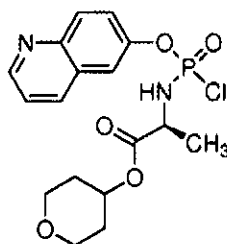
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.19, 5.10

[00376] **Ejemplo 34**

[00377] El prótido 2-(((( 2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (quinolin-6-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00378] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro (quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo.**



[00379] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de tetrahidropiran-4-iloxi éster de ácido (S)-2-amino propiónico (880 mg, 2,62 mmol), quinolin 6-iloxi fosforodichloridato (682 mg, 2,62 mmol). TEA (0,74 ml, 5,2 mmol) y DCM (40 ml) se combinaron para dar 300 mg del deseado 2-(cloro (quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo en 29% de rendimiento como un aceite espeso de color amarillo pálido.

[00380] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.96 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (m, 2H), 7.88-7.84 (dd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (dd,  $J=4.0\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 5.0 (m, 1H), 4.6-4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.59 (dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ , 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18, 9.88

[00381] **Paso 2: Síntesis del prótido:**

[00382] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil) purina, el nucleósido (120 mg, 0,38 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro (quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo (300 mg, 0,76 mmol) y el cloruro de magnesio t-butilo (0,76 ml, 0,76 mmol). Después de la reacción normal, el producto crudo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice utilizando DCM / MeOH (95:5) para dar 52 mg de prótido en el 20% de rendimiento como un sólido blancuzco.

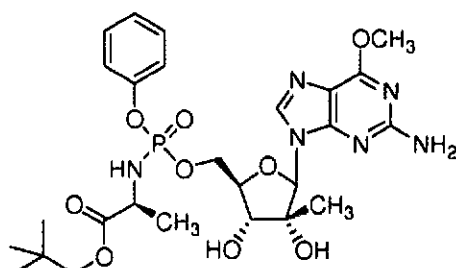
[00383] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81-8.76 (dt, J=1.8Hz, J=1.6Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.02-7.97 (dd, J=2.2Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 5.96 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.03 (d, J=1.8Hz, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 2H), 1.3 (dddd, J=1.2Hz, J=1.0Hz, J=0.8Hz, 3H), 0.95 (d, J=11.4Hz, 9H).

<sup>31</sup>P NMR (80 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 5.18, 5.06

[00384] **Ejemplo 35.**

[00385] El prótido 2-(((( 2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (fenoxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00386] **Paso 1: Síntesis de 2 -(cloro (fenoxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo**

[00387] Utilizando el procedimiento general para la síntesis (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2 aminopropanoato de (S) neopentilo (2,00 g, 6,03 mmol), fenilo fosforodichloridato (0,90 ml, 12,06 mmol) y TEA (1,68 ml, un 2,06 mmol) en 66 ml de DCM seco. El producto, 2 -(cloro (fenoxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo se obtuvo como un aceite claro espeso (1,91 g, 95%).

[00388] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40- 7.23 (m, 5H, phe), 4.53- 4.43 (m, 1H, NH), 4.30- 4.18 (m, 1H, CHa), 3.94, 3.92, 3.88, 3.85 (2 x AB,  $J_{AB}$ = 10.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 1.56, 1.55 (2 x d,  $J$ = 5.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.98, 0.97 (2 x s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02, 7.73.

[00389] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00390] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos, a una solución de (3R, 4R, 5R)-2 -(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol 250 mg (0,803 mmol) y 0,32 ml de NMI (4,01 mmol), en 5 ml de THF, se añadió 2-(cloro (fenoxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo 0.804 g (2,41 mmol) disuelto en 5 ml de THF. Después de la reacción y la purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 97,2 mg de prótido con un rendimiento del 20%, como un sólido blancuzco. MS ( $\text{ES}^+$ ) m/e: 609,23 ( $\text{MH}^+$ , 100%), la masa precisa:  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_1$  calculado 609,2438, encontrado 609,2443.

[00391] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.96, 7.95 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.36 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.28 – 7.26 (m, 2H, Ph), 7.19 – 7.15 (m, 1H, Ph), 6.03, 6.00 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.63- 4.50 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.30- 4.20 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.07, 4.06 (2 x s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 4.03 – 4.06 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.83, 3.80, 3.72, 3.66 (2 x AB,  $J_{AB}$ = 10.50 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 1.36, 1.35 (2 x d,  $J$ = 7.50 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.99,

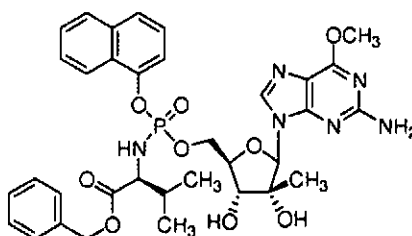
0.96 (2 x s, 3H, 2'CCH<sub>3</sub>), 0.91, 0.88 (2 x s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>ester).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 175.07, 174.85 (2 x d, <sup>3</sup>J<sub>C-C-N-P</sub> = 5.00 Hz, C=O ester), 162.75 (C6), 161.93, 161.89 (C2), 154.63 (C4), 152.21, 152.15 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-O-P</sub> = 3.80 Hz, ipsoPh), 139.26, 138.92 (CH8), 130.28, 130.78 (C<sub>3</sub> and C<sub>5</sub> Ph), 126.15 (C<sub>4</sub> Ph), 121.50, 121.47 (C<sub>2</sub> and C<sub>6</sub> Ph), 115.59, 115.47 (C<sub>5</sub>), 93.24, 92.91 (C1'), 82.23, 82.03 (2 x d, <sup>3</sup>J<sub>C-C-O-P</sub> = 8.8 Hz, C4'), 80.04, 19.97 (C2'), 75.42, 75.39 (CH<sub>2</sub> ester), 74.77, 74.28 (C3'), 67.71, 66.80 (2 x d, <sup>2</sup>J<sub>C-O-P</sub> = 5.00 Hz, C5'), 54.29 (6OCH<sub>3</sub>), 51.73, 51.60 (CαAla), 32.32, 32.25 (C ester), 26.77, 26.73 (3 x CH<sub>3</sub>ester), 20.86, 20.65 (2 x d, <sup>3</sup>J<sub>C-C-N-P</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub> Ala), 20.33 (2'CCH<sub>3</sub>)

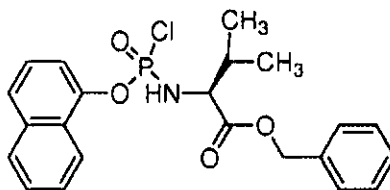
<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.04, 3.89.

[00392] **Ejemplo 36**

[00393] El 2(S)-((((2R, 3R, 4R, 5R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4 - dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de bencilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00394] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-bencilo**



[00395] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de benciloxi-L-valina (1,5 g), se combinó con fosforodichloridato de nafta-1-ilo (1,03 g), TEA (1,09 ml) y DCM (22 ml) para dar (benciloxi-L-valinil) fosforocloridato de naft-1-il en un rendimiento del 72% (1,23 g) como un aceite espeso amarillo pálido:

[00396] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-napht}$ ), 7.90 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-napht}$ ), 7.76 (m, 1H,  $\text{H}_4\text{-napht}$ ), 7.65 – 7.54 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2\text{-napht}$ ), 7.46 (d,  $J = 8.1$ , 1H,  $\text{H}_3\text{-napht}$ ), 7.42 – 7.31 (m, 5H, phe), 5.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 4.15 (m, 2H, NH and CH), 2.28 – 2.15 (m, 1H, CH  $\beta$ ), 1.05 (d,  $J = 6.8$ , 1.2H,  $\text{CH}_3$  val), 1.02 (d,  $J = 6.8$ , 1.7H,  $\text{CH}_3$  val), 0.96 (d,  $J = 6.9$ , 1.3H,  $\text{CH}_3$  val), 0.91 (d,  $J = 6.9$ , 1.8H,  $\text{CH}_3$  val).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78, 9.29.

[00397] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00398] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, a una suspensión de nucleósido (6,0 g 19 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (50 ml) se añadió una solución de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino) -3-metilbutanoato de (2S)-bencilo (18,2 g, 42 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  seguido por la adición de 1-metilimidazol (7,63 ml 96 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción estándar y la purificación brindaron el prótido deseado en el 25% de rendimiento (3,3 g) como un sólido blancuzco.

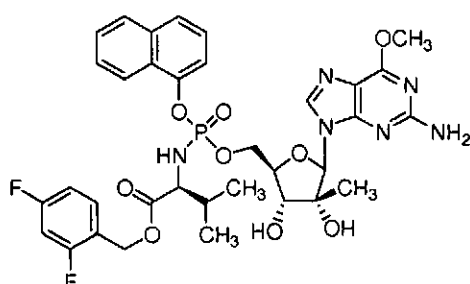
[00399] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.1 (m, 1H), 7.9 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.64 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.2-7.5 (m, 9H), 5.95 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.9-5.0 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 0.73-0.80 (m, 6H).

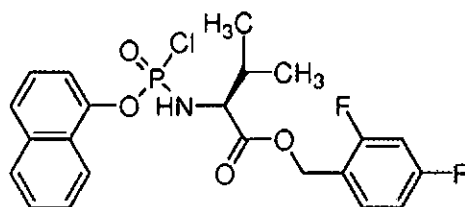
$^{31}\text{P}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.1, 6.0

[00400] **Ejemplo 37**

[00401] El 2 (S)-((((2R, 3R, 4R, 5R) -5- (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi (naftaleno-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de 2,4-difluorobencilo fue sintetizado en concordancia:



[00402] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S) 2,4-difluorobencilo**



[00403] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilo de (2,4-difluoro bencil) butanoato de 2-amino-3-metilo (5,65 g, 1,36 mmol), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (3,55 g, 1,36 mmol), trietilamino (3,8 ml, 1,36 mmol) y diclorometano (75 ml) se combinaron para dar 4,1 g del fosforocloridato deseado como un aceite viscoso de color amarillo pálido en el 65% de rendimiento.

[00404] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.0-8.6 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H), 6.7-6.9 (m, 2H), 4.9-5.3 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 0.88-1.03 (m, 6H)

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.83, 10.30

[00405] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00406] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, el nucleósido (500 mg, 1,6 mmol) en THF anhidro (70 ml) se combinó con naften 1-iloxi 2,4-difluoro benciloxi valinil fosforocloridato (3,6 g, 7,7 mmol) y N-metil imidazol (0,76 ml, 9,6 mmol). Después de la reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 400 mg de prótido en el 50% de rendimiento como un sólido blancuzco.

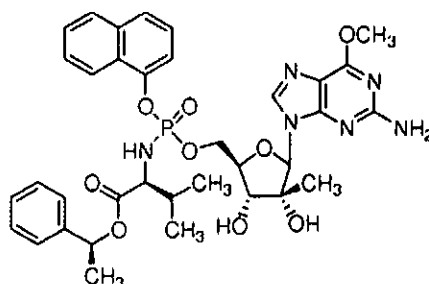
[00407] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.1-8.2 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.2-7.54 (m, 5H), 6.7-6.9 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.9-5.1 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.65-3.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 0.7-0.85 (m, 6H)

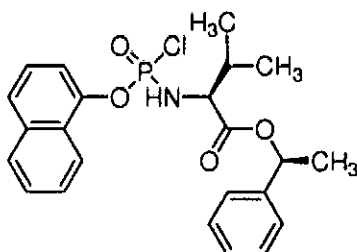
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.14, 6.04

[00408] **Ejemplo 38**

[00409] El 2 -((((2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S) - ((S) -1-feniletilo) fue sintetizado de la siguiente manera:



[00410] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1feniletilo).**



[00411] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato (S)- ((S) - 1-feniletilo) (2 g), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo(1,33 g), TEA (1,41 ml) y DCM (60 ml) se combinaron para dar 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1feniletilo) en un rendimiento del 96% (2,17 g) como un aceite espeso amarillo pálido.

[00412] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.70 - 7.52 (m, 3H), 7.47 - 7.26 (m, 6H), 6.04 - 5.93 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.62 and 1.58 (2d,  $J = 6.6$ , 3H), 1.01, 0.97, 0.86 and 0.79 (4d,  $J = 6.8$ , 6H)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03, 9.50.

#### [00413] Paso 2: Síntesis del prótido

[00414] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil) purina, a una solución de 420 mg de nucleósidos en 5 ml de THF se agregó NMI (0,54 ml), seguido por 2-(cloro (naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo (1,81 g) en THF (5 ml). Después de la reacción y la purificación en cromatografía de columna de gel de sílice, se obtuvieron 427 mg de prótido puro (44% de rendimiento). HPLC  $t_R = 26,33$  min (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de ACN (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 30 min).

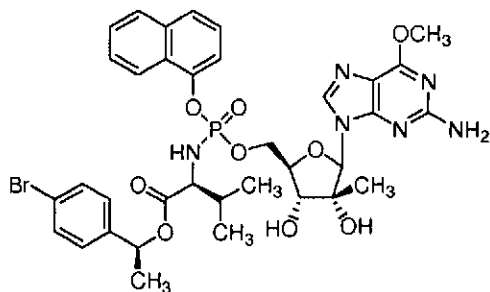
[00415] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21-8.14 (m, 1H), 7.94 and 7.93 (2s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.56-7.20 (m, 9H), 5.99 and 5.97 (2s, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.40-4.19 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.41 and 1.39 (2d,  $J = 6.5$ , 3H), 0.99 and 0.95 (2s, 3H), 0.79, 0.75, 0.71 and 0.70 (4d,  $J = 6.8$ , 6H)

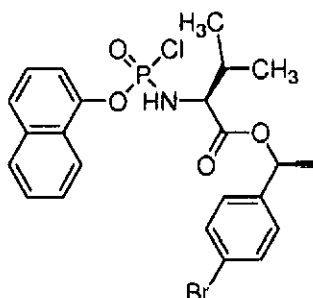
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.15, 5.05

#### [00416] Ejemplo 39

[00417] El 2'-((((2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-metoxi-9H-purin- 9-il) -3,4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-(4-bromofenil)etil)io fue sintetizado de la siguiente manera:



**[00418] Paso 1: 2-(cloro (naftalen-1- iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S) - ((S)-1 -(4-bromofenil) etilo)**



[00419] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosfocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-4-bromo- $\alpha$ -metilbencilo (1,2 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (660 mg), TEA (0,7 ml) y DCM (20 ml) se combinaron para dar 1,0 g del fosforocloridato deseado como un aceite espeso amarillo pálido.

[00420] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02-8.1 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.71-7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38-7.64 (m, 7H), 7.20-7.27 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 4.0-4.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.5 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 8.4 Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.75-0.85 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 7.0 Hz, 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.00, 10.47

**[00421] Paso 2: Síntesis del prótido:**

[00422] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, se combinó el nucleósido (300 mg, 0,928 mmol) en THF anhidro (15 ml) con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de 2S)-((S)-1-(4-bromofenil)etilo (1,0 g, 1,92 mmol) y N-metilimidazol (0,3 ml, 3,64 mmol). Luego de la reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 126 mg de prótido con un rendimiento del 16% como un sólido blancuzco.

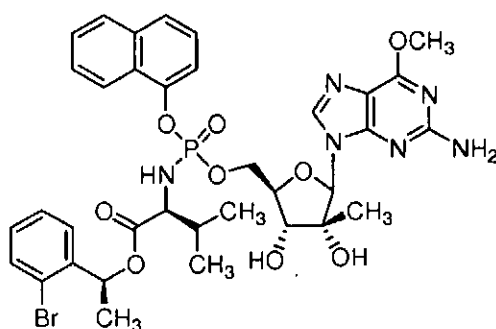
[00423] Los siguientes son los resultados de RMN que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.1-8.15 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.30-7.52 (m, 5H), 7.15-7.23 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.56 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.34 (dd,  $J = 3.0$  Hz, 3.0 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 0.70 (m, 6H).

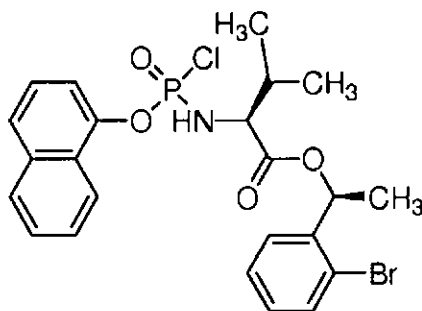
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.2, 6.08

[00424] **Ejemplo 40**

[00425] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-(2-bromofenil)etilo) fue sintetizado como sigue:



[00426] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-(2-bromofenil)etilo)**



[00427] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácidos) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de bencil-2-amino-3-metilbutanoato de (S)-2-bromo- $\alpha$ -metilo (1,5 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (0,826 g), TEA (0,885 ml) y DCM (20 ml) fueron combinados para dar 0,793 g del fosforocloridato deseado como un aceite espeso amarillo pálido.

[00428] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.1 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.64 to 7.0 (m, 8H), 6.3 (pentate,  $J=6.6$  Hz, 1H), 4.3 (bs, 1H), 4.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 (dd,  $J=6.6$  Hz,  $J=8.2$  Hz, 3H), 1.0 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.4$  Hz, 3H), 0.85 (dd,  $J=6.8$  Hz,  $J=7.0$  Hz, 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.07, 10.58.

[00429] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00430] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (314 mg, 1 mmol) en THF anhidro (30 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-((S)-1-(2-bromofenil)etilo) (793,6 mg, 1,51 mmol) y N-metilimidazol (248,72 mg, 3,03 mmol). Después de reacción normal, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 105 mg del prótido en un 13% de rendimiento como un sólido blancuzco.

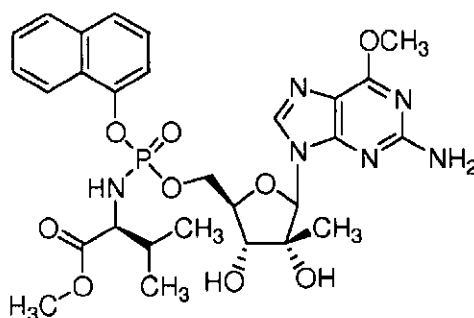
[00431] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.13 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.68 to 7.06 (m, 9H), 5.97 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 0.8 (m, 6H).

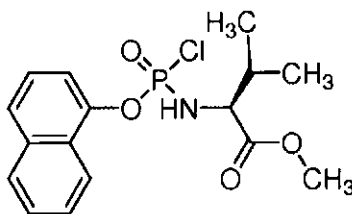
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.33, 6.04.

[00432] **Ejemplo 41**

[00433] El 2-(((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-metilo fue sintetizado como sigue:



[00434] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-metilo**



[00435] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal clorhidrato del éster metílico de L-valina (2,00 g, 1193 mmol), fosforocloridato de naftalen-1-ilo (0,77 g, 11,93 mmol) y TEA (4,11 ml, 23,85 mmol) en 20 ml de DCM seco, se combinaron para dar 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-metilo con un rendimiento del 62% (2,63 g) como un aceite espeso, claro, amarillo.

[00436] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12, 8.10 (2 x d,  $J = 7.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.88 (d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.74 (d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.65 – 7.52 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.50, 7.45 (2 x t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 4.59 (bs, 1H, NH), 4.09 – 4.06 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$  Val), 3.81, 3.76 (2 x s, 3H,  $\text{CH}_3$  ester), 2.25 – 2.18 (m, 1H,  $\text{H}_\beta$  Val), 1.06, 1.03 (2 x d,  $J = 6.50$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Val), 0.99, 0.96 (2 x d,  $J = 6.50$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Val).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.02, 9.56.

**[00437] Paso 2: Síntesis del prótido**

[00438] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, a una solución de 250 mg (0,80 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF anhidro se agregó 0,32 ml de NMI (4,02 mmol), seguido de 860 mg de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de metilo (2,41 mmol) en 5 ml de THF. Después de reacción y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 78,4 mg de prótido puro con 15% de rendimiento, como un sólido blancuzco. MS (ES +)  $m/e$ : 63,23 ( $\text{MH}^+$ , 100%), la masa exacta:  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}_1$  calculado: 631,2281, encontrado 631,2252

[00439] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

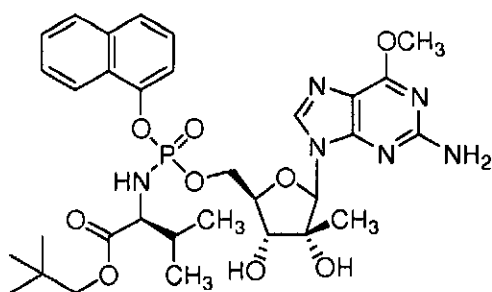
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 – 8.15 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 8.00 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.90- 7.82 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.68, 7.65 (2 x d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.57 – 7.43 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2\text{-naph}$ ), 7.40-7.34 (m, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 6.01(s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.64- 4.61 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.41- 4.26 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$ ), 4.04 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 3.76 – 3.72 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$ ), 3.53, 3.50 (2 x s, 3H,  $\text{CH}_3$  ester), 2.03- 1.92 (m, 1H,  $\text{CH}\beta$  Val), 1.00, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ), 0.88- 0.79 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_3\text{Val}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.74, 174.41 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 2.5$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.64 ( $\text{C}_6$ ), 161.88, 161.87 ( $\text{C}_2$ ), 154.39 ( $\text{C}_4$ ), 148.03, 147.97 (ipso Naph), 139.33, 139.07 ( $\text{CH}_8$ ), 136.27, 136.22 ( $\text{C}_{10}\text{-Naph}$ ), 128.81, 128.75, 128.52, 127.87, 127.82, 127.74, 127.70, 127.41, 126.56, 126.50, 126.43, 125.90, 122.79 (Naph), 116.16, 116.14 ( $\text{C}_2\text{-Naph}$ ), 115.38, 115.30 ( $\text{C}_5$ ), 93.47, 93.33 ( $\text{C}_1'$ ), 82.37, 82.23 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz,  $\text{C}_4'$ ), 79.93, 79.91 ( $\text{C}_2'$ ), 74.88, 74.75 ( $\text{C}_3'$ ), 68.18, 67.70 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.3$  Hz,  $\text{C}_5'$ ), 61.97, 61.92 ( $\text{OCH}_3$  ester) 54.31, 54.29 ( $6\text{OCH}_3$ ), 52.43, 52.39, 52.03 ( $\text{C}\alpha$  Val), 33.27, 33.03 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 8.8$  Hz,  $\text{C}\beta$  Val), 20.35, 20.32 ( $2'\text{CCH}_3$ ), 19.45, 19.42, 18.45, 18.39 (2 x  $\text{CH}_3\text{Val}$ ).

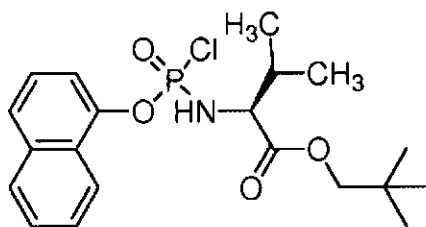
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  55.15, 4.95.

#### [00440] **Ejemplo 42**

[00441] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de modo concordante:



[00442] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00443] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-neopentilo (4,2 g, 1,18 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (3,1 g, 1,18 mmol) y trietilamina (3,31 ml, 2,37 mmol) y diclorometano (60 ml) fueron combinados para dar 3,8 g del fosforocloridato deseado como un aceite viscoso amarillo pálido en un rendimiento del 77%.

[00444] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.1 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.62 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.86 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 2.2 (m, 1H), 0.8-1.1 (m, 15H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.9, 10.4.

[00445] **Paso 2: Síntesis de prótido**

[00446] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (1,0 g, 3,2 mmol) en THF anhidro (75 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (3,8 g, 9,92 mmol) y N-metilimidazol (1,45 ml, 18,3 mmol). Después de reacción y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 750 mg de prótido con un rendimiento del 34% como un sólido blancuzco.

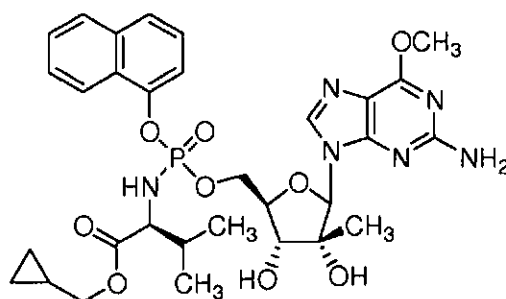
[00447] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.1-8.17 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.8-7.87 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.3-7.54 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.24-4.37 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.55-3.8 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.8-0.86 (m, 15H)

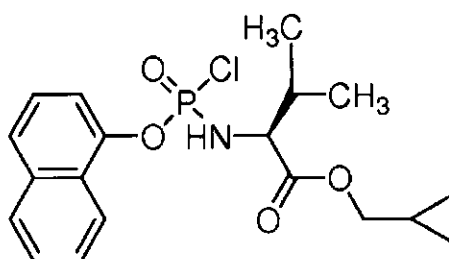
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.21, 6.03.

[00448] **Ejemplo 43**

[00449] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopropilmetilo fue sintetizado de modo concordante:



[00450] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopropilmetilo**



[00451] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de ciclopropilo (2,92 g), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (2,3 g) y trietilamina (2,47 ml) y diclorometano (60 ml) fueron combinados para dar 2,35 g del fosforocloridato deseado como un aceite viscoso amarillo pálido.

[00452] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.1(m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62 to 7.39 (m, 4H), 4.2 to 3.98 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 1.08 to 0.98 (m, 7H), .6 (m, 2H), .3 (m, 2H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.87, 10.34

[00453] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00454] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (400 mg, 1,28 mmol) en THF anhidro (40 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopropilmetilo (735,6 g, 1,92 mmol) y N-metil imidazol (316,8 mg, 3,85 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 380 mg de prótido con un rendimiento del 45% como un sólido blancuzco.

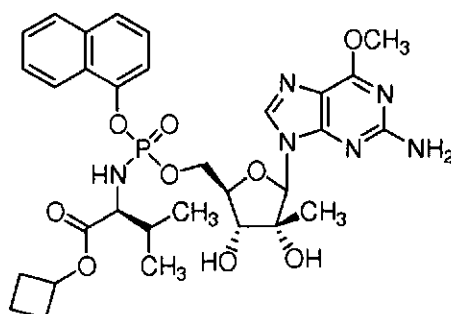
[00455] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.16 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.52 to 7.3 (m, 4H), 5.96 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.6 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.86 to 3.64 (m, 3H), 3.5 (dd,  $J=7.0\text{Hz}$ ,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 2.0 (m, 1H), 1.0 to 0.8 (m, 10H), 0.45 (m, 2H), 0.15 (m, 2H).

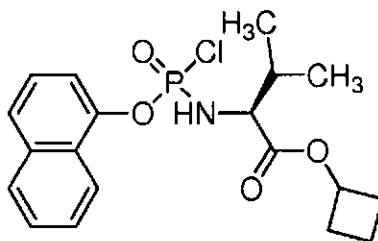
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.24, 6.08.

[00456] **Ejemplo 44**

[00457] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclobutilo fue sintetizado como sigue:



[00458] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclobutilo**



[00459] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-ciclobutilo (2,67 g, 7,8 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (2,03 g, 7,8 mmol) y trietilamina (2,17 ml, 15,6 mmol) y diclorometano (20 ml), se combinaron para dar 2,13 g del fosforocloridato deseado como un aceite viscoso amarillo con un rendimiento del 69%.

[00460] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.1 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.38-7.64 (m, 4H), 5.12 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.6-1.95 (m, 3H), 0.85-1.08 (m, 6H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.90, 10.47

[00461] **Paso 2: Síntesis de prótido**

[00462] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (200 mg, 0,64 mmol) en THF anhidro (15 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclobutilo (0,302 g, 0,77 mmol) y N-metil imidazol (0,1 ml, 1,29 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3) para dar 106 mg de sólido con un rendimiento del 25% como un sólido blancuzco.

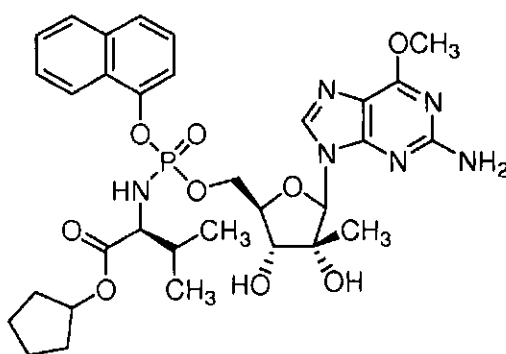
[00463] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.1-8.17 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.2-7.65 (m, 5H), 5.9 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.6-4.9 (m, 2H), 4.2-4.5 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 1.8-2.4 (m, 4H), 1.4-1.8 (m, 2H), 0.92-0.96 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 0.79-0.85 (m, 6H).

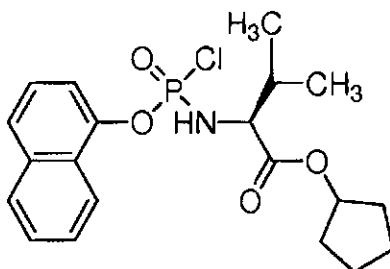
<sup>31</sup>P NMR (80 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6.22, 6.06.

#### [00464] *Ejemplo 45*

[00465] El 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopentilo fue sintetizado en concordancia:



#### [00466] Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopentilo



[00467] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-ciclopentilo (2,58 g, 7,2 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1,88 g, 7,2 mmol) y

triethylamina (2,014 ml, 14,4 mmol) y diclorometano (20 ml), se combinaron para dar 2,12 g del 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopentilo deseado como un aceite viscoso amarillo pálido con un rendimiento del 72%.

[00468] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.1 (m, 1H), 7.2-7.9 (m, 6H), 5.26 (m, 1H), 3.8-4.1 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.6-1.92 (m, 8H), 0.9-1.1 (m, 6H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.98, 10.5.

[00469] **Paso 2: Síntesis de prótido**

[00470] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (200 mg, 0,64 mmol) en THF anhidro (15 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclopentilo (0,92 g, 2,25 mmol) y N-metil imidazol (263 mg, 3,2 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 60 mg de prótido con un rendimiento del 14% como un sólido blancuzco.

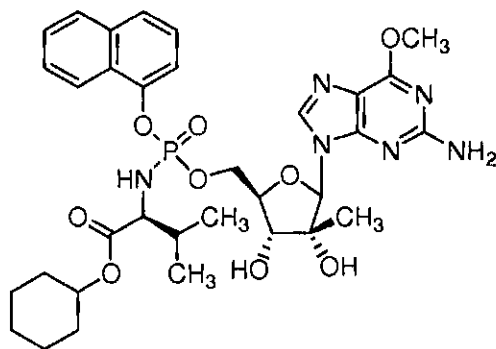
[00471] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.1-8.17 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 8H), 0.92-0.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 0.79-0.85 (m, 6H)

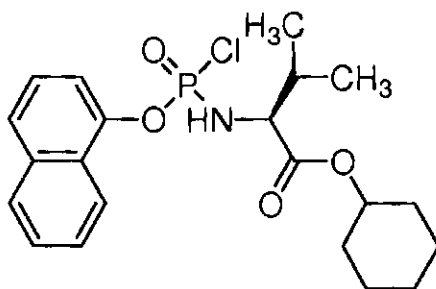
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.3, 6.0

[00472] **Ejemplo 46**

[00473] El 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclohexilo fue sintetizado como sigue:



[00474] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclohexilo**



[00475] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal clorhidrato de ciclohexiloxi-L-valina (1,8 g), se combinó con, fosforodichloridato de naftalen-1-ilo 81,99 g), TEA (2,12 ml), y DCM (25 ml) para dar 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclohexilo con un rendimiento del 72% (2,34 g) como un aceite espeso, amarillo pálido.

[00476] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.90 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.75 (dd,  $J = 0.6, 8.3$ , 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.66 – 7.54 (m, 3H,  $\text{H}_7, \text{H}_6, \text{H}_2$ -napht), 7.46 (t,  $J = 8.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 4.89 (s, 1H, CH ester), 4.27 (t,  $J = 11.1$ , 0.4H, NH), 4.23 (t,  $J = 10.5$ , 0.6H, NH), 4.09 – 3.99 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$ ), 2.22 (m, 1H,  $\text{CH}\beta$ ), 1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.76 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.08 (d,  $J = 6.8$ , 1.3H,  $\text{CH}_3$  val), 1.05 (d,  $J = 6.8$ , 1.7H,  $\text{CH}_3$  val), 1.01 (d,  $J = 6.9$ , 1.3H,  $\text{CH}_3$  val), 0.97 (d,  $J = 6.9$ , 1.7H,  $\text{CH}_3$  val).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.88, 9.42.

#### [00477] Paso 2: Síntesis de prótido

[00478] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, a una solución de 150 mg (0,48 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF anhidro, se agregó 0,32 ml de NMI (4,02 mmol), seguido de 633 mg de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-ciclohexilo (1,44 mmol) en 5 ml de THF. Después de reacción y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 45 mg de prótido puro con 11% de rendimiento, como un sólido blancuzco.

[00479] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

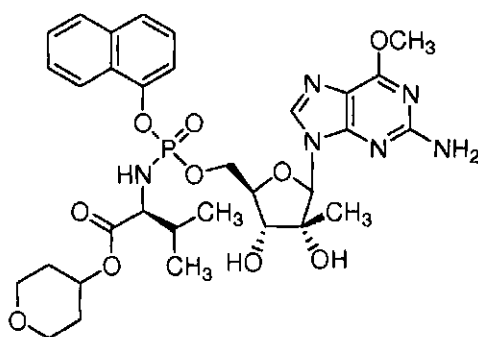
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 – 8.14 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.96, 7.94 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.89 – 7.82 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.69, 7.65 (2 x d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.55 – 7.42 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.42 – 7.33 (m, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 5.99 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.66 – 4.54 (m, 3H, CH ester,  $\text{H}_5$ ), 4.39 – 4.22 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$ ), 4.05, 4.04 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 3.75 – 3.68 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$  Val), 2.06 – 1.93 (m, 1H,  $\text{H}_\beta$  Val), 1.70 – 1.57 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.39 – 1.15 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 0.99, 0.95 (s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ), 0.89 – 0.82 (m, 6H,  $\text{CH}_3$  Val).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.67 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 2.8$ ,  $\text{C=O}$  ester), 173.39 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.4$ ,  $\text{C=O}$  ester), 162.73 (C6), 161.89, 161.86 (C2), 154.53, 154.49 (C4), 148.06 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 1.6$ , napht-C1), 148.00 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 1.2$ , napht-C1), 139.44, 139.15 (CH8), 136.30, 136.25 (napht-C10), 128.81, 128.75 (CH-napht), 127.88 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.6$ , napht-C9), 127.86 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.4$ , napht-C9), 127.72, 127.67 (CH-napht), 127.39 (CH-napht), 126.49, 126.42 (CH-napht), 125.85 (CH-napht), 122.85, 122.83 (CH-napht), 116.12 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.1$ , napht-C2), 116.07 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.2$ , napht-C2), 115.67, 115.62 (C5), 93.48, 93.29 (C1'), 82.41 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.0$ , C4'), 82.22 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.3$ , C4'), 79.89 (C2'), 74.98, 74.93 (C3'), 74.86, 74.81 (CH ester), 68.36 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.5$ , C5'), 67.82 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.4$ , C5'), 62.05, 62.01 (C $\alpha$  Val), 54.23, 54.22 ( $\text{O}^6\text{-CH}_3$ ), 33.34 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.9$ , C $\beta$  Val), 33.16, (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 7.4$ , C $\beta$  Val), 32.46, 32.39 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 26.35 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 24.62, 24.58 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 20.32, 20.28 ( $2'\text{-CH}_3$ ), 19.46, 19.46, 19.44 ( $\text{CH}_3$  Val), 18.35, 18.23 ( $\text{CH}_3$  Val)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.15, 4.91

#### [00480] **Ejemplo 47**

[00481] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo fue sintetizado como sigue:



**[00482] Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo**

[00483] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo (3,76 g, 10,0 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (2,62 g, 10,0 mmol) y trietilamina (2,81 ml, 2,0 mmol) y diclorometano (54 ml), se combinaron para dar 2,89 g del 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo deseado como un aceite viscoso amarillo pálido con un rendimiento del 67%.

[00484] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.05 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.8-4.18 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H) 1.6-2.0 (m, 4H), 0.85-1.08 (m, 6H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.91, 10.36

**[00485] Paso 2: Síntesis de prótido**

[00486] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (400 mg, 1,28 mmol) en THF anhidro (40 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo (0,82 g, 1,93 mmol) y N-metilimidazol (0,3 ml, 3,86 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 480 mg de prótido con un rendimiento del 53% como un sólido blancuzco.

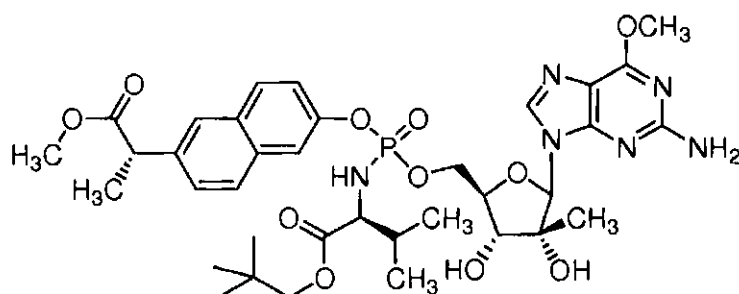
[00487] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.1-8.17 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 4.65-4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.58-1.83 (m, 5), 0.92-0.96 (d,  $J = 8.25$  Hz, 3H), 0.79-0.85 (m, 6H)

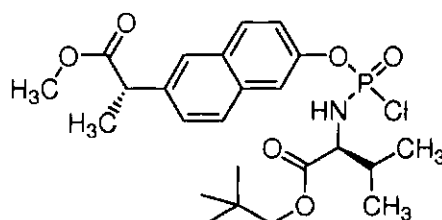
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.19, 6.15, 5.95, 5.91

**[00488] Ejemplo 48**

[00489] El prótido 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)naftalen-2-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00490] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo)naftalen-2-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00491] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-neopentilo (776 mg), y 2-(6-(diclorofosforilo)naftalen-2-il)propanoato de (S)-metilo (750 mg) TEA (0,6 ml) y diclorometano (15 ml), se combinaron para dar 580 mg del 2-(cloro(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo)naftalen-2-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo deseado como sólido gomoso.

[00492] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.84-7.72 (m, 4H), 7.49-7.44 (dd,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 8.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 3H), 3.6 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.6 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.5 (dd,  $J = 5.4, 6.6\text{ Hz}$ , 3H), 0.95 (m, 12H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.65, 10.19

[00493] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00494] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (150 mg, 0,48 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con 2-(cloro(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo)naftalen-2-iloxi)-fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (580 mg, 0,96 mmol), N-metilimidazol (0,2 ml, 2,4 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 83 mg de prótido con un rendimiento del 22% como un sólido blancuzco.

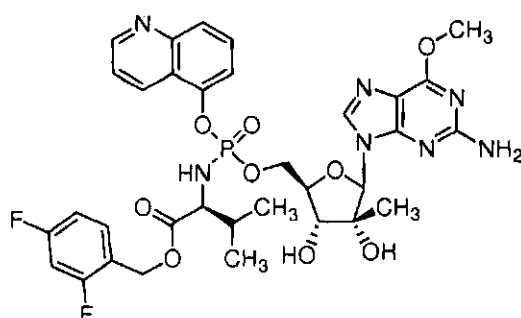
[00495] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.2-7.9 (m, 1H), 7.8-7.6 (m, 4H), 7.5-7.3 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.57 (dd,  $J = 3.4, 3.2$  Hz, 2H), 4.35-4.1 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95-3.7 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.5 (dd,  $J = 3.0, 7.0$  Hz, 3H), 0.7-0.95 (m, 18H).

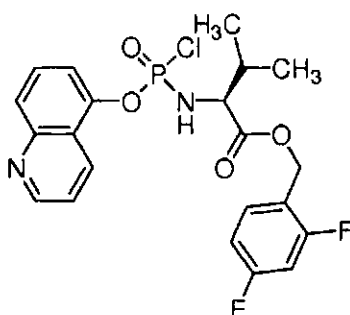
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.24, 5.90

[00496] **Ejemplo 49**

[00497] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo fue sintetizado como sigue:



[00498] **Paso 1: 2-(cloro(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo**



[00499] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-2,4-difluorobencilo (1,7 g, 4,1 mmol), fosforodicloridato de quinolin-5-iloxilo (1,08 g, 4,01 mmol), trietilamina (1,15 ml, 8,2 mmol) y diclorometano (20 ml), se combinaron para dar 770 mg del fosforocloridato deseado con un rendimiento del 40% como un jarabe espeso amarillo pálido.

[00500] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.96 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.27-7.52 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 5.2 (m, 2H), 4.5 (bq,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 0.9 (m, 6H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.08, 10.62.

[00501] **Paso 2: Síntesis de prótido**

[00502] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (256 mg, 0,82 mmol) en THF anhidro (30 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo (770 mg, 1,64 mmol), y cloruro de magnesio *t*-butilo (1,645 ml, 1,645 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (94:6) para dar 169 mg de prótido con un rendimiento del 28% como un sólido blancuzco.

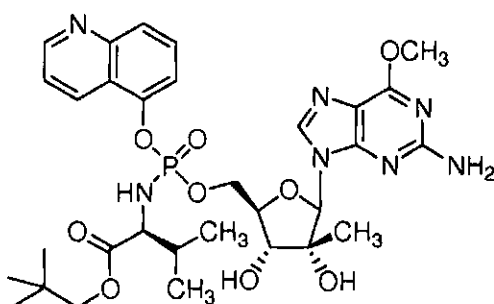
[00503] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.84 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.78-7.9 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.26-7.69 (m, 4H), 6.75-6.92 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.6 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=4.4$  Hz, 2H), 4.15-4.41 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J=6.2$  Hz,  $J=6.2$  Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 0.8-1.0 (m, 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.34, 5.94.

[00504] **Ejemplo 50**

[00505] El prótido 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00506] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**

[00507] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de neopentilo (1,1 g, 3,06 mmol), fosforodicloridato de quinolin-5-iloxilo (800 mg, 3,06 mmol),

trietilamina (0,85 ml, 6,1 mmol) y diclorometano (30 ml), se combinaron para dar 802 mg del fosforocloridato deseado con un rendimiento del 64% como un aceite espeso amarillo pálido.

[00508] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98-8.96 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.7 (m, 2H), 7.5 9m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.0 9m, 1H), 3.89 9m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.09-0.85 (m, 15H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.11, 10.7.

#### [00509] Paso 2: Síntesis del prótido

[00510] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (168 mg, 0,53 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (650 mg, 1,61 mmol), trietilamina (0,12 ml, 0,538 mmol) y N-metil imidazol (0,25 ml, 2,7 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96:4) para dar 38 mg de prótido con un rendimiento del 10%.

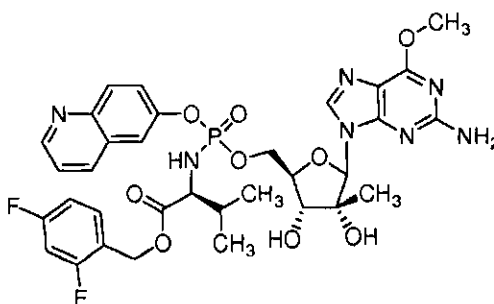
[00511] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.86-8.8 (dd,  $J=4.4\text{Hz}$ ,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 8.64-8.53 (dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.94-7.92 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (m, 1H), 7.63 9m, 1H), 7.55-7.49 (dd,  $J=4.4\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.38 (dd,  $J=4.4\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.42-4.21 (m, 2H), 4.11-4.0 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H), 3.8-3.54 (m, 3H), 2.0 9m, 1H), 0.97-0.81 (m, 18H).

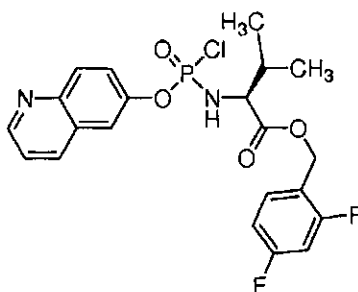
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.41, 5.94.

#### [00512] Ejemplo 51

[00513] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo fue sintetizado como sigue:



**[00514] Paso 1: 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo**



[00515] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-2,4-difluorobencilo (1,7 g, 4,1 mmol), fosforodicloridato de quinolin-6-iloilo (1,08 g, 4,01 mmol), trietilamina (1,15 ml, 8,2 mmol) y diclorometano (30 ml), se combinaron para dar 462 mg del 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo deseado después de cromatografía breve en gel de sílice como un jarabe gomoso amarillo pálido con un rendimiento del 24%.

[00516] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.95 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.3 (dd,  $J=5.0$  Hz,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.2 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 0.8 (m, 6H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.66, 10.2

**[00517] Paso 2: Síntesis del prótido**

[00518] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (154 mg, 0,493 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo (462 mg), y cloruro de magnesio *t*-butilo (1,0 ml, 0,987 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (92:8) para dar 55 mg de prótido con un rendimiento del 15% como un sólido blancuzco.

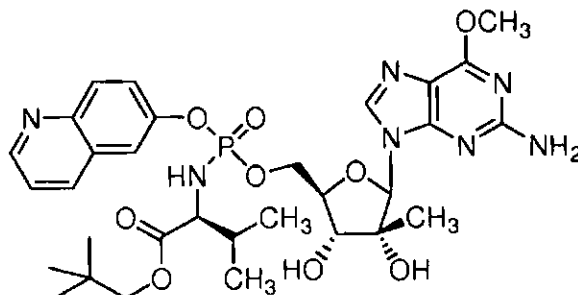
[00519] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.78 (ddd,  $J=1.8$  Hz,  $J=1.4$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25-7.5 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.93 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 3.62-3.88 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 0.8-1.0 (m, 9H).

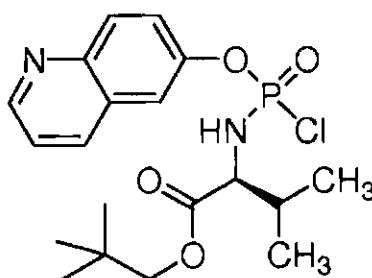
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.98, 5.81.

[00520] **Ejemplo 52**

[00521] El prótido 2-(((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00522] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00523] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-neopentilo (1,9 g), fosforodicloridato de quinolin-6-iloxilo (1,4 g), TEA (1,49 ml) y DCM (20 ml), se combinaron para dar 600 mg del 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo deseado como un jarabe espeso.

[00524] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.9-8.93 (dd,  $J = 1.4$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.56-7.62 (ddd,  $J = 1.2$ , 2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.88 (d, 2H,  $J = 2.8$  Hz), 2.2 (m, 1H), 1.0 (m, 15H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.74, 10.27

[00525] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00526] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (150 mg, 0,48 mmol) en THF anhidro (20 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (600 mg, 1,44 mmol), N-metilimidazol (0,2 ml, 2,40 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna

de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (94:6) para dar 126 mg de pródigo con un rendimiento del 38% como un sólido blancuzco.

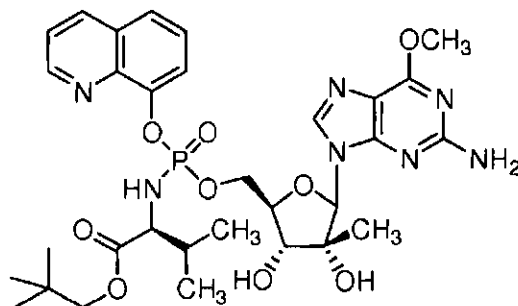
[00527] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.76 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.62-7.68 (dd,  $J = 2.6, 9.2$  Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74-3.82 (dd,  $J = 5.8$  Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.74-3.5 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 0.75-0.95 (m, 18H).

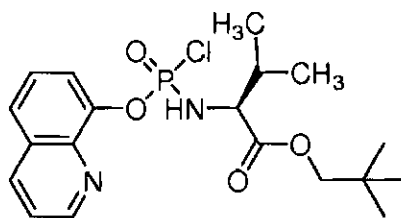
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.12, 5.85

### [00528] *Ejemplo 53*

[00529] El pródigo 2-(((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-8-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00530] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(quinolin-8-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00531] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de neopentilo (1,2 g, 3,4 mmol), fosforodichloridato de quinolin-8-iloxilo (900 mg, 3,4 mmol), trietilamina (0,96 ml, 6,9 mmol) y diclorometano (30 ml), se combinaron para dar 3,1 g del 2-(cloro(quinolin-8-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo crudo, deseado, el cual fue utilizado directamente en el paso siguiente.

### [00532] **Paso 2: Síntesis del pródigo**

[00533] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (160 mg, 0,52 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-8-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (3,1 g) y N-metil

imidazol (0,2 ml, 2,56 mmol). Después de reacción normal el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96:4) para dar 8 mg de prótido con un rendimiento del 3% como un sólido blancuzco.

[00534] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

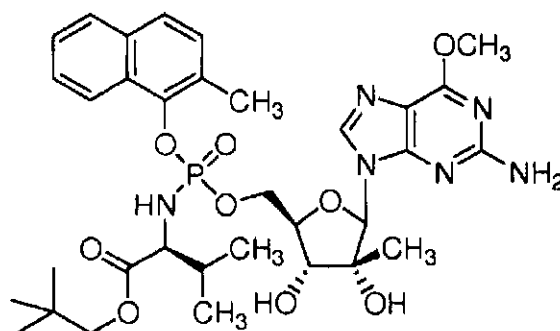
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.92-8.89 (dd,  $J=1.4\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.37-8.32 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 5.9

(s, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.02-3.9 (m, 4H), 3.86 (s, 1H), 3.7-3.67 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.0-0.81 (m, 18H).

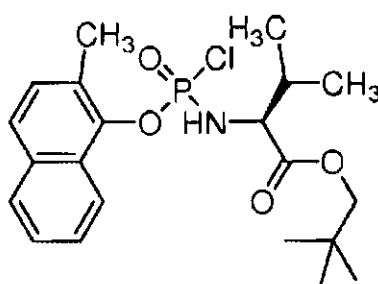
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.48.

#### [00535] **Ejemplo 54**

[00536] El prótido 2-(((2R, 3R, 4R))-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(2-metilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



#### [00537] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro(2-metilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00538] Utilizando el procedimiento general para sintetizar fosforoclorhidratos de naftilo (éster de aminoácido), la sal de tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-neopentilo (680 mg, 1,89 mmol), naftalen-1-iloxi fosfordiclorhidrato de 2-metilo (523,38 mg, 1,89 mmol), trietilamina (0,528 mL, 3,79 mmol) y diclorometano (10 mL) fueron combinados para dar el producto deseado, el cual fue utilizado directamente en el siguiente paso.

[00539] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10.48, 9.89

[00540] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00541] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (393 mg, 1,26 mmol) en THF anhidro (30 ml) fue combinado con 2-cloro(2-metilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (805,9 mg, 1,89 mmol) y N-metilimidazol (415,21 mg, 5,05 mmol). Luego de la reacción normal, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2) para dar 450 mg de prótido con un rendimiento del 51% como un sólido blancuzco.

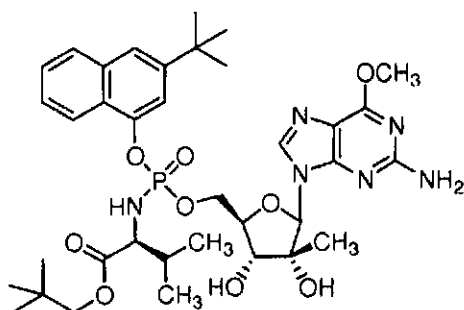
[00542] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.2 (m, 1H), 7.89 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.82 to 7.25 (m, 5H), 5.92 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.8 to 3.7 (m, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 0.98 to 0.7 (m, 18H).

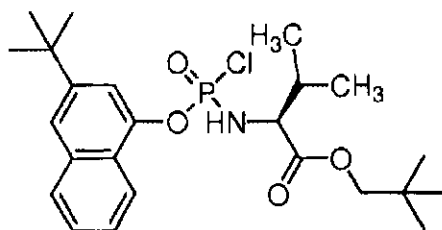
<sup>31</sup>P NMR (80 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6.8, 6.4

[00543] **Ejemplo 55**

[00544] El prótido 2-((((2R, 3R, 4R))-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(3-tert-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00545] **Paso 1: Síntesis de 2-((3-tert-butilnaftalen-1-iloxi)clorofosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00546] Utilizando el procedimiento general para sintetizar fosforoclorhidatos de naftilo (éster de aminoácido), la sal de tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-neopentilo (552 mg, 1,54 mmol), naftalen-1-iloxi fosforodichlorhidato de 3-tert-butilo (486 mg, 1,54 mmol), trietilamina (0,43 mL, 3,08 mmol) y diclorometano (20 mL) fueron combinados

para dar el fosforocloridato deseado como un jarabe espeso amarillo pálido, el cual fue utilizado directamente en el siguiente paso.

[00547] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 10.83, 10.31.

[00548] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00549] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforamidatos de 2-amino-6-metoxi-9-(2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina, el nucleósido (239 mg, 0,77 mmol) en THF anhidro (20 ml) fue combinado con 2-((3-tert-butilnaftalen-1-iloxi)clorofosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (719 mg, 1,54 mmol) y N-metilimidazol (0,35 ml, 3,85 mmol). Luego de la reacción normal, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 388 mg de prótido con un rendimiento del 68% como un sólido blancuzco.

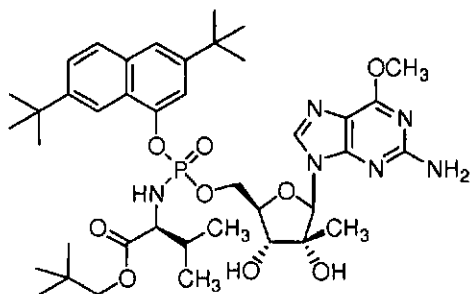
[00550] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 8.06 (m, 1H), 7.96 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 5.98 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.6 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.82-3.56 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.34 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 9H), 0.95 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 3H), 0.86-0.81 (m, 15H).

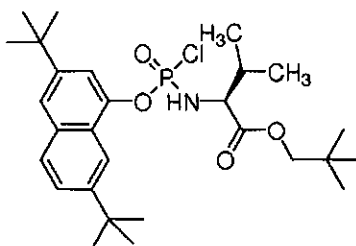
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.12, 6.02.

[00551] **Ejemplo 56**

[00552] El prótido 2-((((2R, 3R, 4R))-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(3,7-di-tert-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00553] **Paso 1: Síntesis de 2-(cloro-(3,7-di-tert-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo**



[00554] Utilizando el procedimiento general para sintetizar fosforoclorhidatos de naftilo (éster de aminoácido), la sal de tosilato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-neopentilo (560 mg, 1,56 mmol), naftalen-1-iloxi fosforodichlorhidato de 3,7-di-tert-butilo (581 mg, 1,56 mmol), trietilamina (0,43 mL, 3,12 mmol) y diclorometano (20 mL) fueron combinados para dar el fosforocloridato deseado como un jarabe espeso amarillo pálido, el cual fue utilizado en el siguiente paso sin ninguna purificación.

[00555] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10.71, 10.04.

#### [00556] Paso 2: Síntesis del prótido

[00557] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforamidatos de nucleósido, se combinaron (3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (243 mg, 0,78 mmol) en THF anhidro (20 mL) con 2-(cloro(3,7-di-tert-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (817 mg, 1,56 mmol) y N-metilimidazol (0,31 mL, 3,9 mmol). Luego de la reacción normal, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) para dar 393 mg de prótido con un rendimiento del 65% como un sólido blancuzco.

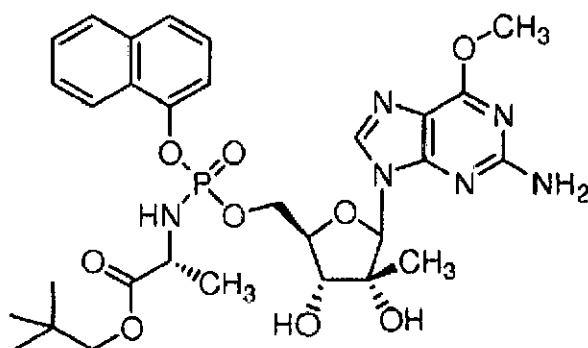
[00558] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 5.96 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.83-3.5 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.37 (m, 18H), 0.97-0.77 (m, 18H).

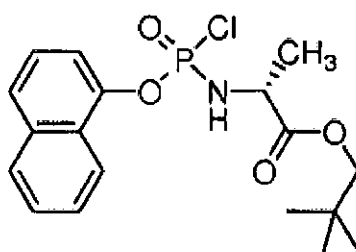
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.14, 6.10.

#### [00559] Ejemplo 57

[00560] El 2((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4metiltetrahidrofuran-2il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2R)-neopentilo se sintetizó como sigue:



[00561] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2R)-neopentilo**



[00562] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido)fosforocloridatos de naftilo la sal tosilato de 2-aminopropanoato de (R)-neopentilo (3 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (2.36 g), TEA (2,52 ml) y DCM (90 ml) fueron combinados para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2R)-neopentilo como un aceite crudo amarillo pálido. El compuesto crudo fue utilizado a continuación sin purificación adicional.

[00563] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18, 7.88

[00564] **Paso 2: Síntesis de prótido**

[00565] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg de nucleósido en 5 ml de THF se le agregó *tert*-BuMgCl (1,61ml) seguido de propanoato de (2R)-neopentil-2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) (925 mg) en THF (3 ml). Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice y HPLC preparativa, se obtuvieron 57,9 mg de prótido puro (rendimiento de 11%). HPLC  $t_R$ =27,61, 28,29 min (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de MeOH (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 30 min).

[00566] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

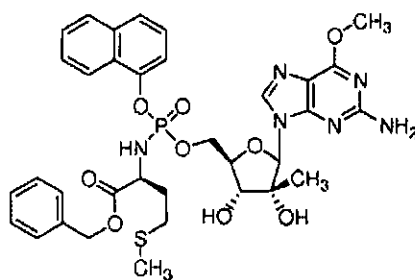
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21-8.15 (m, 1H), 8.01 and 7.98 (2s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.71 and 7.69 (2d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.56–7.46 (m, 3H), 7.42 and 7.39 (2t,  $J = 8.0$ , 1H), 6.00 and 5.98 (2s, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.41-4.20 (m, 2H), 4.09–4.00 (m, 4H), 3.81, 3.79, 3.68, 3.66 (2 x AB,  $J_{\text{AB}} = 10.5$ , 2H), 1.32 and 1.27 (2d,  $J = 7.2$ , 3H), 1.00 and 0.99 (2s, 3H), 0.88 and 0.86 (2s, 9H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.20 and 174.90 (2d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.1$ ), 162.64, 162.62, 161.95, 161.93, 154.49, 154.48, 148.00, 147.95 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.7$ ), 139.46, 139.05, 136.31, 136.28, 129.17, 128.83, 127.91 and 127.84 (2d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.3$ ), 127.77, 127.54, 127.46, 126.50, 125.99, 125.94, 122.83, 122.70, 116.28, 116.26, 116.11, 116.08, 93.39, 93.20, 82.32 and 82.10 (2d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.3$ ), 79.97, 79.90, 75.38, 74.77, 74.54, 67.82 and 67.38 (2d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$ ), 54.29, 54.27, 51.78, 51.67, 32.24, 26.69, 26.66, 20.70 and 20.43 (2d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 7.2$ ), 20.31, 20.29

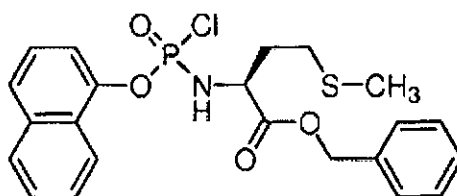
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.48, 4.09

#### [00567] Ejemplo 58

[00568] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-bencilo fue sintetizado como sigue:



[00569] Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-bencilo



[00570] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo la sal de tosilato de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-bencilo (2,00 g, 4,70 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1,23 g, 4,70mmol), y TEA (1,31 ml, 9,40 mmol) fueron combinados en 30 ml de DCM

seco para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-bencilo con un rendimiento de 74% (1,67 g), como un aceite espeso, claro, amarillo.

[00571] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13-8.08 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.90-7.88 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.75 (d,  $J = 9.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.64 – 7.54 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.44 (t,  $J = 8.20$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 7.35-7.31 (m, 5H, Ph), 5.25, 5.22 (AB,  $J_{\text{AB}} = 8.50$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 4.75-4.69 (m, 1H, NH), 4.48 – 4.41 (m, 1H, CHa), 2.62 – 2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -S), 2.18– 1.96 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2$  Met), 2.03, 2.01 (2 x s, 3H,  $\text{CH}_3$  Met).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72, 8.63

**[00572] Paso 2: Síntesis del prótido**

[00573] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, a 250 mg (0,803 mmol) de una solución de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, en 5 ml de THF se le agregó 1,61ml (1,61 mmol) de tert-BuMgCl, seguido de 742 g (1,60 mmol) de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-bencilo en 5 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 246 mg de prótido puro con un rendimiento de 42%, como un sólido blancuzco.

[00574] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

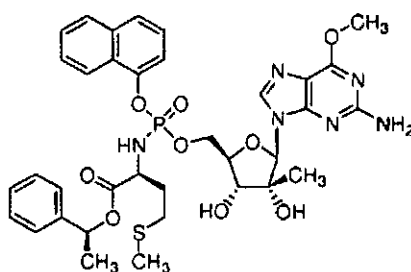
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19, 8.16 (2 x d,  $J = 7.80$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.98, 7.94 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.86, 7.84 (2 x d,  $J = 9.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.68, 7.66 (2 x d,  $J = 8.20$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.53 – 7.44 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.36, 7.35 (2 x t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 7.26- 7.25 (m, 5H, Ph), 6.00, 5.99 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.08 – 4.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 4.66 – 4.58 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.35, 4.29 (2 x d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.26 – 4.22 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.18 - 4.13 (m, 1H,  $\text{H}\alpha$  Met), 4.03, 4.02 (2 x s, 3H,  $6\text{O-CH}_3$ ), 2.35, 2.24 (2 x t,  $J = 7.50$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -S), 1.98- 1.77 (m, 5H,  $\text{CHCH}_2$  Met and  $\text{CH}_3$  Met) 0.98, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.21 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 173.89 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.72 (C6), 161.85 (C2), 154.56, 154.51 (C4), 148.00, 147.94 (ipso Naph), 139.34, 139.09 (CH8), 137.08, 137.06 (ipso Ph), 136.28, 136.25 (naph-C10), 129.53, 129.36, 129.31, 128.1, 128.83 (Naph, Ph), 127.89 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$  Hz, naph-C9), 127.80 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 5.0$  Hz, naph-C9), 127.54, 127.52, 126.52, 126.03, 125.97, 122.86, 122.82 (Naph, Ph), 116.35, 116.25 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$  Hz, C2-Naph), 116.15 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 2.5$  Hz, C2-Naph), 115.64, 115.60 (C5), 93.35, 93.16 (C1'), 82.32 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz, C4'), 82.13 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz, C4'), 79.98, 79.93 (C2'), 74.91, 74.63 (C3'), 68.17 (d,  $^2J_{\text{C-C-O-P}} = 5.0$  Hz, C5'), 68.04 (d,  $^2J_{\text{C-C-O-P}} = 6.25$  Hz, C5'), 67.59, 67.55 ( $\text{CH}_2$  ester), 55.23, 55.11 ( $\text{C}\alpha\text{Met}$ ), 54.26 ( $6\text{OCH}_3$ ), 34.35 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.25$  Hz,  $\text{C}\beta\text{Met}$ ), 34.13 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 7.5$  Hz,  $\text{C}\beta\text{Met}$ ), 30.74, 30.72 ( $\text{CH}_2\text{S Met}$ ), 20.36 ( $2'\text{CCH}_3$ ), 15.13, 15.09 ( $\text{CH}_3\text{ Met}$ )

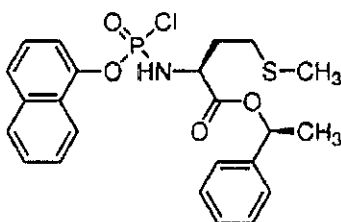
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.54, 4.42

#### [00575] **Ejemplo 59**

[00576] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de(2S)-((S)-1-feniletilo) fue sintetizado como sigue:



[00577] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo)**



[00578] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal de tosilato de 2-amino-4-(metiltio)butanoato de (S)-((S)-1-feniletilo)(2,00 g, 4,70 mmol), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (1,23 g, 4,70mmol), y TEA (1,31 ml, 9,40 mmol) en 30 ml de DCM seco

para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) con un rendimiento de 74% (1,67 g), como un aceite espeso, claro, amarillo.

[00579] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12, 8.10 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.91-7.88 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.76 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.65 – 7.55 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.46, 7.45 (2 x t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 7.40-7.31 (m, 5H, Ph), 6.00, 5.97 (2 x q,  $J = 7.50$  Hz, 1H, CH ester), 4.58-4.47 (m, 1H, NH), 4.47 – 4.40 (m, 1H, CHa), 2.55 – 2.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -S), 2.18– 1.96 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$  Met), 1.64, 1.60 (2 x d,  $J = 7.50$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64, 8.59

#### [00580] Paso 2: Síntesis del prótido

[00581] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg (0,803 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF se le agregó 1,61 ml (1,61 mmol) de tert-BuMgCl, seguido de 768 mg (1,60 mmol) de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) en 5 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 226 mg de prótido puro con un rendimiento de 37%, como un sólido blancuzco.

[00582] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

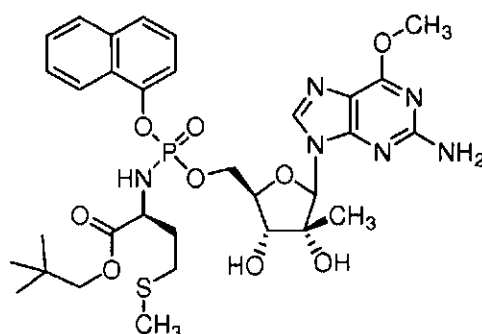
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 – 8.17 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-napht}$ ), 7.99, 7.96 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ) 7.86 – 7.82 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-napht}$ ), 7.67, 7.65 (2 x d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-napht}$ ), 7.55 – 7.46 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2\text{-napht}$ ), 7.37, 7.35 (2 x t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{-napht}$ ), 7.29– 7.26 (m, 5H, Phe), 6.03, 6.01 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.77, 5.69 (2 x q,  $J = 5.0$  Hz, CH ester), 4.68 – 4.54 (m, 2H,  $\text{H}_5'$ ), 4.35, 4.31 (2 x d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 4.28 – 4.23 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 4.16– 4.12 (m, 1H,  $\text{H}\alpha$  Met), 4.04, 4.03 (2 x s, 3H,  $6\text{O-CH}_3$ ), 2.33– 2.11 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 1.93– 1.86, 1.80– 1.72 (2 x m, 2H,  $\text{CHCH}_2$  Met), 1.82, 1.81 (2 x s, 3H,  $\text{S-CH}_3$ ), 1.40, 1.39 (2 x d,  $J = 5.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester), 0.98, 0.97 (2 x s, 3H,  $2'\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.63 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 173.33 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.75 (C6), 161.87 (C2), 154.58, 154.54 (C4), 147.98, 147.95 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.3$  Hz, ipso Naph), 139.42, 139.12 (CH8), 137.68 (ipso Ph), 136.29, 136.25 (napht-C10), 129.68, 129.57, 129.55, 129.08, 128.88, 128.86, (Naph, Ph), 127.89 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$  Hz, naph-C9), 127.79 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$  Hz, naph-C9), 127.55, 127.53, 127.25, 126.53, 126.00, 122.86, 122.83 (Naph, Ph), 116.27, 116.25 (C2-Naph), 115.67, 115.62 (C5), 93.37, 93.17 (C1'), 82.36 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 7.5$  Hz, C4'), 82.15 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz, C4'), 80.00, 79.94 (C2'), 75.03, 74.96 (C3'), 74.92, 74.70 (CH ester), 68.26, 67.66 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.25$  Hz, C5'), 55.20, 55.12 (C $\alpha$ Met), 55.02, 54.32 ( $6\text{OCH}_3$ ), 34.34, 34.17 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 7.5$  Hz, C $\beta$ Met), 30.65, 30.61 ( $\text{CH}_2\text{S}$  Met), 22.47, 22.41 ( $\text{CH}_3$  ester) 20.40, 20.38 ( $2'\text{CCH}_3$ ), 15.13, 15.11 ( $\text{CH}_3$  Met).

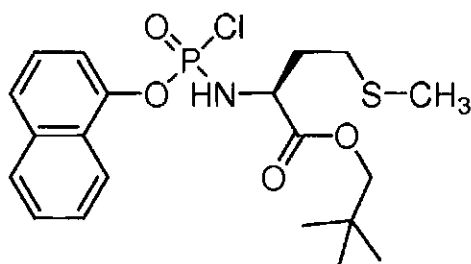
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.53, 4.44

#### [00583] **Ejemplo 60**

[00584] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de(2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00585] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-neopentilo**



[00586] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal de tosilato de 2-amino-4-(metiltio)butanoato de (S)-neopentilo (2,00 g, 5,11 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1,30 g, 5,11 mmol), y TEA (1,42 ml, 10,22 mmol) en 30 ml de DCM seco para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-neopentilo con un rendimiento de 41% (0,92 g), como un aceite espeso, claro, amarillo.

[00587] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 – 8.11 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.87 (d,  $J$  = 8.20 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.73 (d,  $J$  = 8.85, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.67 – 7.52 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.43 (t,  $J$  = 8.00 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 4.97 (bs, 1H, NH), 4.48 – 4.41 (m, 1H, CHa), 3.93, 3.90, 3.89, 3.86 (AB,  $J_{\text{AB}}$  = 10.50 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester) 2.65 – 2.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -S), 2.25– 2.07 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$  Met), 0.99, 0.96 (2 x s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92, 8.74

## [00588] Paso 2: Síntesis del prótido

[00589] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg (0,803 mmol) de nucleósido en 5 ml de THF se le agregó 1,61 ml (1,61 mmol) de tert-BuMgCl, seguido de 713 mg (1,61 mmol) de 2-(cloro(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2S)-neopentilo en 5 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 214 mg de prótido puro con un rendimiento de 37%, como un sólido blancuzco.

[00590] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

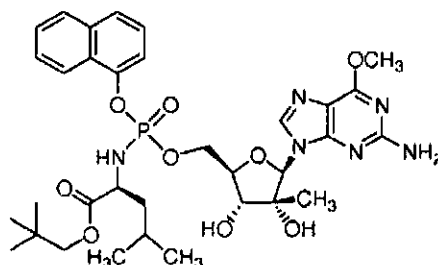
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 – 8.16 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.99, 7.97 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ) 7.88 – 7.8. (m, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.69, 7.66 (2 x d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.55 – 7.45 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -napht), 7.41, 7.37 (2 x t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -napht), 6.01, 6.00 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.72 – 4.59 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.35 – 4.23 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$ ), 4.18- 4.13 (m, 1H,  $\text{H}_a$ ), 4.05, 4.04 (2 x s, 3H,  $6\text{-O-CH}_3$ ), 3.75, 3.71, 3.66, 3.62 (2 x AB,  $J_{\text{AB}} = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 2.47-2.38, 2.32-2.29 (2 x m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 2.02-1.81 (m, 5H,  $\text{S-CH}_3$  and  $\text{CH}_2$  Met), 0.98, 0.97 (2 x s, 3H,  $2'\text{-CH}_3$ ), 0.88, 0.85 (2 x s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.52 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$ ,  $\text{C=O}$  ester), 174.2 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 3.8$ ,  $\text{C=O}$  ester), 162.7 (C6), 161.9, 161.8 (C2), 154.5, 154.5 (C4), 148.00 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.3$ , napht-C1), 147.95 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.3$ , napht-C1), 139.4, 139.2 (CH8), 136.3, 136.25 (napht-C10), 128.9, 128.8 (napht-C5), 127.9 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$ , napht-C9), 127.8 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 5.0$ , napht-C9), 127.7 (CH-napht), 127.6, 127.5 (CH-napht), 126.5 (CH-napht), 126.0 (CH-napht), 122.8 (CH-napht), 116.3 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$ , napht-C2), 116.1 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 2.5$ , napht-C2), 115.7, 115.6 (C5), 93.3, 93.2 (C1'), 82.3 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 7.5$ , C4'), 82.2 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$ , C4'), 80.0, 79.9 (C2'), 75.6 ( $\text{CH}_2$  ester), 74.9, 74.8 (C3'), 68.2 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$ , C5'), 67.8 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 3.8$ , C5'), 55.2, 55.1 (CaMet), 54.2, 54.0 ( $\text{O}^6\text{-CH}_3$ ), 34.5 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.3$ , CbMet), 34.3, (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 7.5$ , Cb Met), 32.2, 32.1 (C-ester), 31.0, 30.9 ( $\text{CH}_2\text{S? Met}$ ), 26.9, 28.8, 28.7 (3 x  $\text{CH}_3$  ester) 20.4, 20.3 ( $2'\text{-CH}_3$ ), 15.2, 15.1 ( $\text{CH}_3$  Met).

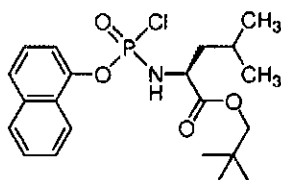
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.50, 4.44

[00591] **Ejemplo 61**

[00592] El 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-metilpentanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00593] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-metilpentanoato de (2S)-neopentilo**



[00594] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal de tosilato de 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-neopentilo (2,33 g), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (1,63 g), TEA (1,74 ml) y DCM (70 ml) para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-metilpentanoato de (2S)-neopentilo con un rendimiento de 77% (2,04 g), como un aceite espeso claro y amarillo.

[00595] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15-8.08 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 7.66-7.42 (m, 4H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 3H), 1.04-0.87 (m, 15H)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70, 8.48

[00596] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00597] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 250 mg de nucleósido en 5 ml de THF se le agregó tert-BuMgCl (1,61ml), seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-metilpentanoato de (2S)-neopentilo (1,03 g) en THF (3 ml). Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice y TLC preparativa, se obtuvieron 39,4 mg de prótido puro (rendimiento de 7%). HPLC  $t_R$ =32,79, 33,31 min (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de MeOH (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 45 min).

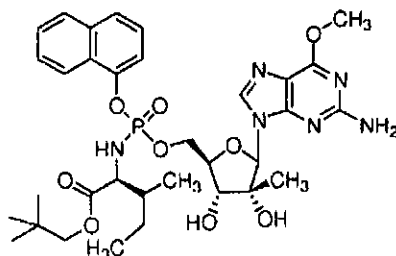
[00598] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22-8.13 (m, 1H), 7.98 and 7.96 (2s, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.58-7.34 (m, 4H), 5.99 and 5.98 (2s, 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.06 and 4.05 (2s, 3H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.01-0.70 (m, 18H)

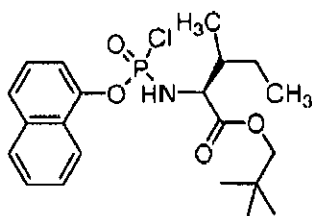
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.51, 4.40

[00599] **Ejemplo 62**

[00600] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilpentanoato de (2S,3R)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00601] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilpentanoato de (2S,3R)-neopentilo**



[00602] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal de tosilato de 2-amino-3-metilpentanoato de (2S,3R)-neopentilo (2,5 g), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (1,75 g), TEA (1,86 ml) y DCM (50 ml) para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilpentanoato de (2S,3R)-neopentilo con un rendimiento de 37% (1,06 g), como un aceite espeso claro y amarillo.

[00603] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14-8.08 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.65-7.43 (m, 4H), 4.43-4.28 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 1H), 1.08-0.93 (m, 15H)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.49, 9.07

[00604] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00605] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, a una solución de 243 mg de nucleósido en 5 ml de THF se le agregó  $\text{tert-BuMgCl}$  (1,56 ml), seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilpentanoato de (2S,3R)-neopentilo (1 g) en THF (2,8 ml). Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 98 mg de prótido

puro (rendimiento de 8%). HPLC  $t_R$ =24,63 min (columna: Varian Pursuit XRs 5, C<sub>18</sub>, 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de ACN (10% a 100%) en H<sub>2</sub>O en 30 min).

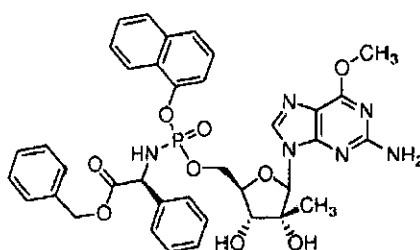
[00606] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.21-8.13 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.56-7.34 (m, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.14-1.02 (m, 1H), 1.02-0.75 (m, 18H)

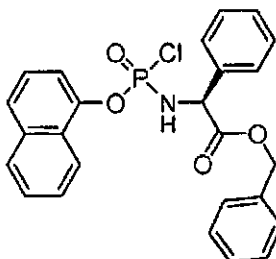
<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.97, 4.80

[00607] **Ejemplo 63**

[00608] El 2-((((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo fue sintetizado como sigue:



[00609] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo**



[00610] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo la sal de tosilato de 2-amino-2-fenilacetato de (2S)-bencilo (1,11 mg, 2,69 mmol) fue disuelta con el fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (0,72 g, 2,74 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro. La solución fue enfriada a -78°C, momento en el cual se agregaron por goteo 0,76 ml de trietilamina (5,45 mmol). La mezcla fue luego dejada agitándose por 1 h a -78°C y luego 30 min a temperatura ambiente. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash utilizando Hexano/Etil acetato (1:1) como eluyentes, para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo con un rendimiento de 74%.

[00611] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.11-8.01 ppm (m, 1H,  $\text{H}_8$ -naphthyl), 7.82 ppm (d,  $J=8.0$  Hz,  $\text{H}_5$ -naphthyl), 7.68 ppm (d,  $J=8.0$  Hz,  $\text{H}_4$ -naphthyl), 7.55 – 7.46 ppm (m,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  - naphthyl), 7.40-7.08 ppm (m, 12H, Phenyl, Phenylglycine &  $\text{H}_3$ -naphthyl), 5.31 – 4.91 ppm (m, 5H, NH & CH phenylglycine &  $\text{CH}_2$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.50 ppm (s), 7.24 ppm (s)

#### [00612] Paso 2: Síntesis del prótido

[00613] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, se agregó  $\text{tert-BuMgCl}$  (1,49 ml, 2 equiv) por goteo a (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (234,7 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml). La solución fue agitada por 20 min y se agregó 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución fue agitada toda la noche a temperatura ambiente y el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado en gel de sílice usando cloroformo/metanol rindiendo 0,16 g de 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-bencilo (0,22 mmol, 32%) como un sólido blancuzco.

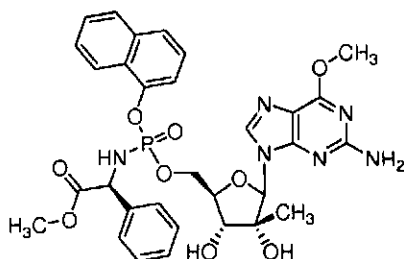
[00614] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.11-8.01 ppm (m, 1H,  $\text{H}_8$ -naphthyl), 7.82 ppm (d,  $J=8.0$  Hz,  $\text{H}_5$ -naphthyl), 7.68 ppm (d,  $J=8.0$  Hz,  $\text{H}_4$ -naphthyl), 7.55 – 7.46 ppm (m,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  - naphthyl), 7.40-7.08 ppm (m, 12H, Phenyl, Phenylglycine &  $\text{H}_3$ -naphthyl), 5.31 – 4.91 ppm (m, 5H, NH & CH phenylglycine &  $\text{CH}_2$  ester).

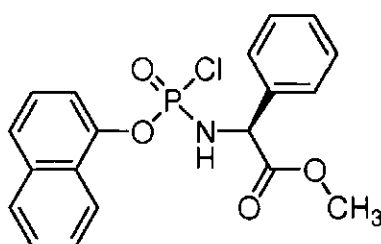
$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.50 ppm (s), 7.24 ppm (s)

#### [00615] Ejemplo 64

[00616] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-metilo fue sintetizado como sigue:



[00617] Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-metilo



[00618] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, se combinaron la sal de HCl de 2-amino-2-fenilacetato de (2S)-metilo (2 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (2,59 g), TEA (2,76 ml) y DCM (60 ml) para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-metilo como un aceite espeso amarillo claro. El compuesto crudo fue utilizado subsecuentemente sin purificación adicional

[00619] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64, 7.46

#### [00620] Paso 2: Síntesis del prótido

[00621] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, a una solución de 250 mg de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol en 5 ml de THF se le agregó tert-BuMgCl (1,61 ml) seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-metilo (0,94 g) en THF (5 ml). Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 314 mg de 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-metilo (rendimiento de 32%). HPLC  $t_R$ =16,24, 16,50 min (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de ACN (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 30 min).

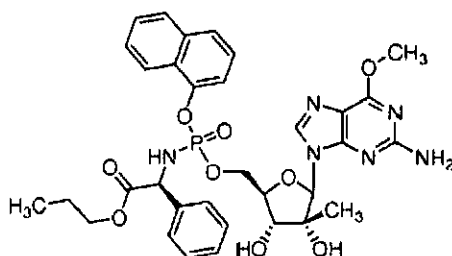
[00622] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 1H), 7.53–7.18 (m, 9H), 5.99 and 5.97 (2s, 1H), 5.10 and 5.05 (2d,  $J$ =9.4, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 2H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.06 and 4.05 (2s, 3H), 3.56 and 3.51 (2s, 3H), 0.97 and 0.95 (2s, 3H)

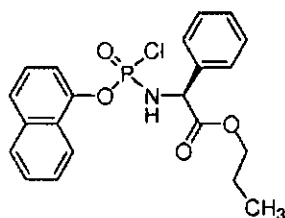
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.95, 3.92

#### [00623] Ejemplo 65

[00624] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxy)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-propilo fue sintetizado como sigue:



[00625] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-propilo**



[00626] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, se combinaron la sal de HCl de 2-amino-2-fenilacetato de (2S)-propilo (1 g), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1,14 g), TEA (1,21 ml) y DCM (30 ml) para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-propilo con un rendimiento de 83% (1,51 g) como un aceite espeso amarillo claro.

[00627] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.73 and 7.68 (2d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.62 - 7.33 (m, 9H), 5.38 - 5.19 and 5.07 - 4.99 (2m, 2H), 3.80 - 3.77 (2s, 3H)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62, 7.36.

[00628] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00629] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, a una solución de 250 mg de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol en 5 ml de THF se le agregó tert-BuMgCl (1,61 ml) seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-propilo (1,01 g) en THF (5 ml). Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 150 mg de 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-propilo (rendimiento de 22%). HPLC  $t_R$ =17,53 min (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de ACN (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 30 min).

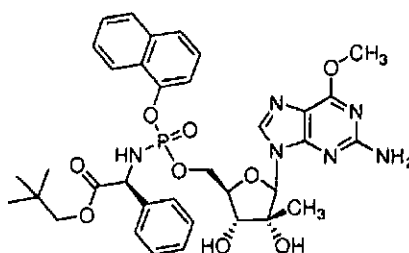
[00630] Los siguientes son los resultados de NMR del análisis del compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 - 7.89 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.49-7.14 (m, 9H), 6.01 and 5.99 (2s, 1H), 5.10 and 5.05 (2d,  $J=9.3$ , 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.05 and 4.04 (2s, 3H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 2H), 0.96 and 0.95 (2s, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 3H)

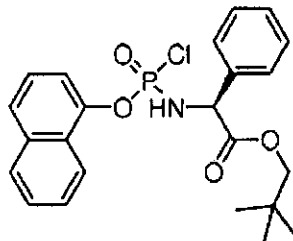
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.98, 3.89

[00631] **Ejemplo 66**

[00632] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00633] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-neopentilo**



[00634] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, se combinaron la sal de tosilato de 2-amino-2-fenilacetato de (2S)-neopentilo (1,92 g, 4,86 mmol), fosforodicloridato de naftalen-1-iloxilo (1,27 g, 4,86 mmol), trietilamina (1,36 ml, 9,77 mmol) y diclorometano (30 ml) para producir 1,6 g del fosforocloridato deseado como un aceite espeso amarillo claro con un rendimiento de 83%.

[00635] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01-7.12 (m, 24H), 5.38-5.20 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 0.78 (m, 9H), 0.70 (m, 9H)

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.81, 8.50

[00636] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00637] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, se combinaron una solución de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-

6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (560 mg, 1,19 mmol) en THF anhidro, de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-neopentilo (1,6 g, 3,6 mmol), y cloruro de magnesio tert-butilo (3,6 ml, 3,6 mmol). Luego de la reacción, el producto crudo se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice dos veces usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5) y luego con acetato de etilo/metanol (97:3) para producir 498 mg de prótido como un sólido blancuzco con un rendimiento de 38%.

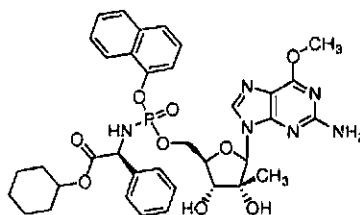
[00638] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.96-7.86 (m, 3H), 7.64-7.15 (m, 10H), 5.94 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 3.6$  Hz, 3H), 0.62 (m, 9H).

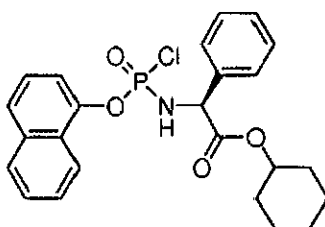
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.06

#### [00639] **Ejemplo 67**

[00640] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo fue sintetizado como sigue:



[00641] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo**



[00642] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, se combinaron la sal de HCl de 2-amino-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo (1 g), fosforodicloridato de naftalen-1-ilo (967 mg), TEA (1,03 ml) y DCM (30 ml) para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo con un rendimiento de 78% (1,32 g) como un aceite espeso amarillo claro.

[00643] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.74 and 7.68 (2d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.62 - 7.30 (m, 9H), 5.34 - 5.13 and 5.01 - 4.92 (2m, 2H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 1.90 - 1.20 (m, 10H)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72, 7.47

**[00644] Paso 2: Síntesis del prótido**

[00645] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, a una solución de 250 mg de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol en 5 ml de THF se le agregó  $\text{tert-BuMgCl}$  (1,61 ml) seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo (1,10 g) en THF (5 ml). Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 310 mg de 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2S)-ciclohexilo (rendimiento de 53%). HPLC  $t_R$ =21,47, 21,65 min (columna: Varian Pursuit XRs 5,  $\text{C}_{18}$ , 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de ACN (10% a 100%) en  $\text{H}_2\text{O}$  en 30 min).

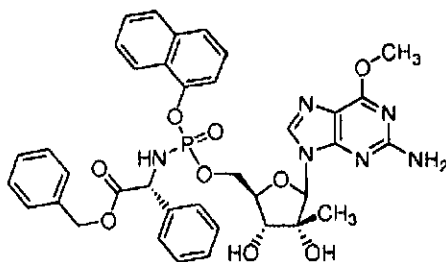
[00646] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 - 7.81 (m, 3H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.54-7.17 (m, 9H), 6.00 and 5.97 (2s, 1H), 5.04 and 5.00 (2d,  $J=9.4$ , 1H), 4.68 - 4.50 (m, 3H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.07 and 4.06 (2s, 3H), 1.69 - 1.09 (m, 10H), 0.96 and 0.95 (2s, 3H)

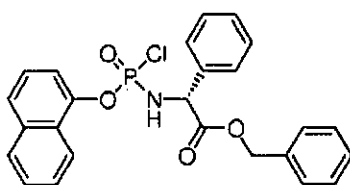
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.00, 3.84

**[00647] Ejemplo 68**

[00648] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-bencilo fue sintetizado como sigue:



[00649] Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-bencilo



[00650] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal de tosilato de 2-amino-2-fenilacetato de (2R)-bencilo (1,50 g, 3,63 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (0,95 g, 3,63 mmol) y TEA (1,01 ml, 7,26 mmol) en 20 ml de DCM seco, para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-bencilo con un rendimiento de 72% como un aceite espeso, amarillo claro.

[00651] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 – 8.01 (m, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.87, 7.81 (2 x d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.72, 7.67 (2 x d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.58 – 7.48 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ ), 7.40 – 7.19 (m, 11H, Ph, PhG and  $\text{H}_3$ -napht), 5.42 – 5.09 (m, 2H, NH and  $\text{CH}\alpha$  PhG).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60, 7.42

**[00652] Paso 2: Síntesis del prótido**

Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, a una solución de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahydrofuran-3,4-diol 250fmg (0,803 mmol) en 5 ml de THF se agregó tert-BuMgCl (1,61 ml, 1,61 mmol), seguido de 932 mg 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-bencilo (1,60 mmol) en 5 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 286 mg de prótido puro como un sólido blancuzco con un rendimiento de 48%.

[00653] Los siguientes son los resultados de NMR del análisis del compuesto sintetizado:

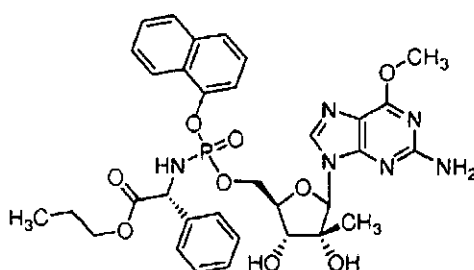
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.02, 7.99 (2 x d,  $J = 7.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -napht), 7.95, 7.94 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.83, 7.81 (2 x d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -napht), 7.65, 7.62 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -napht), 7.49 – 7.06 (m, 14H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ -napht, Ph, ), 5.99, 5.98 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.15 – 5.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 5.00, 4.97 (2 x d,  $J = 5.00$  Hz, 1H,  $\text{H}\alpha$ , PhG), 4.65 – 4.51 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.35- 4.21 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$ ), 4.05 (s, 3H, 6O- $\text{CH}_3$ ), 0.97, 0.95 (2 x s, 3H, 2'- $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.81 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.3$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 172.55 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.3$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.75, 162.71 (C6), 161.81 (C2), 154.59, 154.49 (C4), 147.87, 147.82 (ipso Naph), 139.44, 139.98 (CH8), 138.90 (ipso Ph), 136.82, 136.76 (naph-C10), 136.18 (ipso-Ph), 129.85, 129.69, 129.47, 129.41, 129.30, 129.16, 129.14, 128.98, 128.89, 128.83, 128.75, 128.26, 127.84, 127.78, 127.71, 127.52, 127.43, 126.45, 126.40, 126.00, 125.96, 122.85, 122.76 (Naph, 2 x Ph), 116.37 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.8$  Hz, C2-Naph), 116.03 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 2.5$  Hz, C2-Naph), 115.72, 115.65 (C5), 93.38, 93.06 (C1'), 82.32 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 7.50$  Hz, C4'), 81.98 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 7.50$  Hz, C4'), 80.02 (C2'), 75.00, 74.56 (C3'), 68.24 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.00$  Hz, C5'), 68.15 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 6.25$  Hz, C5'), 67.24 ( $\text{CH}_2$  ester), 60.00, 59.79 ( $\text{C}\alpha$  PhG), 54.38 ( $6\text{OCH}_3$ ), 20.48 ( $2'\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

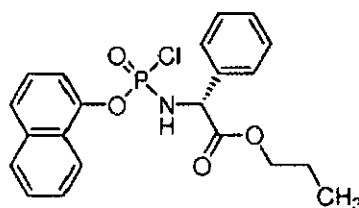
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.37, 3.65

[00654] **Ejemplo 69**

[00655] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-propilo fue sintetizado como sigue:



[00656] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-propilo**



[00657] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (2R)-propilo (2,00 g, 8,71 mmol), fosforododicloridato de naftalen-1-ilo (2,27, 8,71 mmol) y TEA (2,42 ml, 17,41 mmol) en 20 ml de DCM seco, para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-propilo con un rendimiento de 59% (2,15 g) como un aceite espeso, amarillo claro.

[00658] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 – 8.04 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-napht}$ ), 7.87, 7.81 (2 x d,  $J = 6.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_5\text{-napht}$ ), 7.81, 7.67 (2 x d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-napht}$ ), 7.57 – 7.44 (m, 4H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3\text{-napht}$ ), 7.40 – 7.37 (m, 5H, PhG), 5.37 – 5.24 (m, 1H, NH), 5.18 – 4.99 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$ ), 4.15 (q,  $J = 7.00$  Hz, 2H, O- $\text{CH}_2$  ester), 1.65- 1.59 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  ester), 0.84 (t,  $J = 7.00$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72, 7.52

[00659] **Paso 2: Síntesis del prótido**

[00660] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido, a una solución de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (250 mg, 0,803 mmol) en 5 ml de THF se agregó tert-BuMgCl (1,61 ml, 1,61 mmol), seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-propilo (670 mg, 1,60 mmol) en 5 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 395 mg de prótido puro como un sólido blancuzco con un rendimiento de 48%.

[00661] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

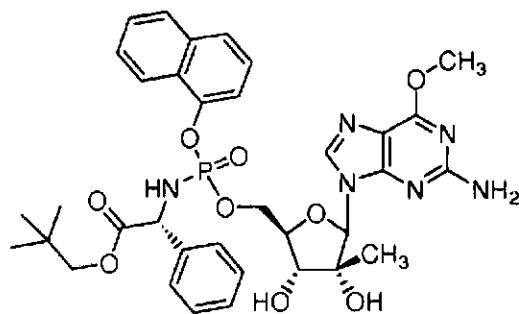
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 – 7.96 (m, 2H,  $\text{H}_8$ -naph and  $\text{H}_8$ ), 7.84, 7.81 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -naph), 7.65, 7.62 (2 x d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -naph), 7.50 – 7.37 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ -naph), 7.31 – 7.30 (m, 1H,  $\text{H}_3$ -naph), 7.28 – 7.18 (m, 5H, PhG), 6.01, 5.99 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.05, 5.01 (2 x d,  $J = 9.00$  Hz, 1H,  $\text{CH}\alpha$  PhG), 4.66 - 4.53 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.36, 4.29 (2 x d,  $J = 9.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.27- 4.20 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.06 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 3.98 – 3.88 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$  ester), 1.49 - 1.39 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  ester), 0.98, 0.97 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ), 0.71, 0.69 (2 x t,  $J = 7.50$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.05, 172.75 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.0$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.77, 162.70 ( $\text{C}_6$ ), 161.91, 161.85 ( $\text{C}_2$ ), 154.65, 154.50 ( $\text{C}_4$ ), 147.89, 147.84 (ipso Naph), 139.45, 139.09 ( $\text{CH}_8$ ), 139.29 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.30$  Hz, ipso Ph, PhG), 139.20 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.0$  Hz, ipso Ph, PhG), 136.23, 136.20 ( $\text{C}_{10}$ -Naph), 129.61, 129.19, 128.72, 128.69, 128.16, 128.14, ( $\text{CH}$ -naph and Ph), 127.86, 127.76 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.3$  Hz,  $\text{C}_9$ -Naph), 127.67, 127.43, 127.37, 126.40, 126.34, 125.93, 125.89, 122.82, 122.76 ( $\text{CH}$ -Naph and Ph), 116.25, 115.95 (2 x d,  $^4J_{\text{C-C-O-P}} = 2.5$  Hz,  $\text{C}_2$ -Naph), 115.64, 115.56 ( $\text{C}_5$ ), 93.40, 93.08 ( $\text{C}_1'$ ), 82.32 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 7.55$  Hz,  $\text{C}_4'$ ), 82.00 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz,  $\text{C}_4'$ ), 79.97, 79.93 ( $\text{C}_2'$ ), 74.96, 74.60 ( $\text{C}_3'$ ), 68.24 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 2.5$  Hz,  $\text{C}_5'$ ), 68.15 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$  Hz,  $\text{C}_5'$ ), 67.29, 67.25 ( $\text{OCH}_2$  ester), 59.93, 59.73 (d,  $^2J_{\text{C-N-P}} = 5.0$  Hz,  $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}\alpha$  PhG), 54.27, 54.22 ( $6\text{OCH}_3$ ), 22.80, 22.77 ( $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$  ester), 20.33, 20.28 ( $2'\text{CCH}_3$ ), 10.43, 10.41 ( $\text{CH}_3$  ester)

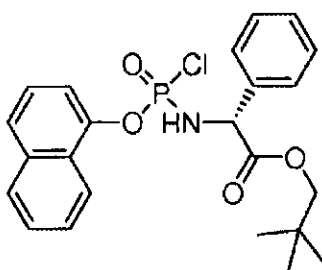
$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.38, 3.68

#### [00662] **Ejemplo 70**

[00663] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-neopentilo fue sintetizado como sigue:



[00664] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-neopentilo**



[00665 ] Utilizando el procedimiento general para sintetizar (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo se combinaron la sal tosilato de 2-amino-2-fenilacetato de (2R)-neopentilo (0,81 g, 2,08 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-iloxilo (0,54 g, 2,08 mmol), trietilamina (0,58 ml, 4,16 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-neopentilo con un rendimiento de 58% como un aceite espeso, amarillo pálido.

[00666] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.1-7.25 (m, 12H), 5.3 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 0.79 (s, 9H)

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36, 8.52

#### [00667] Paso 2: Síntesis de prótido

[00668] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, el nucleósido (361 mg, 1,16 mmol) en 10 ml de THF anhidro se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-neopentilo (0,51 g mg, 1,16 mmol), y cloruro de magnesio *tert*-butilo (1,16 ml, 1,16 mmol), se agitó durante 12 h. Luego de la reacción normal el producto crudo se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice, para dar 153 mg de prótido con un rendimiento de 19% como un sólido blancuzco. Los datos de NMR de  $^{31}\text{P}$  mostraron que algo de producto tenía epimerizado la poisción del aminoácido de modo que este material tenía ~ 10% de derivado de L-fenilglicina.

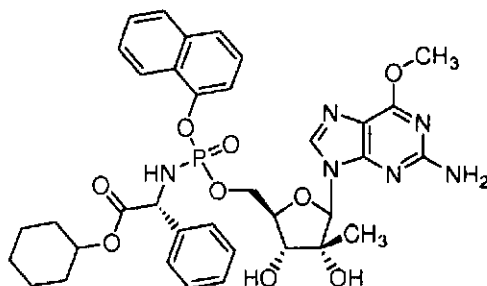
[00669] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan eñ compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5-7.15 (m, 10H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.44-3.6 (m, 1H), 0.9 (m, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (m, 6H)

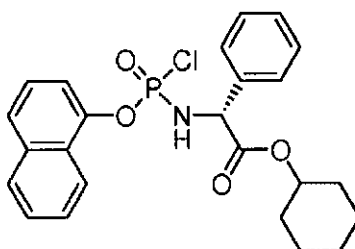
$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.608, 5.065, 4.80

#### [00670] Ejemplo 71

[00671] El 2-(((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(naftalen-1-ilo)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-ciclohexilo fue sintetizado como sigue:



[00672] Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-ciclohexilo



[00673] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo, la sal clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-ciclohexilo (2,00 g, 7,41 mmol), fosforodichloridato de naftalen-1-ilo (1,94 g, 7,41 mmol), y TEA (2,06 ml, 14,83 mmol) se combinaron en 15 ml de DCM seco, para dar 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-ciclohexilo con un rendimiento del 60% (2,75%), como un aceite espeso, amarillo, claro.

[00674] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05, 7.88 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ -naph), 7.87 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -naph), 7.72, 7.66 (2 x d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -naph), 7.58- 7.45 (m, 4H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ -naph), 7.40 – 7.37 (m, 5H, PhG), 5.38 – 5.31 (m, 1H, NH), 5.25 – 5.17 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$  PhG), 4.89– 4.85 (m, 1H, CH ester), 1.88 – 1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.56 - 1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cyclohexyl), 1.46 - 1.33 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$  cyclohexyl).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82, 7.64

[00675] Paso 2: Síntesis de prótido

[00676] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos, a una solución de 250 mg (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (0,803 mmol) en 5 ml de THF, se añadió 1,61 ml de *tert*-BuMgCl (1,61 mmol), seguido de 735 mg de 2-(cloro(naftalen-1-ilo)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2R)-ciclohexilo (1,60 mmol) en 5 ml de THF.

Después de reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 360 mg de prótido puro con un rendimiento del 61% como un sólido blancuzco.

[00677] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

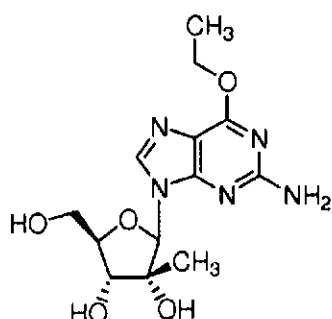
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 – 7.95 (m, 2H,  $\text{H}_8\text{-naph}$  and  $\text{H}_8$ ), 7.83, 7.80 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.64, 7.62 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.50 - 7.38 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6\text{-naph}$ ), 7.33 - 7.18 (m, 6H,  $\text{H}_3\text{-naph}$  and 5H PhG), 6.02, 5.99 (2 x s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.03, 4.99 (2 x d,  $J = 9.00$  Hz, 1H,  $\text{CH}\alpha$  PhG), 4.67 - 4.55 (m, 3H, CH ester and  $\text{H}_5$ ), 4.36- 4.27 (m, 2H,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_4'$ ), 4.06 (s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 1.68- 1.49 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$  ester), 1.40 – 1.28 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$  ester), 1.18 – 1.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 0.97, 0.97 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.40, 172.09 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.0$  Hz,  $\text{C=O}$  ester), 162.70, 162.70 (C6), 161.91, 161.84 (C2), 154.65, 154.51 (C4), 147.90, 147.86 (ipso Naph), 139.44, 139.03 (CH8), 139.33, 139.29 (ipso Ph PhG), 136.24, 136.21 (C10-Naph), 129.79, 129.60, 129.15, 128.74, 128.70, 128.16, 128.14 (CH-Naph and Ph), 127.86, 127.77 (2 x d,  $^4J_{\text{C-C-O-P}} = 6.30$  Hz, C9-Naph), 127.67, 127.44, 127.37, 126.42, 126.35, 125.93, 125.89, 122.84, 122.77 (CH-Naph and Ph), 116.24, 115.94 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.80$  Hz, C2-Naph), 115.65, 115.57 (C5), 93.39, 93.05 (C1'), 82.32, 81.98 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.80$  Hz, C4'), 79.98, 79.96 (C2'), 75.26, 75.20 (CH ester), 74.97, 74.78 (C3'), 68.16, 67.25 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$  Hz, C5'), 60.02, 59.83 (d,  $^2J_{\text{C-N-P}} = 3.50$  Hz, C5',  $\text{C}\alpha$  PhG), 54.30, 54.24 ( $6\text{OCH}_3$ ), 32.37, 32.23, 32.19, 32.00 (2 x  $\text{CH}_2$ -2 and 6 ester), 26.37, 26.29 (2 x  $\text{CH}_2$ - 3 and 4 ester), 24.29, 24.21 ( $\text{CH}_2$ -5 ester), 20.36, 20.30 ( $2'\text{CCH}_3$ )

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.41, 3.70

#### [00678] **Ejemplo 72**

[00679] El nucleósido (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol fue sintetizado como sigue:



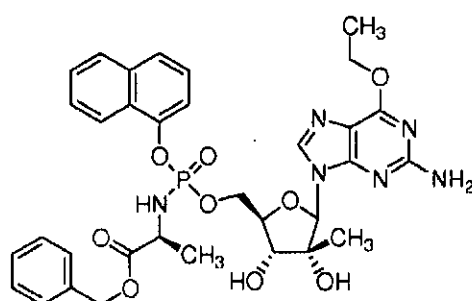
[00680] A una suspensión de 2-amino-6-cloro-9-(2-C-metil.2,3,5-tri-O-benzolil-β-D-ribofuranosil)purina (2,0 g, 3,19 mmol) en etanol anhidro (24 ml) a temperatura ambiente se agregó NaOEt en etanol (1,95 g en 4,9 ml, 9 equiv). La mezcla fue agitada a 50°C durante 5 h, enfriada a temperatura ambiente, filtrada sobre algodón y papagada mediante adición de amberlita (H<sup>+</sup>). La mezcla fue luego filtrada y el etanol fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15) para dar 0,87 g del compuesto puro como un sólido blanco, con un 87% de rendimiento. HPLC: t<sub>R</sub> = 10, 55 min (columna: Varian Pursuit XRs 5, C18 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal H<sub>2</sub>O/ACN: 0% a 100%ACN en 30 min).

[00681] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.56 (q, J = 7.1), 4.23 (d, J = 9.1, 1H), 4.06- 4.02 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 3.0, 12.4, 1H), 1.46 (t, J = 7.1, 3H), 0.96 (s, 3H).

### [00682] **Ejemplo 73**

[00683] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-bencilo fue sintetizado como sigue:



[00684] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos, a una solución de 250 mg (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (0,768 mmol) y 0,31 ml de NMI (3,54 mmol) en 5 ml de THF, se añadió 931 mg de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-bencilo (2,31 mmol) en 5 ml de THF. Después de

reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 68,7 mg de prótido puro con un rendimiento del 13% como un sólido blancuzco. MS (ES+) m/e: 693,25 ( $MH^+$ , 100%); Masa precisa:  $C_{33}H_{38}N_6O_9P_1$  calculado 693,2438, encontrada 693,2452.

[00685] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

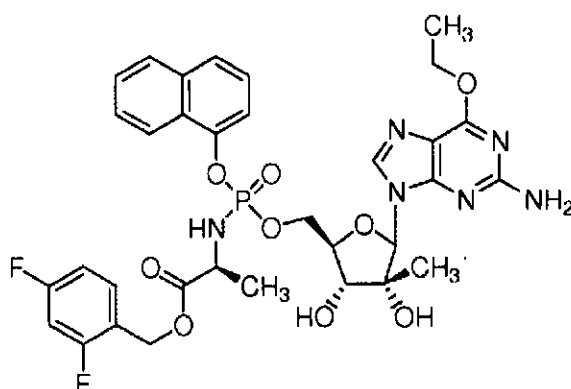
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.17-8.15 (m, 1H,  $H_8$ -napht), 7.96, 7.92 (2 x s, 1H,  $H_8$ ), 7.85, 7.84 (2 x d, 1H,  $J = 8.00$  Hz,  $H_5$ -napht), 7.67, 7.66 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $H_4$ -napht), 7.51 – 7.43 (m, 3H,  $H_2$ ,  $H_7$ ,  $H_6$ -napht), 7.36, 7.35 (2 x t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $H_3$ -napht), 7.27 – 7.22 (m, 5H, phe), 6.00, 5.99 (2 x s, 1H,  $H_1$ ), 5.05- 4.95 (m, 2H,  $CH_2$  ester), 4.61 – 4.57 (m, 2H,  $H_5'$ ), 4.51, 4.50 (2 x q,  $J = 7.00$  Hz, 2H,  $6OCH_2CH_3$ ) 4.34, 4.27 (2 x d,  $J = 9.00$  Hz, 1H,  $H_3'$ ), 4.25- 4.22 (m, 1H,  $H_4'$ ), 4.12– 4.05 (m, 1H,  $CH\alpha$ ), 1.42, 1.41 (2 x t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $6OCH_2CH_3$ ), 1.30 (d,  $J = 7.50$  Hz,  $CH_3$  Ala), 0.98, 0.95 (2 x s, 3H,  $2'CCH_3$ ).

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  174.80, 174.61 (d,  $^3J_{C-C-N-P} = 5.0$  Hz, C=O ester), 162.39, 162.38 (C6), 161.85 (C2), 154.58, 154.52 (C4), 147.98 (ipso Naph), 139.26, 138.98 (CH8), 137.13 (ipso Ph), 136.26, 136.24 (napht-C10), 129.51, 129.22, 129.15, 129.11, 128.93, 128.79 (Naph, Ph), 127.91, 127.88 (2 x d,  $^3J_{C-C-O-P} = 6.3$  Hz, napht-C9), 127.74, 127.72, 127.48, 126.51, 126.48, 125.95, 122.83, 122.75 (Naph, Ph), 116.25, 116.23 (C2-Naph), 115.64, 115.62 (C5), 93.32, 93.14 (C1'), 82.29, 82.11 (2 x d,  $^3J_{C-C-O-P} = 8.8$  Hz, C4'), 79.96, 79.92 (C2'), 74.94, 74.62 (C3'), 68.02, 67.91 (2 x d,  $^2J_{C-O-P} = 3.7$  Hz, C5'), 67.49, 67.45 ( $CH_2$  ester), 63.58, 63.56 ( $6OCH_2CH_3$ ), 51.81, 51.72 (C $\alpha$  Ala), 20.59, 20.54, 20.39 ( $CH_3$  Ala), 20.36, 20.34 ( $2'CCH_3$ ), 14.89, 14.88 ( $6OCH_2CH_3$ )

$^{31}P$  NMR (202 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.31, 4.26

#### [00686] **Ejemplo 74**

[00687] El prótido 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo fue sintetizado como sigue:



[00688] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos, a una solución de 330 mg de nucleósido ((3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroxilmetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol) en 3,8 ml de THF, se agregó 404 µl de NMI, seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo (1,34 g) en 3,8 ml de THF. Después de reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 122 mg de prótido puro (rendimiento 17%) como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R$  = 21,65, 21,95 min (columna: Varian Pursuit XRs 5, C18 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal H<sub>2</sub>O/ACN: 0% a 100%ACN en 30 min).

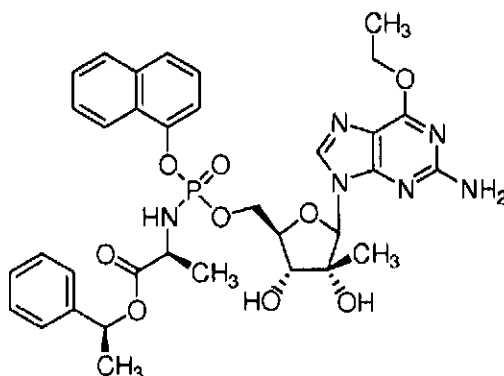
[00689] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18-8.12 (m, 1H), 7.93 and 7.91 (2s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.72 and 7.66 (m, 1H), 7.56-7.29 (m, 5H), 6.93-6.81 (m, 2H), 5.98 and 5.97 (2s, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 4H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 1.46-1.41 (2t, J=7.1, 3H), 1.32 and 1.31 (2d, J=7.2, 3H), 0.99 and 0.96 (2s, 3H)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*4) δ 4.22 and 4.19.

#### [00690] **Ejemplo 75**

El prótido 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-((S)-1-pheniletilo) fue sintetizado como sigue:



[00692] Utilizando el procedimiento general (Método A) para la síntesis de 5'-fosforoamidatos, a una solución de 250 mg (0,768 mmol) de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol y 0,31 ml (3,54 mmol) de NMI en 5 ml de THF, se agregaron 963 mg de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) (2,31 mmol) en 5ml de THF. Después de reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 120 mg de péptido puro con un rendimiento del 22,% como un sólido blancuzco.

[00693] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan los compuestos sintetizados:

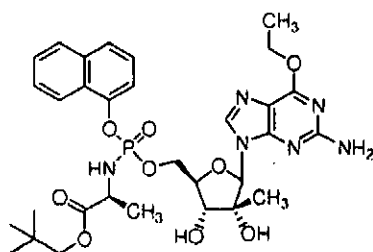
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19- 8.16 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-napht}$ ), 8.05, 8.01 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.84- 7.78 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-napht}$ ), 7.65, 7.63 (2 x d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6\text{-napht}$ ), 7.38- 7.32 (m, 1H,  $\text{H}_3\text{-napht}$ ), 7.27- 7.19 (m, 5H, Phe), 6.02, 6.01 (2 x s, 1H), 5.73, 5.69 (2 x q,  $J = 6.50$  Hz, 1H, CH ester), 4.67– 4.56 (m, 1H,  $\text{H}_5'$ ), 4.49 (q,  $J = 7.00$  Hz, 2H,  $6\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.32- 4.22 (m, 2H,  $\text{H}_3'$  and  $\text{H}_4'$ ), 4.10- 4.03 (m, 1H,  $\text{CH}\alpha$ ), 1.41- 1.37 ( $6\text{OCH}_2\text{CH}_3$  and  $\text{CH}_3$  ester), 1.25 (d,  $J = 8.00$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.98, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{CCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.26, 174.00 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.0$  Hz, C=O ester), 162.24, 162.21 (C6), 161.82, 161.75 (C2), 154.25 (C4), 147.99, 147.97, 147.92 (ipso Naph), 142.84, 142.80 (ipso Ph), 139.19, 138.88 (CH8), 136.23, 136.21 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.7$  Hz, napht-C10), 129.74, 129.55, 129.51, 128.97, 128.88, 128.84, 128.63 (Naph, Ph), 127.87, 127.81 (2 x d,  $^1J_{\text{C-C-O-P}} = 6.3$  Hz, napht-C9), 127.76, 127.50, 127.31, 127.15, 127.02, 126.98, 126.79, 126.72, 126.55, 126.52, 126.38, 126.01, 125.99, 124.22, 123.49, 122.81, 122.75 (Naph, Ph), 116.30, 116.24 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 3.7$  Hz, C2-Naph), 115.06, 114.94 (C5), 93.38, 93.22 (C1'), 82.39, 82.24 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.8$  Hz, C4'), 80.00, 79.94 (C2'), 74.91, 74.86, 74.77, 74.64, 74.50 (C3' and CH ester), 68.01, 67.53 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.0$  Hz, C5'), 63.86, 63.81 ( $6\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 51.91, 51.82 (C $\alpha$  Ala), 22.66, 22.60 ( $\text{CH}_3$  ester), 20.60, 20.55 ( $\text{CH}_3$  Ala), 20.41, 20.35 ( $2'\text{CCH}_3$ ), 14.92 ( $6\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.32, 4.29

#### [00694] Ejemplo 76

[00695] El péptido 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-2,2-dimetilpropilo fue sintetizado como sigue:



[00696] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido (Método A), a una solución de 500 mg de ((3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol en 6 ml de THF, se le agregaron (6,14  $\mu$ l) de NMI, seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-neopentilo (1,77 g) en 6 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 285 mg de prótido puro (rendimiento de 48%) como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R$ =22,92, 23,16 min (columna: Varian Pursuit XRs 5, C<sub>18</sub>, 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal de H<sub>2</sub>O/ACN: 0% a 100% ACN en 30 min.

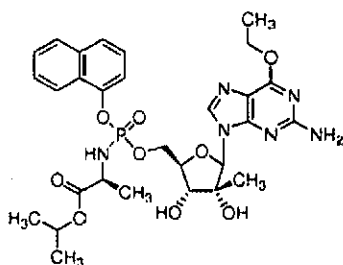
[00697] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.20-8.14 (m, 1H), 7.96 and 7.94 (2s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.71 and 7.78 (2d,  $J$  = 8.2, 1H), 7.56-7.36 (m, 4H), 5.99 and 5.98 (2s, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 2H), 4.56-4.51 (AB system,  $J$ =7.1 and 14.2, 2H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.78-3.57 (4d,  $J$ =10.5, 2H), 1.44 (2t,  $J$ =7.1, 3H), 1.33 (2d,  $J$ =7.1, 3H), 0.98 and 0.96 (2s, 3H), 0.88 and 0.86 (2s, 9H)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*4)  $\delta$  4.28 and 4.21.

#### [00698] Ejemplo 77

[00699] El prótido 2-(((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-isopropilo fue sintetizado como sigue:



[00700] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 5'-fosforoamidatos de nucleósido (Método A), a una solución de 250 mg de ((3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-5-(hiroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol en 3,3 ml de THF, se le agregaron (306  $\mu$ l) de NMI seguido de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-propanoato

de (2S)-isopropilo (819,6 mg) en 3,3 ml de THF. Luego de la reacción y purificación en columna cromatográfica de gel de sílice, se obtuvieron 277 mg de prótido puro (rendimiento de 56%) como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R$ =20,39, 20,65 min (columna: Varian Pursuit XRs 5, C<sub>18</sub>, 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal de H<sub>2</sub>O/ACN: 0% a 100% ACN en 30 min.

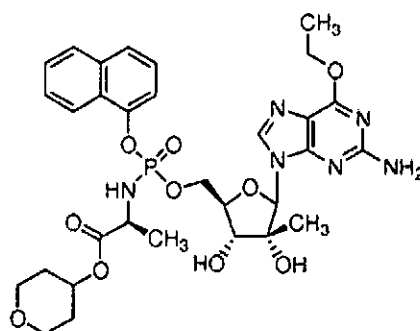
[00701] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.04 and 8.02 (2s, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.71 and 7.68 (2d,  $J$  = 8.3, 1H), 7.56-7.36 (m, 4H), 5.99 and 5.98 (2s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.54 (AB system,  $J$ =7.1 and 14.2, 2H), 4.38-4.21 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 1.47-1.42 (2t,  $J$ =7.1, 3H), 1.29 (d,  $J$ =7.1, 3H), 1.17 -1.11 (m, 6H), 0.99 and 0.97 (2s, 3H)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.39 and 4.29.

[00702] **Ejemplo 78**

[00703] El prótido 2-((((2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il) -3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00704] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos (método A), a una solución de 250 mg (0,77 mmol) de (3R, 4R, 5R) -2 - (2-amino-6-etoxi -9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol en 3 ml de THF, se añadió 0,30 ml (3,6 mmol) de N-metil imidazol, seguido por 2 - (cloro (naftalen-1 - iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S) -tetrahydro-2H-piran-4-ilo 825 mg (2,1 mmol) disuelto en 3 ml de THF. Después de la reacción estándar y la purificación, se obtuvieron 72 mg (14%) del prótido deseado como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R$  = 17,85, 18,24 min. (Columna: Varian Pursuit XRs 5, C<sub>18</sub>, 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal H<sub>2</sub>O/ACN: 0% a 100% de ACN en 30 min.)

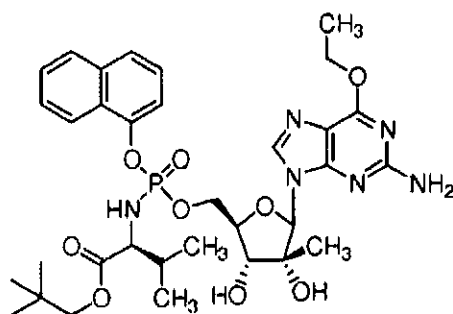
[00705] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20- 8.15 (m, 1H), 8.00, 7.98 (2 x s, 1H), 7.89- 7.81 (m, 1H), 7.71- 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.43- 7.37 (m, 1H), 6.00, 5.99 (2 x s, 1H), 4.81- 4.73 (m, 1H), 4.65- 4.55 (m, 2H), 4.55, 4.52 (2 x d,  $J=6.70$ , 2H), 4.35- 4.22 (m, 2H), 4.08- 3.99 (m, 1H), 3.80- 3.75 (m, 2H), 3.48- 3.37 (m, 2H), 1.80- 1.69 (m, 2H), 1.54- 1.49 (m, 2H), 1.44 (t,  $J=7.20$  Hz, 3H), 1.32, 1.30 (2 x d,  $J=6.35$  Hz, 3H), 0.98, 0.97 (2 x s).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.26, 4.12.

[00706] **Ejemplo 79**

[00707] El prótido 2-((((2R, 3R, 4R) -5 - (2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il) - 3,4-dihidroxi-4 - metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo.



[00708] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidados (método A), a una solución de 300 mg de ((3R, 4R, 5R) -2 - (2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il) -5- (hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4 -diol) en 4 ml de THF, se añadió NMI (368  $\mu\text{L}$ ) seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-neopentilo (1,14 g) en THF (4 ml) . Después de la reacción y purificación en cromatografía de columna de gel de sílice, se obtuvieron 77,3 mg de prótido puro (13% de rendimiento) como un sólido blancuzco. HPLC:  $t_R$  = 27,96 min. (Columna: Varian Pursuit XRs 5,C18, 150x4,6 mm. El método es: gradiente lineal  $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ : 0% a 100% de ACN en 30 min.)

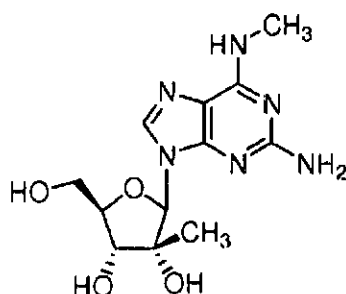
[00709] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20-8.13 (m, 1H), 7.96 and 7.95 (2s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.70 and 7.66 (2d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.59-7.34 (m, 4H), 5.98 and 5.97 (2s, 1H), 4.65 – 4.58 (m, 2H), 4.57-4.51 (2x AB system,  $J=7.0$  and 14.2, 2H), 4.40-4.21 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.72-3.59 (4d,  $J=10.5$ , 2H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.47-1.42 (2t,  $J=7.1$ , 3H), 0.99 and 0.95 (2s, 3H), 0.90-0.82 (m, 15H)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.11 and 4.90.

#### [00710] **Ejemplo 80**

[00711] El (3R,4R,5R)-2- (2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil) -3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol fue sintetizado en concordancia:



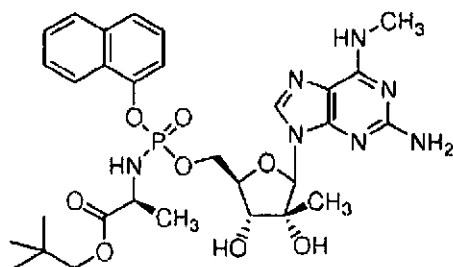
[00712] A una solución de dibenzoato de (3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-5- (benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diolo (150 mg, 0,239 mmol) en etanol se añadió metilamina (1 ml, 1,2 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) y se calentó a 85°C durante la noche en un tubo sellado. Después del enfriamiento y la evaporación, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con diclorometano/ metanol (93:7) para dar 68 mg (92% de rendimiento) de (3R,4R,5R)-2- (2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil) -3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol como un sólido blancuzco.

[00713] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.06 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 4.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.85 9dd,  $J=3.2$  Hz,  $J=3.2$  Hz, 1H), 3.6 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

#### [00714] **Ejemplo 81**

[00715] El (((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi) fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00716] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (150 mg, 0,48 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo (463 mg, 1,21 mmol) y cloruro de magnesio ter-butilo (1,645 ml, 1,645 mmol). Después de reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4) para dar 51 mg de prótido con 17% de rendimiento como un sólido amarillo claro.

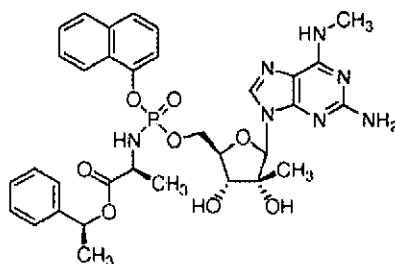
[00717] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.3-7.54 (m, 4H), 5.93 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.0 (dd, J=7.4 Hz, J=6.8 Hz, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 1.3 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J=2.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=3.2 Hz, 9H).

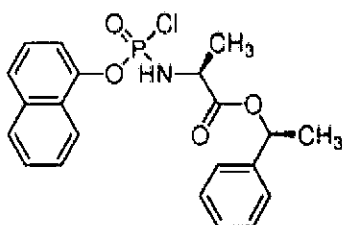
<sup>31</sup>P NMR (80 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.4.

#### [00718] **Ejemplo 82**

[00719] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(aminometil)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) fue sintetizado de la siguiente manera:



[00720] **Paso 1: 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo)**



[00721] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de (éster de aminoácido) fosforocloridatos de naftilo la sal tosilato de 2-aminopropanoato de (S)-((S)-1-feniletilo) (1,05 g, 2,85 mmol), naftalen-1-iloxi fosforodichloridato (2,85 mmol), trietilamina (0,76 ml, 5,56 mmol) y diclorometano (20 ml) se combinaron para dar 610 g del 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) deseado con el 26% de rendimiento como un aceite de color amarillo pálido.

[00722] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30-7.61 (m, 9H), 5.94 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 6H)

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.07, 9.34

#### [00723] Paso 2: Síntesis del prótido

[00724] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de nucleósidos 5' fosforamidatos, (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (190 mg, 0,613 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) (610 mg, 1,41 mmol), y cloruro de magnesio ter-butilo (1,41 ml 1,41 mmol). Después de reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) y luego con acetato de etilo/metanol (97:3) para dar 210 mg de prótido con el 50% de rendimiento como sólido blancuzco.

[00725] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado.

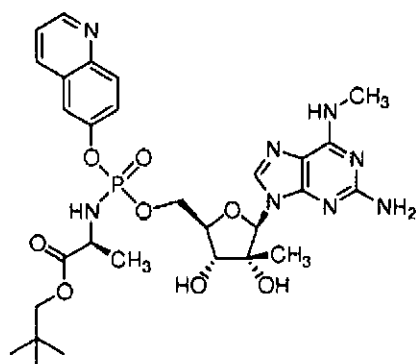
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.2 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.2 (m, 5H), 5.92 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.2 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 0.94 (s, 3H)

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.36, 5.35.

#### [00726] Ejemplo 83

[00727] El 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)phosphorilamino)propanoato de (2S)-

neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00728] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (200 mg, 0,645 mmol) en THF anhidro (25 ml) se combinó con 2-(cloro(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-propanoato de (2S)-neopentilo (650 mg, 1,801 mmol) y cloruro de magnesio ter-butilo (1,8 ml, 1,8 mmol). Después de reacción normal, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4) y luego con acetato de etilo/metanol (9:1) para dar 110 mg de prótido con el 26% de rendimiento como un sólido blancuzco.

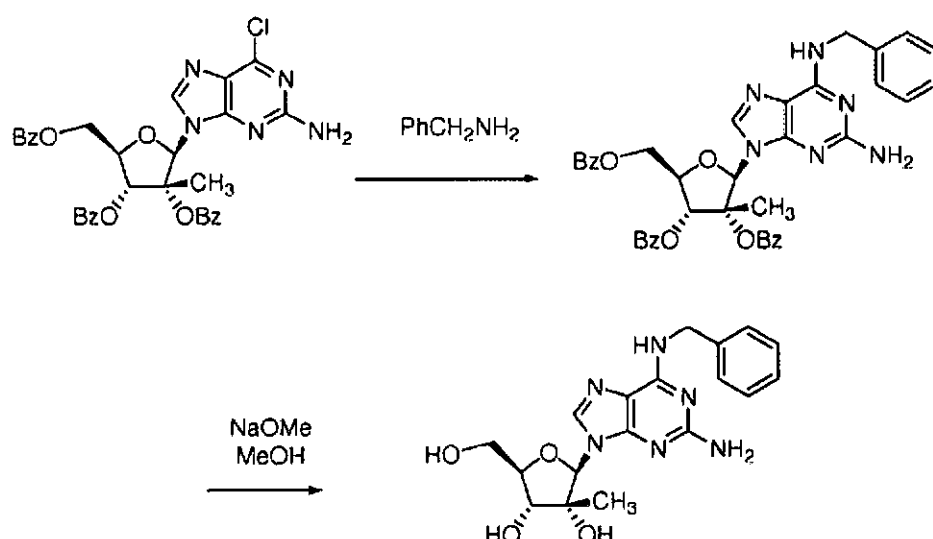
[00729] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.77 (ddd, J=1.8 Hz, J=2.0 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 8.2 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.0 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.63-7.8 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.55-3.8 (m, 2H), 3.0 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.35 (m, 3H), 0.85-0.95 (m, 12H).

<sup>31</sup>P NMR (80 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.16, 5.06.

#### [00730] **Ejemplo 84**

[00731] El (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol fue sintetizado de manera concordante:



[00732] **Paso 1. Síntesis de dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo**

[00733] A una suspensión de dibenzoato de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,0 g, 1,60 mmol) en etanol anhidro (100 ml), a temperatura ambiente, se añadió bencilamina (1,75 ml, 10 equivalentes). La mezcla fue agitada bajo reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se precipitó desde  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  para dar el dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo puro (1,12 g, 100%) como un sólido blancuzco.

[00734] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, CH Ph), 8.05 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, CH Ph), 7.96 (d,  $J = 7.30$  Hz, 2H, CH Ph), 7.93 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.65 (t,  $J = 7.20$  Hz, 1H, CH Ph), 7.58 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, CH Ph), 7.52 (t,  $J = 7.80$  Hz, 2H, CH Ph), 7.46 – 7.39 (m, 4H, CH Ph), 7.35 (dd,  $J = 7.80$  Hz, 19.1, 4H, CH Ph), 7.26 (s, 1H, CH Ph), 6.68 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.30 (d,  $J = 5.60$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.03 (dd,  $J = 5.00$  Hz, 11.7, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.84 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  benzyl and  $\text{H}_5$ ), 4.75 (dd,  $J = 5.50$  Hz, 10.8, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.65 (s, 3H,  $2'\text{-CH}_3$ ).

[00735] **Paso 2. La desprotección de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol**

[00736] A una solución de nucleósidos protegidos: dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,12 g, 1,29 mmol) en metanol anhidro (18 ml) a temperatura ambiente se añadió metóxido de sodio (0,29 g, 3,2 equivalentes). Después de ser agitada durante 2 h, se

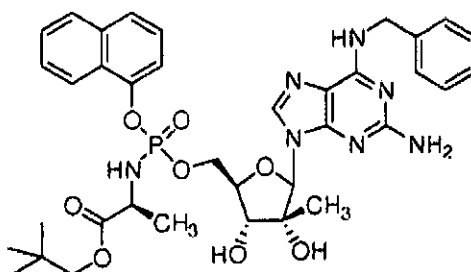
eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice con  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  92:8 como eluyente, para dar el nucleósido puro sin protección (0,574 g, 89%) como sólido blanco. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4 + \text{Na}^+$  409,1600, encontrado 409,1593

[00737] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.03 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.36 (d,  $J = 7.3$ , 2H, phe), 7.30 (t,  $J = 7.5$ , 2H, phe), 7.21 (t,  $J = 7.1$ , 1H, phe), 5.86 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.80 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.16 (m, 2H,  $\text{OH}_3$  and  $\text{OH}_5$ ), 5.01 (s, 1H,  $\text{OH}_2$ ), 4.64 (bs, 2H,  $\text{CH}_2$  Bn), 4.02 (d,  $J = 8.1$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.86 (m, 2H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$ ), 3.75 – 3.58 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 0.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

[00738] **Ejemplo 85**

[00739] 2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-bencilamino-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propionato de 2,2-dimetilpropilo fue sintetizado de manera concordante:



[00740] Utilizando el procedimiento general (método A) para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos, a una solución de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9H-purin-9-yl)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol 150 mg (0,388 mmol) y NMI 0,15 ml (1,94 mmol), en 5 ml de THF, se añadieron 477 mg (1,16 mmol) de (2,2-dimetilpropiloxi) fosforocloridato de naftalen-1-ilo en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 32,3 mg de prótido puro con 11% de rendimiento, como un sólido blancuzco.

[00741] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 – 8.17 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86- 7.81 (m, 1H) 7.70- 7.65 (m, 1H), 7.54- 7.50 (m, 3H), 7.46- 7.36 (m, 3H), 7.32- 7.29 (m, 2H), 7.25- 7.22 (m, 1H), 5.98, 5.97 (2 x s, 1H), 4.75- 4.72 (m, 2H), 4.68- 4.57 (m, 2H), 4.30- 4.23 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.76, 3.71, 3.63, 3.59 (2 x AB, JAB= 10.45 Hz, 2H), 1.32 (d,  $J$  = 7.40 Hz, 1H), 0.99, 0.98 (2 x s, 3H), 0.85, 0.84 (2 x s, 9H)

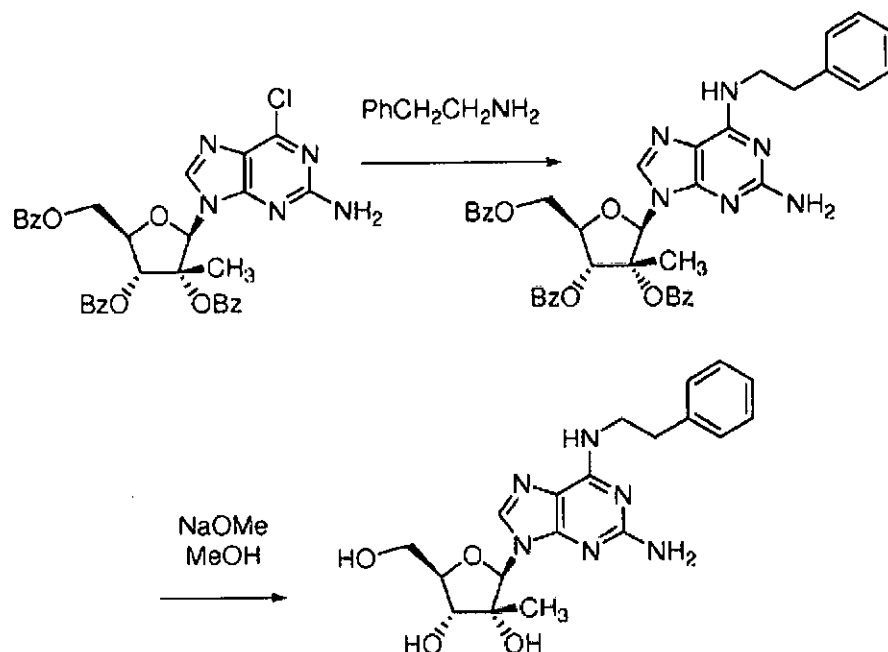
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.06 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}$  = 4.70 Hz, C=O ester), 174.82 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}$  = 5.80 Hz, C=O ester), 162.15 (C6), 156.46 (C4), 148.02 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}}$  = 2.00 Hz, napht-C1), 147.96 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}}$  = 2.00 Hz, napht-C1), 140.61 (C1 phe), 137.17, 136.87 (CH8), 136.30 (napht-C10), 129.53 (CH-phe), 129.52 (CH-phe), 128.86, 128.80 (CH-phe), 128.65 (CH-phe), 128.64 (CH-phe), 128.15 (CH-napht), 127.91 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}$  = 2.50 Hz, napht-C9), 127.86 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}$  = 2.50 Hz, napht-C9), 127.77, 127.75 (CH-napht), 127.50, 127.49 (CH-napht), 126.53, 126.47 (CH-napht), 125.97 (CH-napht), 122.81,

122.74 (CH-napht), 116.20 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}$  = 3.3, napht-C2), 116.17 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}$  = 4.50 Hz, napht-C2), 114.78, 114.75 (C5), 92.98, 92.79 (C1'), 82.13 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}$  = 8.10 Hz, C4'), 81.98 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}}$  = 8.50 Hz, C4'), 79.98, 79.90 (C2'), 75.37, 75.35 ( $\text{CH}_2$  ester), 74.82, 74.51 (C3'), 67.87 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}}$  = 5.2, C5'), 67.29 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}}$  = 5.00 Hz, C5'), 51.78 (C $\alpha$  Ala), 44.91 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 32.24, 32.21 (C *t*-Bu), 26.70, 26.69 (3x $\text{CH}_3$  *t*-Bu), 20.84 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}$  = 6.20 Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.62 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}}$  = 7.10 Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.38, 20.35 (2'- $\text{CH}_3$ )

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.43, 4.23

[00742] **Ejemplo 86**

[00743] El (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol fue sintetizado de manera concordante:



[00744] **Paso 1. Dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo.**

[00745] A una suspensión de dibenzoato de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,0 g, 1,60 mmol) en etanol anhidro (100 ml), a temperatura ambiente, se añadió feniletilamina (2,02 ml, 10 equiv). La mezcla se agitó durante la noche bajo reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se precipitó desde  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  para dar el compuesto puro (0,63 g, 55%) como un sólido blancuzco.

[00746] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, CH Ph), 8.03 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, CH Ph), 7.96 (d,  $J = 7.30$  Hz, 2H, CH Ph), 7.90 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.65 (t,  $J = 7.50$  Hz, 1H, CH Ph), 7.58 – 7.52 (m, 2H, CH Ph), 7.53 (t,  $J = 7.80$  Hz, 2H, CH Ph), 7.43 (t,  $J = 7.80$  Hz, 2H, CH Ph), 7.39 (t,  $J = 7.80$  Hz, 2H, CH Ph), 7.35–7.26 (m, 5H, CH Ph), 6.65 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.28 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.03 (dd,  $J = 4.90$  Hz, 12.00 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.84 – 4.67 (m, 3H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.95 – 3.89 (m, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Bn}$ ), 3.01 (t,  $J = 7.00$  Hz, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Bn}$ ) 1.65 (s, 3H,  $2'-\text{CH}_3$ ).

[00747] **Paso 2. Desprotección**

[00748] A una solución de dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(fenetilamino)-

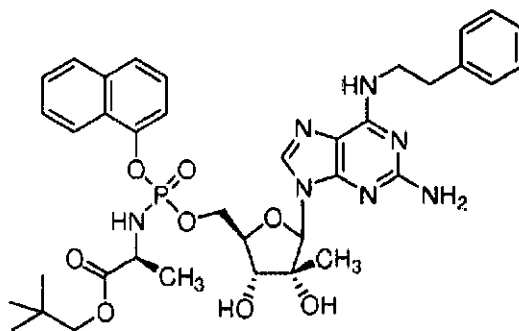
9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo (0,63 g, 0,88 mmol) en metanol anhidro (15 ml) a temperatura ambiente, se añadió metóxido de sodio (0,15 g, 3,2 equivalentes). Después de ser agitada durante 2 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice con  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  92:8 como eluyente, para dar el nucleósido sin protección, (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(fenilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (0,33 g, 94%) como un sólido blancuzco. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4 + \text{Na}^+$  423,1757, encontrado 423,1763. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4 + 3,5 \text{ H}_2\text{O}$ : C: 49,24, H: 6,74, N: 18,13; encontrado: C: 49,13, H: 5,83, N: 18,05

[00749] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.32 – 7.19 (m, 5H, Ph), 5.96 (s, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.29 (d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.13 – 4.05 (m, 3H,  $\text{H}_{4'}$  and  $\text{H}_{5'}$ ), 3.95 – 3.85 (m, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Bn}$ ), 3.04 (t,  $J = 7.00$  Hz, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Bn}$ ) 0.97 (s, 3H,  $2'\text{CH}_3$ ).

#### [00750] Ejemplo 87

[00751] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de manera concordante:



[00752] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de nucleósidos 5'fosforamidatos, a una disolución de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol 200 mg (0,50 mmol) en 5 ml de THF, se añadió  $\text{ter-BuMgCl}$  1,00 ml (1,00 mmol), seguido de (2,2-dimetilpropiloxi)fosforocloridato de naftalen-1-ilo 383 mg (1,00 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 246,5 mg de prótido puro con un rendimiento del 24%, como un sólido blancuzco.

[00753] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

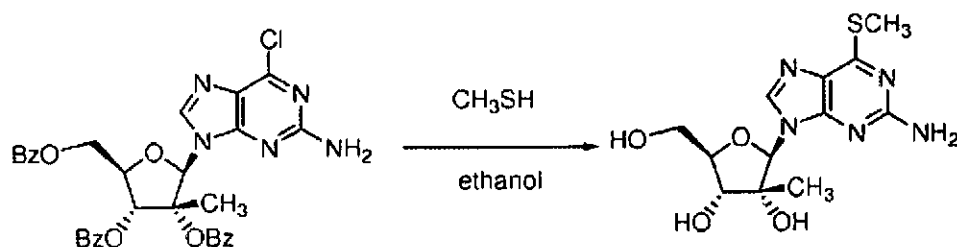
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 7.87 – 7.81 (m, 2H,  $\text{H}_8$  and  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.69, 7.67 (2 x d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.54 – 7.47 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2\text{-naph}$ ), 7.42 – 7.37 (m, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 7.27 – 7.16 (m, 5H, Ph), 5.98, 5.97 (2 x s, 1H,  $\text{H}1''$ ), 4.69 – 4.58 (m, 2H,  $\text{H}_5'$ ), 4.27 – 4.22 (m, 2H,  $\text{H}_3'$  and  $\text{H}_4'$ ), 4.11 – 4.03 (m, 1H,  $\text{H}\alpha$ , Ala), 3.78 – 3.58 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  ester and  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Bn}$ ), 2.94 (t,  $J = 7.70$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Bn}$ ), 1.33, 1.32 (2 x d,  $J = 7.00$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Ala), 0.98, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{CH}_3$ ), 0.86, 0.84 (2 x s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$  ester)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.06 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 4.7$ ,  $\text{C=O}$  ester), 174.83 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 5.8$ ,  $\text{C=O}$  ester), 162.12 (C6), 156.51 (C4), 148.01 (ipso Naph), 140.69 (ipso Ph), 137.04, 136.76 (CH8), 136.30, 136.28 (naph-C10), 129.91, 129.50, 128.87, 128.82 (CH-naph and Ph), 127.93, 127.76 (C9-naph), 127.52, 127.50, 127.31, 126.53, 126.49, 125.98, 122.82, 122.75 (CH-naph and Ph), 116.22, 116.20 (C2-naph), 114.81 (C5), 92.95, 92.77 (C1'), 82.11 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 7.70$  Hz, C4'), 81.97 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.5$ , C4'), 79.98, 79.91 (C2'), 75.38, 75.36 ( $\text{CH}_2$  ester), 74.80, 74.49 (C3'), 67.83, 67.27 (d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 5.00$  Hz, C5'), 51.79, 51.73 (C $\alpha$  Ala), 44.52 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 36.82 (C ester), 32.26, 32.23 ( $\text{CH}_2\text{-Bn}$ ), 26.72, 26.71 (3 x  $\text{CH}_3$  ester), 20.87 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 6.20$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.64 (d,  $^3J_{\text{C-C-N-P}} = 7.70$  Hz,  $\text{CH}_3$  Ala), 20.39, 20.37 ( $2'\text{CCH}_3$ )

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.25

#### [00754] Ejemplo 88

[00755] El (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol se sintetizó de manera concordante:



[00756] A una suspensión de dibenzoato de (3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-5-(benzoiloximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo (100mg, 0,16 mmol) en etanol (10 ml) se añadió tiometóxido de sodio (56 mg, 0,8 mmol) y se agitó a temperatura

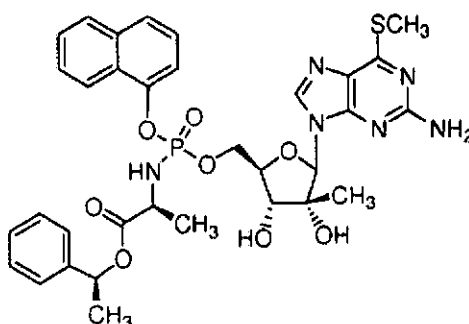
ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con resina ácida y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna con diclorometano/metanol (92:8) para dar 45 mg (87%) de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol como un sólido blancuzco.

[00757] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.31 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.2 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.9-3.8 (dd,  $J=3.2$  Hz,  $J=3.4$  Hz, 1H), 3.6 (s, 1H), 2.6 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

[00758] **Ejemplo 89**

[00759] El 2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-fenetilo) fue sintetizado de manera concordante:



[00760] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos, a una solución de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (200 mg, 0,611 mmol) en 5 ml de THF, se añadió  $\text{ter-BuMgCl}$  (1,55 ml, 2,3 equiv) seguido de 2- cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-((S)-1-fenetilo) (610 mg, 1,4 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 160 mg de prótido puro con un rendimiento del 37%, como un sólido blancuzco.

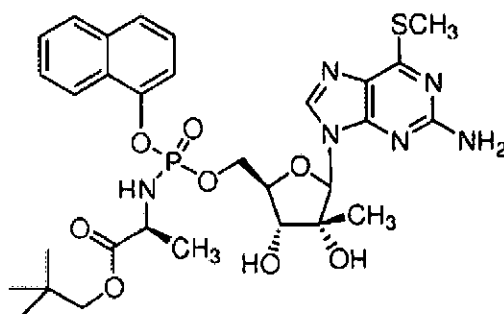
[00761] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.2 (m, 2H), 8.0 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7-7.25 (m, 8H), 5.97 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.35-3.95 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.4-1.1 (m, 9H), 0.95 (d,  $J=5.0$  Hz, 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.35

#### [00762] Ejemplo 90

[00763] El 2-((((2R, 3R, 4R)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-2 neopentilo fue sintetizado de acuerdo a:



[00764] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis nucleósidos 5'-fosforamidatos, a una solución de (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (150 mg, 0,459 mmol) en 5 ml de THF, se añadió tert-BuMgCl (1,14 ml, 2,5 equiv), seguido por 2-(cloro (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo (440 mg, 1,146 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación en cromatografía de columna en gel de sílice, se obtuvieron 58 mg del prótido puro con un rendimiento del 19%, como un sólido blancuzco.

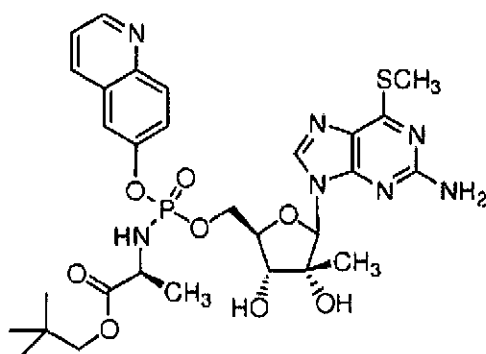
[00765] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.15 (m, 1H), 8.0 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52-7.3 (m, 4H), 5.96 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.78-3.52 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.3 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J=3.6$  Hz, 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.36, 5.31.

#### [00766] Ejemplo 91

[00767] El 2-((((2R,3R, 4R, 5R)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-3,4 -dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de acuerdo a:



[00768] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis nucleósidos 5'-fosforamidatos, a una solución de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-(metiltio)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (120 mg, 0,367 mmol) en 5 ml de THF, se añadió tert-BuMgCl (1,03 ml, 2,5 equiv), seguido por 2-(cloro(quinolin-6-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo (395 mg, 1,027 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 101 mg del prótido puro con un rendimiento del 41%, como un sólido blancuzco.

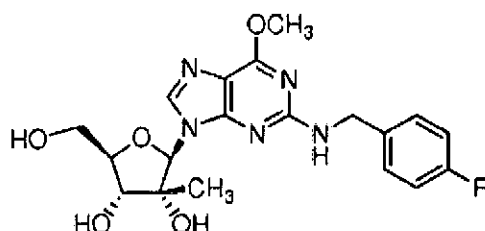
[00769] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.8 (ddd,  $J=2.0$  Hz,  $J=2.0$  Hz,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.2 (bt,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.0 9m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (dd,  $J=1.8$  Hz,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.48 (dddd,  $J=4.4$  Hz,  $J=1.4$  Hz,  $J=1.8$  Hz,  $J=4.4$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.38-4.2 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.8-3.55 (m, 3H), 2.59 (d,  $J=1.8$  Hz, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.0-0.8 (m, 12H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.17, 5.09.

#### [00770] **Ejemplo 92**

[00771] El (2R,3R,4R,5R)-2-(2-(4-fluorobencilamino)-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol fue sintetizado de acuerdo a:



[00772] La aminación reductora del nucleósido precursor produjo el compuesto del título. El nucleósido (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol ( 1,5 g) se disolvió en 50 ml de metanol y p-

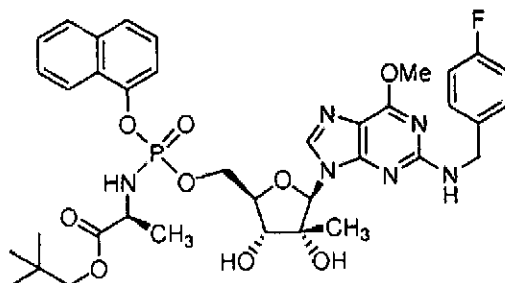
fluorobenzilaldehído (0,48 ml) seguido por una cantidad catalítica de decaborano (0,17 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 hs. Los volátiles se evaporan y se purificaron para obtener un 73% (1,48 g) del compuesto del título como un polvo blanco.

[00773] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.2-3.8 (m, 4H), 0.9 (s, 3H)

[00774] **Ejemplo 93**

[00775] El 2-((((2R,3R,4R, 5R) -5 - (2 - (4-fluorobencilamino)-6-metoxi- 9H-purin-9-il) - 3,4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-2 neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00776] Utilizando el procedimiento general (Método B) para la síntesis nucleósidos 5'-fosforamidatos, el nucleósido (2R,3R,4R,5R)-2-(2-(4-fluoropentilamino)-6 -metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol (100 mg) se disolvió en THF y se enfrió a 0°C. A esta solución 183 mg de 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo se añadió seguido por la adición gota a gota de cloruro de magnesio t-butilo (0,47 ml) y se agitó durante 18 hs a temperatura ambiente. Después de la reacción, el residuo se purificó en cromatografía en columna para producir 53% (96 mg) de prótido como un sólido blancuzco.

[00777] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

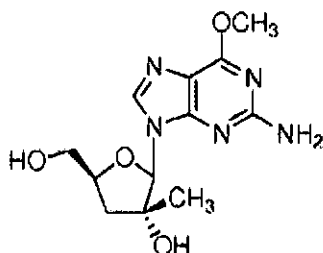
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.0-8.2 (m, 1H), 7.9-7.95 (d, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 6H), 6.85-7.02 (m, 2H), 5.95 (d, 1H), 4.45-4.6 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.4-3.7 (m, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.9 (d, 3H), 0.81 (d, 9H).

$^{31}\text{P}$  NMR (80MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.25, 5.14

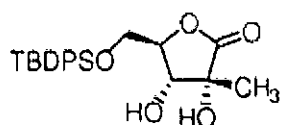
[00778] **Ejemplo 94**

[00779] El nucleósido (3R,5S)-2 -(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-

metil-tetrahidrofuran-3-ol se sintetizó de la siguiente manera:



[00780] **Paso 1: Preparación de (3R,4R,5R)-5-((tert-butildifenilsililo)metil)-3,4-dihidroxi-3-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona**

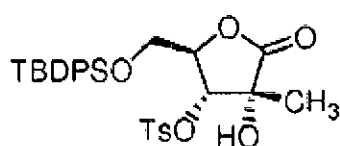


[00781] Un matraz de fondo redondo fue cargado de 2-metil-D-ribosolactona (22 g, 0,136 mol) y 200 ml de piridina anhidra. Esta mezcla se enfrió a 0°C y TBDPSCI (34,97 ml, 0,136 mol) se añadió lentamente seguido por la adición de DMAP (5% mol). Esta mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 hs. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de la conversión total, se eliminó la piridina al vacío y el residuo restante se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con 1N HCl seguido por NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como una mezcla gradiente para dar 48 g de compuesto compacto viscoso del título con un rendimiento de 88%.

[00782] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63-7.71 (m, 4H), 7.36-7.5 (m, 6H), 4.3 (td, *J* = 3.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.1-4.2 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85-4.04 (dq, *J* = 3.2 Hz, 11.8 Hz, 2H), 3.4 (bs, 1H, -OH), 2.9 (bs, 1H, -OH), 1.5 (s, 3H), 1.05 (s, 9H);  
<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.1, 135.9, 135.8, 133.0, 132.7, 130.2, 128.1, 83.9, 72.9, 72.5, 62.0, 27.0, 22.0, 19.5.

[00783] **Paso 2: Preparación de (2R,3R,4R)-2 -((tert-butildifenilsililo)metil)-4-hidroxi-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il-4-metilbenzensulfonato.**

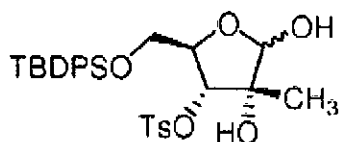


[00784] A una solución agitada de (3R,4R, 5R)-5-((tert-butildifenilsililoxy)metil)-3,4-dihidroxi-3-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona (del paso 1) (48g, 0,12 mol) en piridina anhidra (250 ml) cloruro de tosilo (45,825 g, 0,24 mol) se añadió en porciones pequeñas durante un periodo de 30 min seguido por DMAP (cantidad catalítica 5% mol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 48 hs. Después de la conversión total, se eliminó la piridina al vacío y el residuo restante se lavó con 1N HCl seguido por NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y extraído por medio de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como mezcla gradiente para dar 58,1 g (87% de rendimiento) del compuesto del título.

[00785] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.8 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59-7.7 (m, 4H), 7.32-7.5 (m, 6H), 7.2-7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.1 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.5 (td, *J* = 2.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 3.9 (dd, *J* = 2.2 Hz, 12.2 Hz, 1H), 3.8 (s, 1H), 3.7 (dd, *J* = 2.4 Hz, 12.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1, 146.2, 135.9, 135.8, 133.0, 132.7, 132.4, 130.4, 130.3, 128.8, 128.4, 128.2, 80.4, 77.9, 72.7, 60.9, 27.0, 22.2, 22.0, 19.5.

[00786] **Paso 3: Preparación de 4-metilbencensulfonato de (2R,3R,4R)-2-((tert-butildifenilsililoxy)metil)-4,5-dihidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo.**



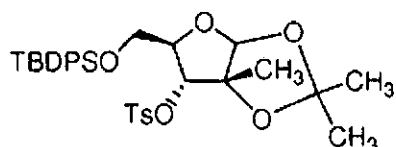
[00787] Una solución de Red-Al (70,08 ml, 0,2298 mol) en 350 ml de tolueno anhidro se enfrió a 0°C y se agregó 13,3 ml de etanol anhidro y se agitó durante 15 min. Esta solución madre se añadió lentamente a través de una cánula a una solución de (2R,3R,4R)-2-((tert-butildifenilsililoxy)metil)-4-hidroxi-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il- 4-metil-bencenosulfonato (del paso 2) (58,1 g, 0,105 mol) en 700 ml de tolueno anhidro a -5°C. El progreso de la reacción se monitoreó a través de TLC. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de 18 ml de acetona seguido por 200 ml de agua y 200 ml en 1N HCl. Esta mezcla se calentó

lentamente a temperatura ambiente. Las capas orgánicas se lavaron con 1N HCl (200 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. La purificación se realizó por cromatografía en columna utilizando hexano y acetato de etilo como una mezcla gradiente para dar 58 g (99% de rendimiento) del compuesto del título.

[00788] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.82 (m, 6H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.2 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.8 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.44-3.82 (m, 2H), 2.95 (bs, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).

[00789] **Paso 4: Preparación de 4-metilbencensulfonato de (5R,6R,6aR)-5-((tert-butildifenilsililoxi) metil)-2,2,6a-trimetil-tetrahidrofuran[3,2-d] [1,3]dioxol-6-ilo.**

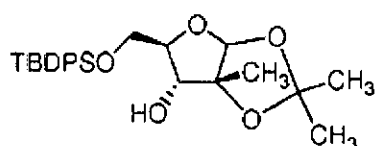


[00790] A una mezcla de compuestos 4-metilbencensulfonato de (2R,3R,4R)-2-((tert-butildifenilsililoxi)metil)-4,5-dihidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo (del paso 3) (58 g, 0,104 mol), 2,2-dimetoxi propano (25,7 ml, 0,209 mol) en 500 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió PTSA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como mezcla gradiente para dar 57,2 g del compuesto del título (92% de rendimiento).

[00791] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 7.62-7.72 (m, 4H), 7.32-7.52 (m, 6H), 7.2 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.9 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.2 (td,  $J = 2.0$  Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.3 Hz, 1H), 3.6 (dd,  $J = 2.8$ , 12.3 Hz, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.3, 136.0, 135.9, 133.8, 133.7, 133.3, 130.1, 130.0, 128.3, 128.0, 127.9, 114.1, 108.9, 86.4, 80.9, 80.2, 61.5, 29.5, 28.2, 27.0, 21.9, 21.9, 21.8, 19.6.

[00792] **Paso 5: Preparación de (5R,6R,6aR)-5-((tert-butildifenilsililoxi)metil)-2,2,6a-trimetil-tetrahidrofuran[3,2-d] [1,3] dioxol-6-ol.**

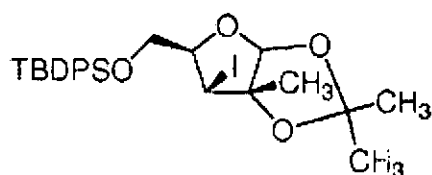


[00793] La mezcla de (5R,6R,6aR)-5- ((tert-butildifenilsililo)metil)-2,2,6a-trimetiltetrahidrofuran[3,2-d] [1,3]dioxol-6-il-4-metilbencenosulfonato (del paso 4) (56 g, 0,094 mol) y 1M solución M de  $\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}$  (376,4 ml, 0,376 mol) en 800 ml de THF se calentó a reflujo durante 12 hs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó cuidadosamente con 200 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y se lavó con 1N HCl (500 ml) y salmuera (300 ml). Las capas orgánicas se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una capa de celite para eliminar sales. Se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como mezcla gradiente de dar 38,4 g del compuesto del título (93 % de rendimiento).

[00794] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6-7.7 (m, 4H), 7.26-7.4 (m, 6H), 5.47 (s, 1H), 3.74-3.95 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 3.74-3.95 (m, 4H), 2.3 (m, 1H, -OH), 1.46 (s, 6H), 1.4 (s, 3H), 1.0 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.0, 135.9, 133.7, 133.5, 129.9, 128.0, 127.9, 113.2, 108.9, 87.0, 83.3, 76.1, 62.9, 29.5, 28.2, 27.0, 21.8, 19.6.

[00795] **Paso 6: Preparación de tert-butil (((5R,6S,6aS)-6-yodo-2,2,6a-trimetiltetrahidrofuran[3,2-d] [1,3]dioxol-5-il)metoxi)difenilsilano.**



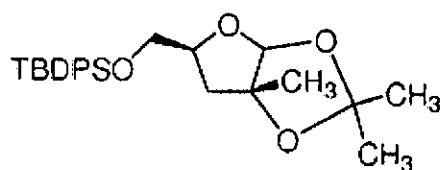
[00796] A una mezcla de (5R,6R,6aR)-5-((tert-butildifenilsililo)metil)-2,2,6a-trimetiltetrahidrofuran[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol (del paso 5) (32,4 g, 0,0736 mol), trifenilfosfina (57,9 g, 0,2209 mol), imidazol (15,03 g, 0,2209 mol) en 400 ml de tolueno anhidro se añadió yodo (42,96 g, 0,169 mol) en porciones durante un período de 30 minutos y se calentó a reflujo durante 12 hs. La mezcla se diluyó con 300 ml de tolueno y se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución saturada de tiosulfato de sodio. Las capas orgánicas se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó por cromatografía en columna usando una mezcla gradiente de hexano y éter

etílico para dar 32,08 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

[00797] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado del paso 6:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6-7.8 (m, 4H), 7.3-7.44 (m, 6H), 5.56 (s, 1H), 4.5 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.6-4.0 (m, 3H), 1.8 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.9, 135.8, 133.6, 133.5, 130.0, 128.0, 113.4, 108.4, 91.9, 80.3, 69.0, 40.9, 29.3, 28.4, 27.0, 25.1, 19.5; FAB:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  537.2.

[00798] **Paso 7: Preparación de tert-butildifenil (((5S,6aR)-2,2,6a-trimetil-tetrahydrofuran[3,2-d] [1,3] dioxol-5-il) metoxi)silano.**

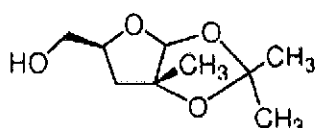


[00799] Una solución de tert-butil (((5R,6S,6aS)-6-yodo-2,2,6a-trimetil-tetrahydrofuran[3,2-d] [1,3]dioxol-5-il)metoxi)difenilsilano (del paso 6) (10,3 g 0,0186 mol).  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (5,9 ml, 0,0224 mol) y AIBN (5 mol %) en 120 ml de tolueno anhidro se calentó a reflujo durante 7 hs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 100 ml de 1N NaOH se añadió y se agitó por una hora. Finalmente, se lavó esta mezcla con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó por cromatografía de columna usando hexano y éteretílico como una mezcla gradiente para dar 6,8 g del compuesto viscoso del título en el 86% de rendimiento.

[00800] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado en el paso 7:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6-7.72 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 6H), 5.48 (s, 1H), 4.3-4.44 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 2.08-2.22 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 13.2 Hz, 1H), 1.74-1.90 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 12.8 Hz, 1H), 1.5 (s, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.0 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.9, 135.8, 133.6, 129.9, 127.9, 112.1, 110.1, 90.0, 79.5, 65.2, 41.7, 29.5, 28.6, 27.0, 23.8, 19.5; FAB:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  411.32.

[00801] **Paso 8: Preparación de ((5S,6aR)-2,2,6a-trimetil-dihidro-5H-furo[3,2-d] [1,3] dioxol-5-il)metanol**

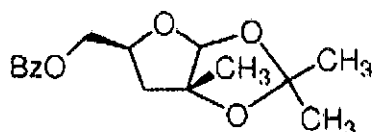


[00802] A una solución de tert-butildifenil (((5S,6aR)-2,2,6a-trimetil-tetrahydrofuran[3,2-*d*][1,3] dioxol-5-il) metoxi)silano (del paso 7 ) (7,2 g, 0,0169 mol) en 50 ml de THF anhidro a 0°C, se añadió TBAF (20,28 ml, 0,0203 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó por cromatografía de columna usando hexano y éter etílico como mezcla gradiente para dar 2,72 g del compuesto del título con un rendimiento del 82%.

[00803] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.5 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.46-3.6 (m, 1H), 2.0-2.15 (dd, *J* = 5.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (s, 6H), 1.44 (s, 3H).

[00804] **Paso 9: Preparación de benzoato de ((5S, 6aR) -2,2,6a-trimetil-dihidro-5H-furan [3,2-*d*] [1,3]dioxol-5-il) metilo.**

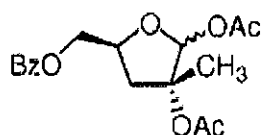


[00805] Cloruro de benzoilo (1,92 ml, 0,0166 mol) se añadió a una solución de ((5S,6aR)-2,2,6a-trimetil-dihidro-5H-furo[3,2-*d*] [1,3]dioxol-5-il)metanol (del paso 8) (2,72 g, 0,0138 mol) en 20 ml de piridina anhidra a 0°C. A esta mezcla se agregó mol% 5 de DMAP y se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. La piridina se retiró al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N, NaHCO<sub>3</sub> saturada y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna con hexano y acetato de etilo como una mezcla gradiente para dar 4,1 g del compuesto del título (97% de rendimiento).

[00806] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.0-8.2 (m, 2H), 7.4-7.65 (m, 3H), 5.5 (s, 1H), 4.2-4.65 (m, 3H), 2.2-2.36 (dd, *J* = 5.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 1.62-1.75 (dd, *J* = 10.8 Hz, 13.2 Hz), 1.54 (s, 6H), 1.46 (s, 3H).

[00807] **Paso 10: Preparación de benzoato de ((2S,4R)-4,5-diacetoxi-4-metil-4-tetrahidrofuran-2-il) metilo**

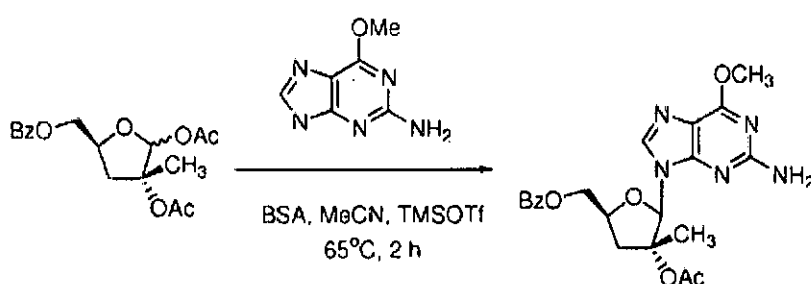


[00808] Una mezcla de 3,8 g de benzoato de ((5S, 6aR) -2,2,6a-trimetil-dihidro-5H-furan [3,2-d] [1,3]dioxol-5-il) metilo (del paso 9) en 25 ml de 70% de ácido acético se calentó a 70°C durante 48 hs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El diol crudo obtenido se acilató usando Ac<sub>2</sub>O (0,03373 mol, 3,18 ml) y 20 ml de piridina anhidra con una cantidad catalítica de DMAP (5 mol %). El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. La piridina se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N, NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna para dar 3,3 g del compuesto del título (88% de rendimiento) y 0,55 g del material acetónido partida fue recuperado.

[00809] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.0-8.1 (m, 2H), 7.36-7.64 (m, 3H), 6.3-6.4 (s, 1H), 4.65-4.24 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 1H), 1.9-2.22 (m, 7H), 1.62 (s, 3H).

[00810] **Paso 11: Preparación de benzoato de ((2S,4R)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il) metilo**



[00811] Una mezcla de 6-O-metil guanina (0,516 g, 3,125 mmol), BSA (1,99 g, 9,82 mmol) 0,5 g de tamices moleculares de 3 A° en 8 ml de CH<sub>3</sub>CN anhidro se calentó a 60°C durante 45 min para obtener una solución homogénea y luego se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió una solución de acetonitrilo de benzoato de ((2S,4R)-4,5-diacetoxi-4-metil-4-tetrahidrofuran-2-il) metilo (del paso 10) (1 g, 2,976 mmol), seguido por TMSOTf (1,077 ml, 5,95 mmol) y se calentó a 60°C durante 2 hs. El progreso de la reacción fue monitoreado a través de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de acetato de etilo y se vertió en 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado enfriado en hielo y se agitó

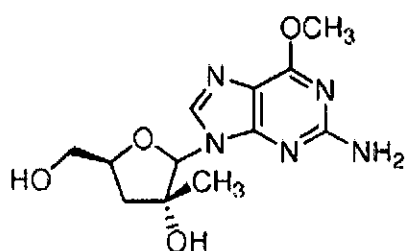
durante 3 hs. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla gradiente de hexano y acetato de etilo para dar 0,71 g (54% de rendimiento) del compuesto del título.

[00812] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.0-8.1 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 4.8-5.0 (m, 3H), 4.6-4.76 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.7-2.8 (dd,  $J = 4.8\text{ Hz}$ ,  $13.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.52-2.64 (dd,  $J = 10.4\text{ Hz}$ ,  $13.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.1 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

$^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 166.7, 159.6, 138.4, 133.6, 129.9, 128.8, 128.6, 91.5, 90.3, 77.9, 65.3, 54.1, 39.2, 22.4, 18.8.

[00813] **Paso 12: Preparación de (3R,5S)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3-ol**



[00814] Amoníaco metanólico (7N, 20 ml) se añadió a benzoato de ((2S,4R)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il) metilo (del paso 11) (1,53 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 hs en un tubo sellado. Los volátiles se evaporaron bajo vacío y el residuo resultante se cargó directamente a la columna y se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) como una mezcla gradiente para dar 0,802 g del compuesto (79% de rendimiento). mp:  $140^\circ\text{C}$ - $142^\circ\text{C}$ .

[00815] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

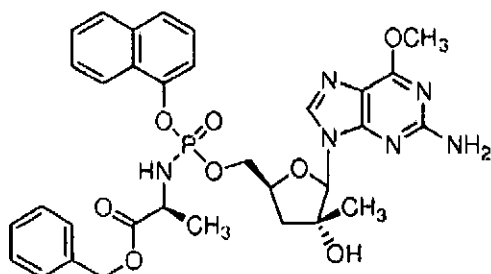
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.2 (s, 1H), 6.4 (bs, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.4 (s, 1H), 5.1 (t,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.26-4.4 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.52-3.66 (m, 1H), 2.04-2.22 (dd,  $J = 12.6\text{ Hz}$ ,  $10.8\text{ Hz}$ , 1H), 1.76-1.90 (dd,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ,  $12.6\text{ Hz}$ , 1H), 0.8 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  161.3, 160.5, 154.5, 138.0, 144.3, 92.4, 81.4, 81.1, 62.0, 53.8, 39.4, 22.8;

FAB  $[\text{M}+\text{H}]^+$  296.02.

[00816] **Ejemplo 95**

[00817] El prótido 2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de(2S)-bencilo fue sintetizado de la siguiente manera:



Utilizando el procedimiento general para la síntesis de nucleósidos 5'-fosforamidatos (método A), a una disolución de (3R, 5S)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il) -5 - (hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3-ol 100 mg (0,339 mmol) en 5 ml de THF, se añadió *tert*-BuMgCl 0,68 ml (0,68 mmol), seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-bencilo 273 mg (0,68 mmol), en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación por cromatografía en columna del gel de sílice, se obtuvo 131 mg de 2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de(2S)-bencilo con un rendimiento del 58%, como un sólido blancuzco. MS (ES+)  $m/e$ : 663,23 ( $\text{MH}^+$ , 100%), la masa precisa:  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8\text{P}$  calculado: 663,2332, encontrado 663,2341

[00818] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 - 8.16 (m, 1H,  $\text{H}_8\text{-naph}$ ), 7.99, 7.96 (2 x s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.84 - 7.81 (m, 1H,  $\text{H}_5\text{-naph}$ ), 7.66, 7.64 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{-naph}$ ), 7.51 - 7.43 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2\text{-naph}$ ), 7.36 (t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{-naph}$ ), 7.25- 7.22 (m, 5H, Ph), 5.95 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.06 - 4.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$

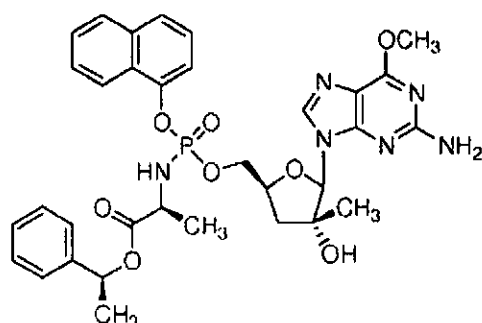
ester), 4.67 – 4.59 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.51 – 4.41 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.14 - 4.07 (m, 1H, H $\alpha$  Ala), 4.03, 4.01 (2 x s, 3H, 6OCH<sub>3</sub>), 2.30, 2.11 (2 x t,  $J$  = 12.00 Hz, 1H, H<sub>3 $\beta$</sub> ), 2.00, 1.93 (dd,  $J$  = 5.00 Hz,  $J$  = 12.00 Hz, 1H, H<sub>3 $\alpha$</sub> ), 1.31 (d,  $J$  = 7.50 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, Ala), 0.99, 0.93 (2 x s, 3H, 2'CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  174.85 (d,  $^3J_{C-C,N,P}$  = 4.40 Hz, C=O ester), 174.58 (d,  $^3J_{C-C,N,P}$  = 5.50 Hz, C=O ester), 162.72 (C6), 161.84, 161.80 (C2), 154.64, 154.59 (C4), 148.01, 147.96 (ipso Naph), 139.03, 138.73 (CH8), 137.13, 137.11 (ipso Ph), 136.25 (C10-napht), 129.56, 129.55, 129.28, 129.27, 129.20, 129.17, 128.88, 128.85 (CH-napht and Ph), 127.98, 127.92 (C9-naph), 127.87, 127.79, 127.60, 127.54, 126.55, 126.06, 126.01, 122.84, 122.76 (CH-napht and Ph), 116.42, 116.32 (2 x d,  $^3J_{C-C,O,P}$  = 4.40 Hz C2-naph), 115.62, 115.55 (C5), 94.89, 94.56 (C1'), 82.14, 82.09 (C2'), 80.11, 79.97 (2 x d,  $^3J_{C-C,O,P}$  = 8.50 Hz, C4'), 68.84 (d,  $^2J_{C-O,P}$  = 7.50 Hz, C5'), 68.64 (d,  $^2J_{C-O,P}$  = 5.00 Hz, C5'), 67.97, 67.95 (CH<sub>2</sub> ester), 54.33, 54.30 (6OCH<sub>3</sub>), 51.87, 51.76 (C $\alpha$  Ala), 41.21, 40.63 (C3'), 22.58 (2'CH<sub>3</sub>), 20.63, 20.39 (2 x d,  $^3J_{C-C,N,P}$  = 7.50 Hz, CH<sub>3</sub> Ala)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.45, 4.29

#### [00819] *Ejemplo 96*

[00820] El prótido 2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)- ((S)-1-feniletilo)fue sintetizado de la siguiente manera:



[00821] Utilizando el procedimiento general para la síntesis nucleósidos 5'-fosforamidatos (método A), a una solución de (3R,5S)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3-ol 93 mg (0,315 mmol) en 5 ml de THF se agregó tert-BuMgCl 0,63 ml (0,63 mmol), seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) 282 mg (0,63 mmol) en 5 ml de THF.

Después de la reacción y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 40 mg de 2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-((S)-1-feniletilo) con un rendimiento del 19%, como un sólido blancuzco. MS (ES+) m/e: 677,25 ( $MH^+$ , 100%), masa precisa:  $C_{33}H_{38}N_6O_8P$  calculado: 677,2489, encontrado 677,2511

[00822] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

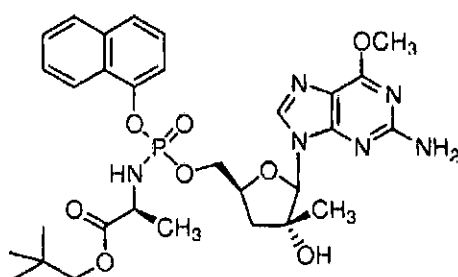
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.20- 8.18 (m, 1H,  $H_8$ -naph), 7.99, 7.97 (2 x s, 1H,  $H_8$ ), 7.86- 7.84 (m, 1H,  $H_5$ -naph), 7.69, 7.67 (2 x d,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $H_4$ -naph), 7.53 – 7.47 (m, 3H,  $H_7$ ,  $H_6$ ,  $H_2$ -naph), 7.40, 7.36 (2 x t,  $J = 7.50$  Hz, 1H,  $H_3$ -naph), 7.29- 7.22 (m, 5H, Ph), 5.95 (s, 1H), 5.77, 5.72 (2 x q,  $J = 7.10$  Hz, 1H, CH ester), 4.66 – 4.58 (m, 1H,  $H_4'$ ), 4.56 – 4.38 (m, 2H,  $H_5'$ ), 4.09- 4.06 (m, 1H,  $H\alpha$  Ala), 4.05, 4.04 (2 x s, 3H,  $6OCH_3$ ), 2.32, 2.12 (2 x t,  $J = 11.50$  Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 1.99, 1.92 (dd,  $J = 5.00$  Hz,  $J = 12.00$  Hz, 1H,  $H_{3b}$ ), 1.41 (d,  $J = 7.00$  Hz, 3H,  $CH_3$  ester), 1.28 (d,  $J = 7.00$  Hz, 3H,  $CH_3$ , Ala), 1.01, 0.95 (2 x s, 3H,  $2^*CH_3$ )

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  174.25 (d,  $^1J_{C-C-N-P} = 4.40$  Hz, C=O ester), 173.97 (d,  $^1J_{C-C-N-P} = 5.50$  Hz, C=O ester), 162.74 (C6), 161.85 (C2), 154.66, 154.63 (C4), 148.03, 147.97 (ipso Naph), 142.87, 142.84 (ipso Ph), 139.10, 138.75 (CH8), 136.28 (C10-napht), 129.57, 129.53, 128.96, 128.87, 128.84 (CH-napht and Ph), 127.97, 127.93 (C9-naph), 127.88, 127.77, 127.65, 127.50, 127.06, 127.02, 126.52, 126.01, 122.83, 122.76 (CH-napht and Ph), 116.35, 116.30 (2 x d,  $^1J_{C-C-O-P} = 5.50$  Hz C2-naph), 115.58, 115.52 (C5), 94.90, 94.59 (C1'), 82.11, 82.05 (C2'), 80.11, 79.99 (2 x d,  $^1J_{C-C-O-P} = 8.50$  Hz, C4'), 74.82, 74.75 (CH ester), 68.82, 68.65 (2 x d,  $^2J_{C-O-P} = 5.00$  Hz, C5'), 54.26 ( $6OCH_3$ ), 51.85, 51.75 (C $\alpha$  Ala), 41.22, 40.73 (C3'), 22.63 ( $CH_3$  ester), 22.52 ( $2^*CCH_3$ ), 20.47, 20.28 (2 x d,  $^1J_{C-C-N-P} = 7.50$  Hz,  $\underline{C}H_3$  Ala)

$^{31}P$  NMR (202 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.43, 4.30

#### [00823] Ejemplo 97

[00824] El prótido 2-((((2S, 4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1- iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00825] Utilizando el procedimiento general para la síntesis nucleósidos 5'-fosforamidatos (método B), a una solución de (3R,5S)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3-ol 100 mg disuelto en 5 ml de THF se agregó tert-BuMgCl 0,68 ml, seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2S)-neopentilo 260,2 mg en THF (1,5 ml). Después de la reacción y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 156 mg del próptido (rendimiento del 72%). HPLC tR = 22,94, 23,10 min (Columna: Varian Pursuit XRs 5, C<sub>18</sub>, 150x4,6 mm; método: gradiente lineal de ACN (10% a 100%) en H<sub>2</sub>O en 30 min.)

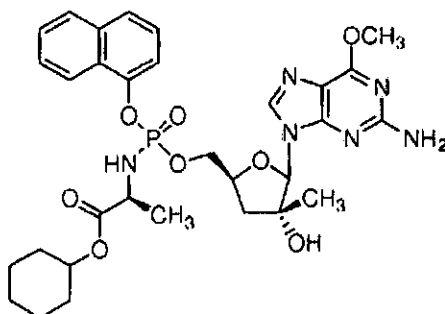
[00826] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.22-8.15 (m, 1H), 7.99 and 7.97 (2s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.72-4.46 (m, 3H), 4.12-4.03 (m, 4H), 3.78, 3.74, 3.68, 3.63 (2 AB system, J<sub>AB</sub>= 10.5, 2H), 2.36 and 2.20 (2t, J= 12.2, 1H), 2.01 and 1.96 (2 A-B system, J= 4.3 and J= 12.9, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 3H), 1.02 and 0.96 (2s, 3H), 0.89 and 0.87 (6s, 9H)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*4) δ 4.40, 4.33

#### [00827] *Ejemplo 98*

[00828] El prótido 2((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2 -il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino) propanoato de (2S)-ciclohexilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00829] Utilizando el procedimiento general para la síntesis nucleósidos 5'-

fosforamidatos (método A), a una solución de (3R,5S)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-3-ol 100 mg (0,339 mmol) en 5 ml de THF, se añadió *tert*-BuMgCl 0,68 ml (0,68 mmol), seguido por 2-(cloro(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de(2S)-ciclohexilo 268 mg (0,68 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 131 mg del prótido puro con un rendimiento del 52%, como un sólido blancuzco. MS (ES+) *m/e*: 655,26 (MH<sup>+</sup>, 100%), masa precisa: C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>P calculado: 655,2645, encontrado: 655,2640

[00830] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20- 8.18 (m, 1H, H<sub>8</sub>-naph), 7.99, 7.98 (2 x s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.88- 7.83 (m, 1H, H<sub>5</sub>-naph), 7.69, 7.67 (2 x d, *J* = 8.00 Hz, 1H, H<sub>4</sub>-naph), 7.53- 7.47 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>-naph), 7.41, 7.39 (2 x t, *J* = 8.00 Hz, 1H, H<sub>3</sub>-naph), 5.95 (s, 1H, H<sub>1</sub>'), 4.68- 4.57 (m, 3H, H<sub>4</sub>' and H<sub>5</sub>'), 4.54- 4.47 (m, 1H, CH ester), 4.04 (s, 3H, 6OCH<sub>3</sub>), 4.03- 4.00 (m, 1H, H $\alpha$  Ala), 2.36, 2.17 (2 x t, *J* = 12.00 Hz, 1H, H<sub>3'a</sub>), 1.98, 1.96 (dd, *J* = 5.00 Hz, *J* = 12.00 Hz, 1H, H<sub>3'b</sub>), 1.71- 1.63 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub> ester), 1.48- 1.22 (m, 9H, 3 x CH<sub>2</sub> ester and CH<sub>3</sub> Ala), 1.01, 0.95 (2 x s, 3H, 2'CH<sub>3</sub>)

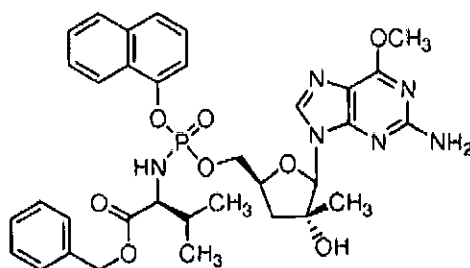
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 174.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-C-N-P</sub> = 4.40 Hz, C=O ester), 174.25 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-C-N-P</sub> = 5.50 Hz, C=O ester), 162.72 (C6), 161.84 (C2), 154.65, 154.60 (C4), 148.05, 148.00 (ipso Naph), 139.08, 138.78 (CH8), 136.30, 136.28 (C10-napht), 128.87, 128.83 (CH-napht), 127.98, 127.91 (C9-naph), 127.77, 127.55, 127.49, 126.53, 125.98, 122.82, 122.77 (CH-naph), 116.27 (C2-naph), 115.59, 115.50 (C5), 94.94, 94.60 (C1'), 82.11, 82.09 (C2'), 80.18, 80.02 (2 x d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-C-O-P</sub> = 8.50 Hz, C4'), 74.92 (CH ester), 68.88, 68.72 (2 x d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-O-P</sub> = 5.00 Hz, C5'), 54.27, 54.24 (6OCH<sub>3</sub>), 51.89, 51.81 (C $\alpha$  Ala), 41.24,

40.74 (C3'), 32.38, 32.34, 32.32 (2 x CH<sub>2</sub>-2 and 6 ester), 26.36 (2 x CH<sub>2</sub>- 3 and 4 ester), 24.57 (CH<sub>2</sub>-5 ester), 22.51 (2' CCH<sub>3</sub>), 20.77 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-C-N-P</sub> = 6.30 Hz, CH<sub>3</sub> Ala), 20.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-C-N-P</sub> = 7.50 Hz, CH<sub>3</sub> Ala)

<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.39

#### [00831] Ejemplo 99

[00832] El prótido 2-((((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-bencilo fue sintetizado de la siguiente manera:



[00833] Utilizando el procedimiento general para la síntesis nucleósidos 5'-fosforamidatos (Método A), a una solución de (3R, 5S)-2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofurano-3-ol 150 mg (0,508 mmol) y NMI 0,20 ml (2,54 mmol), en 5 ml de THF se agregó 2-(cloro(naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-bencilo 658 mg (1,52 mmol) en 5 ml de THF. Después de la reacción y purifiacación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 30 mg de 2-(((2S,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-bencilo con un rendimiento del 9%, como un sólido blancuzco.

[00834] Los siguientes son los resultados de NMR que analizan el compuesto sintetizado:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 - 8.16 (m, 2H,  $\text{H}_8$ -naph and H8), 7.86, 7.83 (2 x d,  $J = 7.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ -naph), 7.68, 7.66 (2 x d,  $J = 8.50$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ -naph), 7.52 - 7.45 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ -naph), 7.37, 7.36 (2 x t,  $J = 8.00$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ -naph), 7.28- 7.24 (m, 5H, Ph), 5.95, 5.94 (s, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 5.06, 4.98 (2 x d,  $J = 12.00$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester), 4.69 - 4.62 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 4.58 - 4.42 (m, 2H,  $\text{H}_5'$ ), 4.06, 4.05 (2 x s, 3H,  $6\text{OCH}_3$ ), 3.82, 3.77 (2 x dd,  $J = 6.00$  Hz,  $J = 10.00$  Hz, 1H,  $\text{H}\alpha$  Val), 2.38 - 2.33 (m, 1H,  $\text{H}_{3'a}$ ), 2.15 - 2.11 (m, 1H,  $\text{H}_{3'b}$ ), 2.07 - 1.92 (m, 1H,  $\text{CH}\beta$  Val), 1.02, 0.96 (2 x s, 3H,  $2'\text{CH}_3$ ), 0.85 - 0.80 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ , Val)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  174.11, 173.78 ( $\text{C}=\text{O}$  ester), 162.17 ( $\text{C}_6$ ), 162.11, 162.08 ( $\text{C}_2$ ), 153.98 ( $\text{C}_4$ ), 148.01, (ipso Naph), 147.95, 146.50 (ipso Ph), 138.80, 138.45 ( $\text{CH}_8$ ), 136.28, 136.24 ( $\text{C}_{10}$ -napht), 130.79, 129.51, 129.45, 129.43, 129.31, 129.16, 128.86, 128.80 ( $\text{CH}$ -napht and Ph), 127.90 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 6.30$  Hz,  $\text{C}_9$ -naph), 127.81 (d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.80$  Hz,  $\text{C}_9$ -naph), 127.75, 127.51, 126.52, 126.47, 126.03, 125.97, 122.83, 122.78 ( $\text{CH}$ -napht and Ph), 116.43, 116.24 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 4.40$  Hz,  $\text{C}_2$ -naph), 113.71, 113.41 ( $\text{C}_5$ ), 95.27, 94.93 ( $\text{C}_{1'}$ ), 82.06, 82.04 ( $\text{C}_{2'}$ ), 80.35, 80.23 (2 x d,  $^3J_{\text{C-C-O-P}} = 8.50$  Hz,  $\text{C}_4'$ ), 68.97, 68.67 (2 x d,  $^2J_{\text{C-O-P}} = 7.50$  Hz,  $\text{C}_5'$ ), 67.84, 67.77 ( $\text{CH}_2$

ester), 62.11 (6OCH<sub>3</sub>), 54.58, 54.51 (C $\alpha$  Val), 41.14, 40.59 (C3'), 33.27, 33.04  
(2 x d,  $^3J_{C-C-N-P}$  = 8.8 Hz, C $\beta$  Val), 22.50, 22.32 (2'CCH<sub>3</sub>), 19.51, 19.46,  
18.41, 18.19 (2 x CH<sub>3</sub> Val)

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.22, 5.13

[00835] Además de los ejemplos anteriores, los compuestos representativos, preparados de acuerdo con los ejemplos fueron ensayados en cuanto a su potencia en un ensayo de replicón de VHC (genotipo 1b) para la actividad contra el virus (EC<sub>50</sub>) y la toxicidad a las células (CC<sub>50</sub>). Estos resultados se exponen a continuación.

[00836] **Líneas celulares de Replicón Huh7 y condiciones de cultivo celular:** Una línea celular de replicón de genotipo 1b subgenómico con reportero de luciferasa, y una línea celular de replicón genotipo 1a de longitud completa se obtuvieron a partir de Apath, LLC, Brooklyn, NY: Todas las líneas celulares se pasaron dos veces a la semana mediante división 4 o 6 veces. Las células se mantuvieron en medio DMEM- alta glucosa (HyClone, Logan, UT) suplementado de 9% al FBS (HyClone), 2 mM de glutamina (Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 U/ml Penstrep (Invitrogen). Los medios también contenían 0,25 mg/ml del antibiótico G-418 para mantener la expresión estable del replicón (Invitrogen). La incubación se realizó a 37°C en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. Las líneas celulares de replicón se utilizaron hasta que acumularon 15 a 18 pasajes, luego de lo cual las células se reiniciaron a partir del stock congelado. El recuento de células sembradas se determinó rutinariamente utilizando un contador celular automático Cedex HiRes (Fluorobionics Instrumentación Analítica, Madison, WI) o de forma manual utilizando hemacitómetros desechables INCYTO C-Chip<sup>™</sup> (Fisher Scientific, Pittsburg, PA).

[00837] Los ensayos anti-VHC se realizaron de acuerdo a:

[00838] **Ensayo de potencia del replicón de tipo 1b con luciferasa.** Las células de replicón fueron sembradas en placas blancas de 96 pocillos (Nunc/VWR) a una densidad de 2x10<sup>4</sup> células/pocillo en medio sin G-418. Un dispensador de líquido multigota apilador (MTX Lab Systems, Vienna, VA) se utilizó para asegurar el sembrado celular uniforme y rápido en las placas múltiples. 18-24 hs después del plaqueo celular, se añadieron inhibidores y las células se incubaron durante 24, 48 o 72 hs adicionales (según se indica). Los compuestos fueron ensayados por triplicado y cuadruplicado a diluciones seriadas de 3X o 4X a largo un rango de concentraciones 0,0001 a 10  $\mu\text{M}$ . La replicación del VHC fue monitoreada mediante ensayo de la actividad del reportero de luciferasa de Renilla utilizando reportero de luciferasa de Renilla (Promega, Madison, WI) y un luminómetro Veritas (Turner Biosystems, Sunnyvale, CA). Los valores de concentración inhibitoria 50% y 90% (IC<sub>50</sub> y IC<sub>90</sub>) se calcularon como la concentración

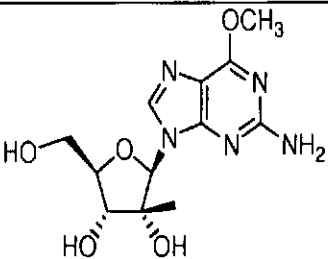
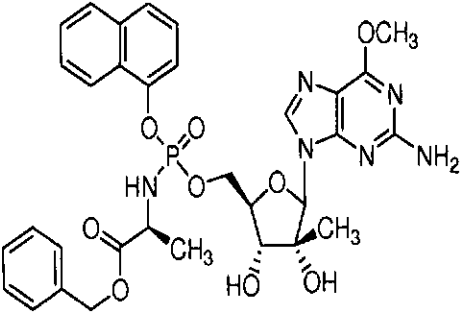
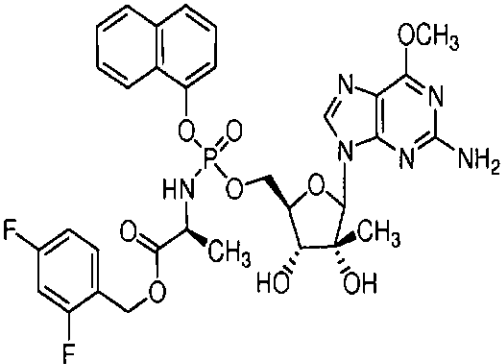
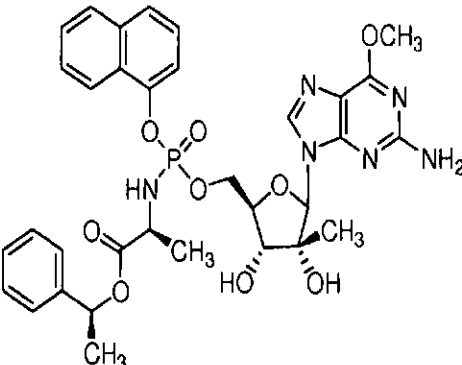
del compuesto que resulta correspondientemente en disminuciones del 50% y 90% en la expresión del reportero en comparación con células no tratadas. Los valores se determinaron mediante análisis de regresión no lineal (ajuste con curva sigmoidea de cuatro parámetros).

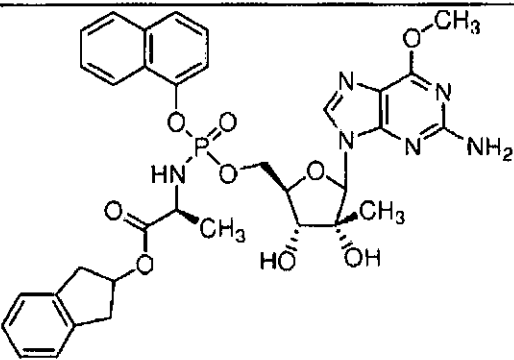
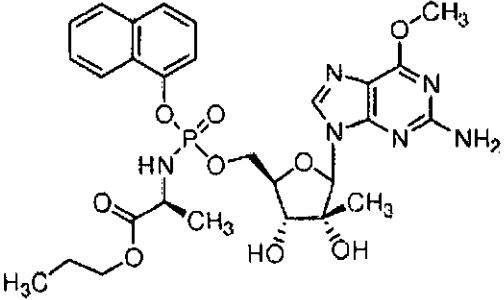
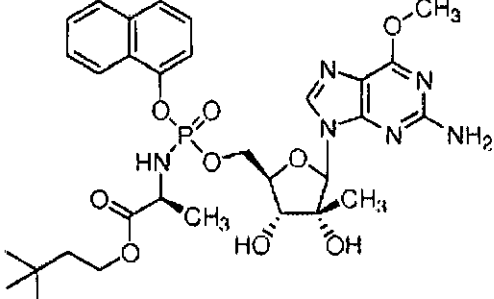
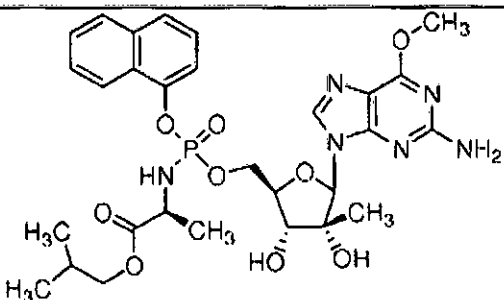
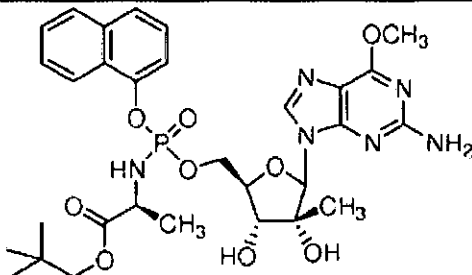
[00839] Los datos del ensayo de citotoxicidad celular se obtuvieron como se describe a continuación:

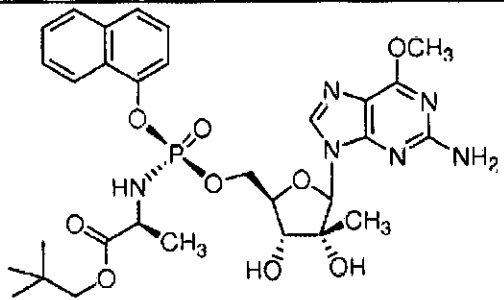
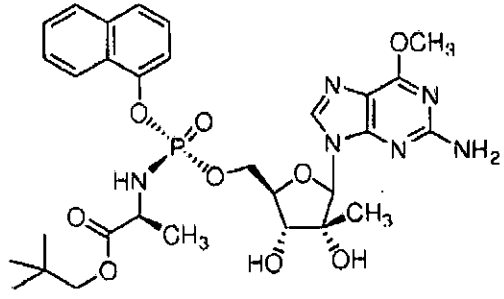
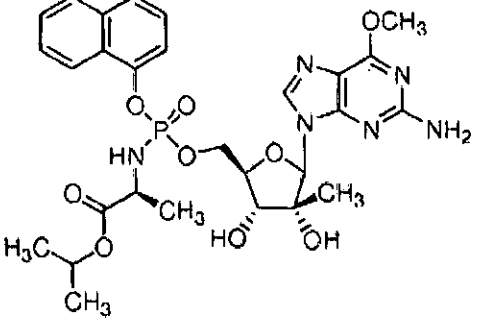
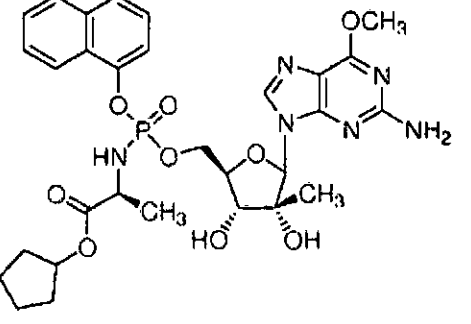
[00840] **Ensayo de citotoxicidad.** Las células fueron sembradas en placas de 96 pocillos a una densidad de  $2 \times 10^4$  células por pocillo. 24 hs luego del plaqueo celular, se aplicaron 11 diluciones seriales 2X del compuesto, comenzando con 100  $\mu\text{M}$ , a las placas del ensayo (3 repeticiones por dilución del compuesto). Cada placa de ensayo fue corrida con un control "no-compuesto". La incubación con los compuestos se continuó a 37°C en un incubador de  $\text{CO}_2$  durante 72 hs. Para determinar la viabilidad celular, se llevó a cabo un ensayo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La concentración del compuesto que resulta en una señal de luminiscencia del 50% fue informada como la concentración  $\text{CC}_{50}$ .

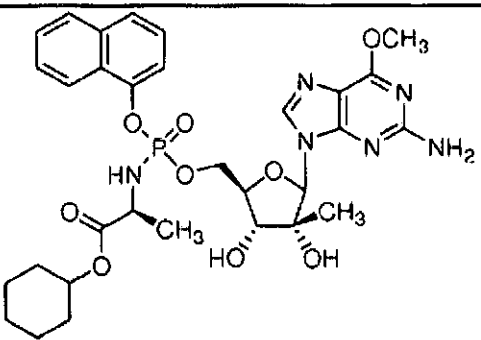
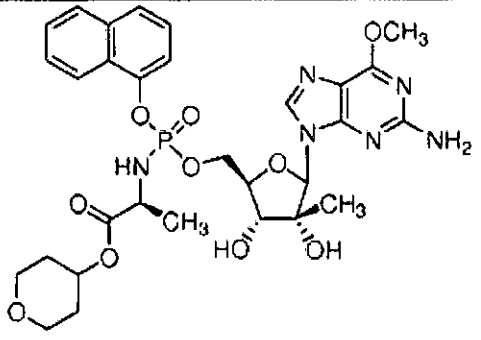
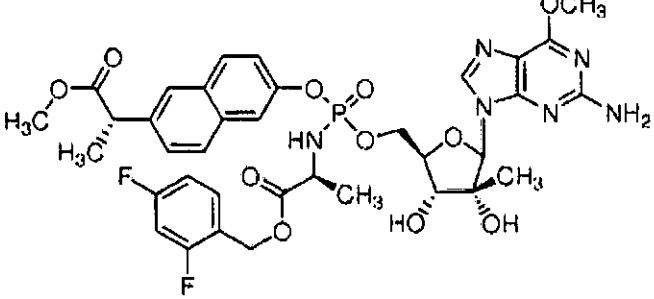
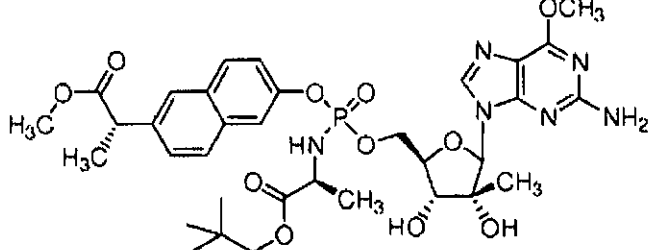
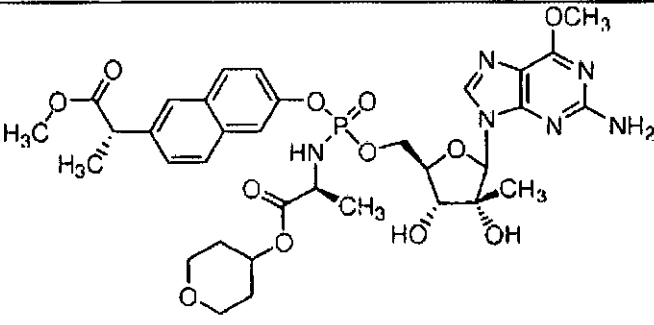
[00841] Los resultados del ensayo en términos de  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) y  $\text{CC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) se dan en la Tabla 1 siguiente:

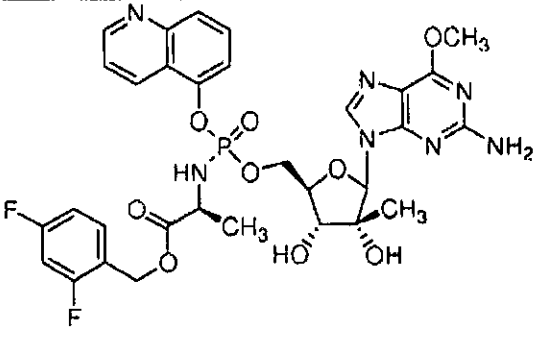
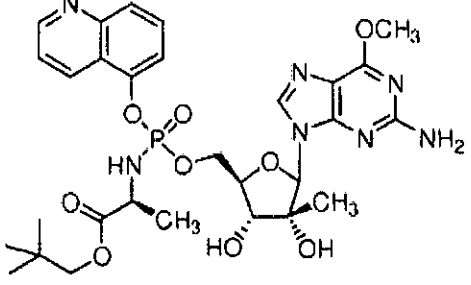
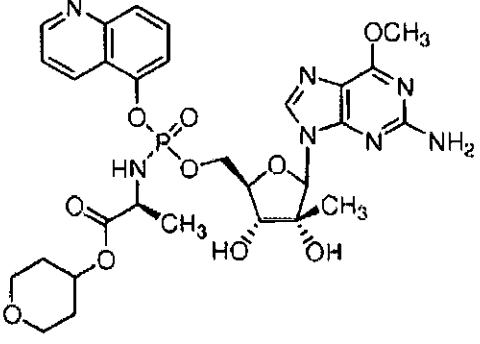
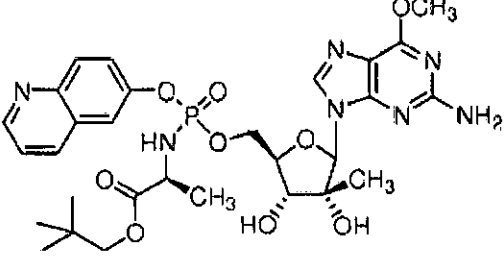
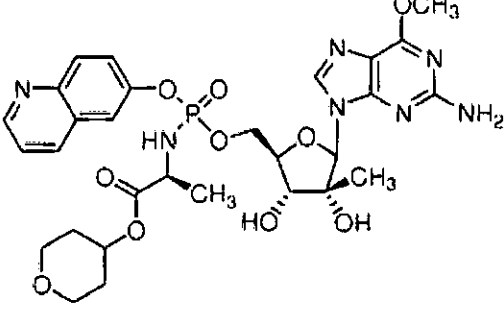
[00842] Los resultados de la prueba del ensayo en términos de  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) y  $\text{CC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) se dan en la Tabla 1 siguiente:

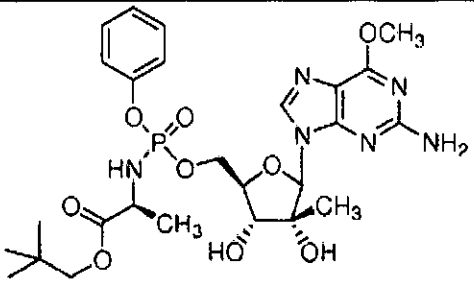
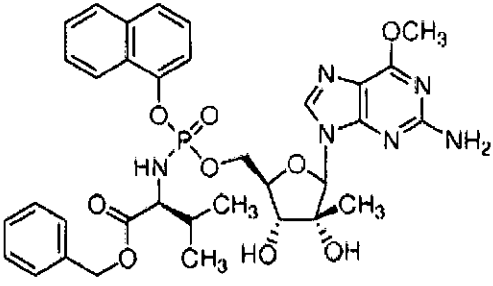
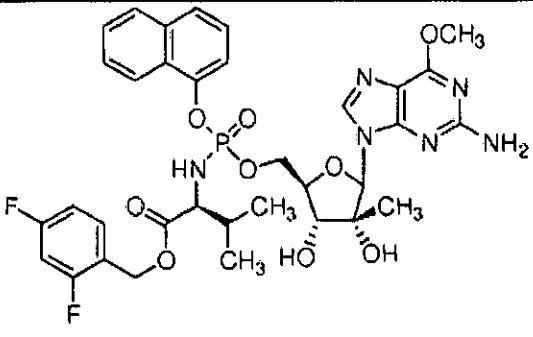
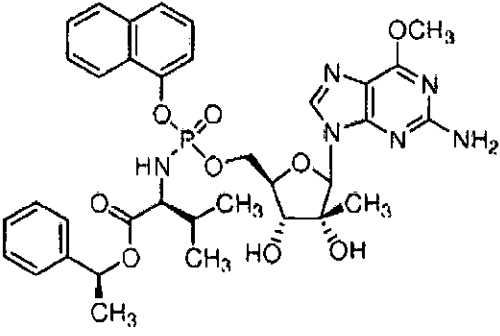
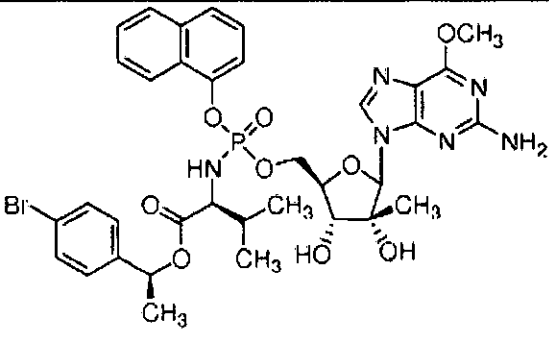
| Estructura                                                                          | Ejemplo N° | IC <sub>50</sub> μM | CC <sub>50</sub> μM |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------|---------------------|
|    | 2          | 3.1                 | >100                |
|    | 13         | 0.026               | 14                  |
|   | 14         | 0.04                | 15                  |
|  | 15         | 0.032               | 12                  |

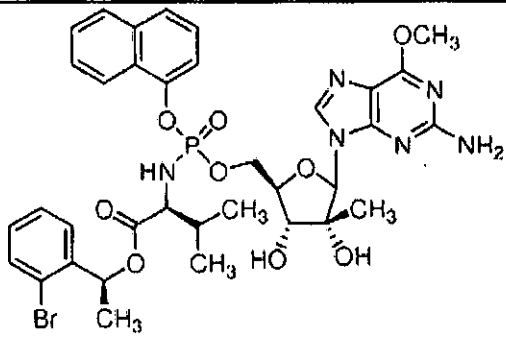
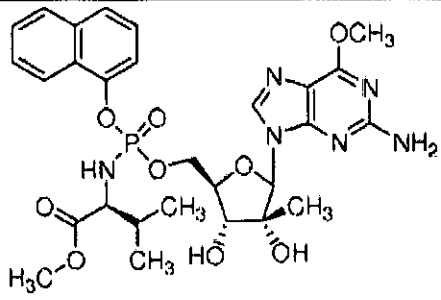
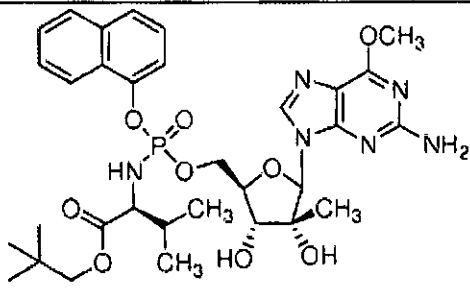
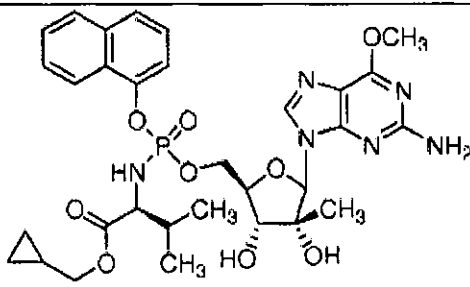
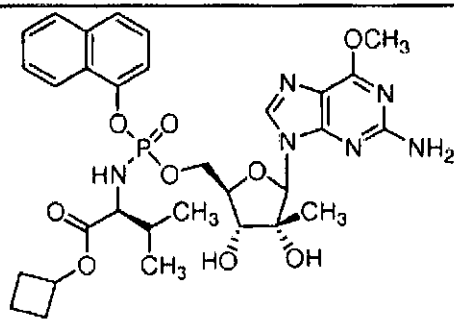
|                                                                                     |    |        |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|-----|
|    | 16 | 0.027  | 11  |
|   | 17 | 0.029  | 12  |
|  | 18 | 0.013  | 7.6 |
|  | 19 | 0.037  | 14  |
|  | 20 | 0.0010 | 7   |

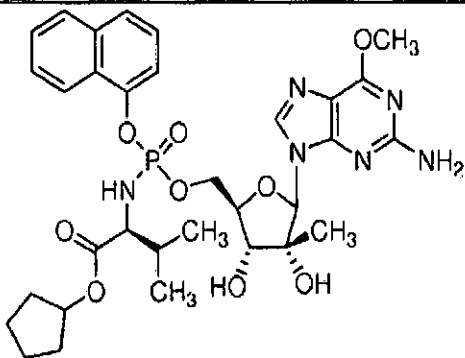
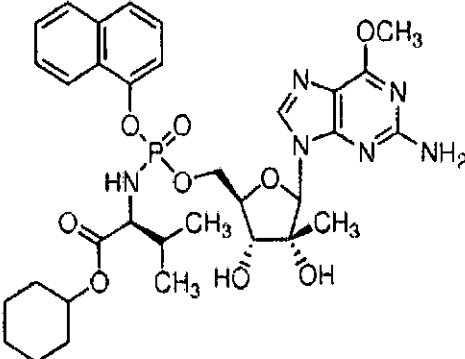
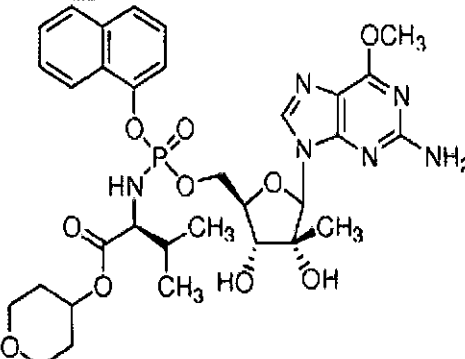
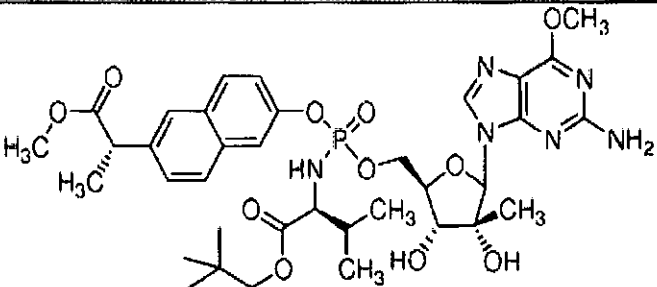
|                                                                                                |    |       |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----|
|  <p>(S)-P</p> | 21 | 0.043 | 13  |
|  <p>(R)-P</p> | 22 | 0.019 | 6   |
|             | 23 | 0.43  | 100 |
|             | 24 | 0.02  | 9   |

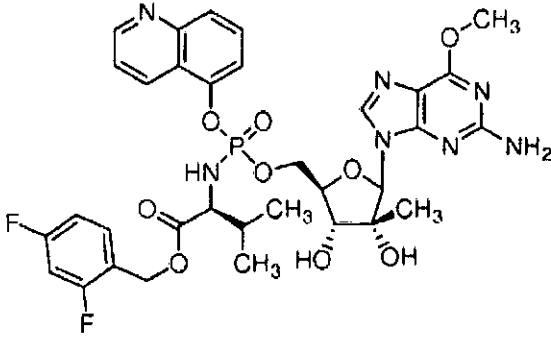
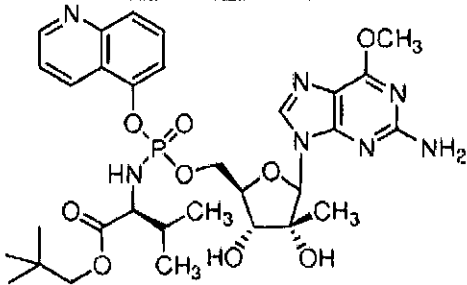
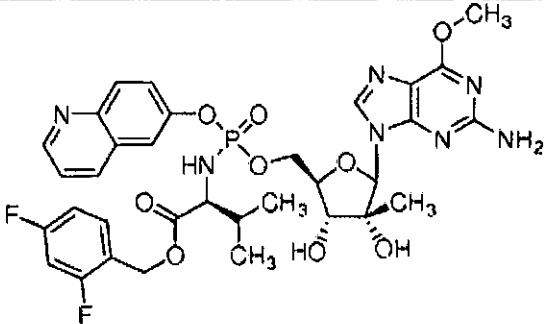
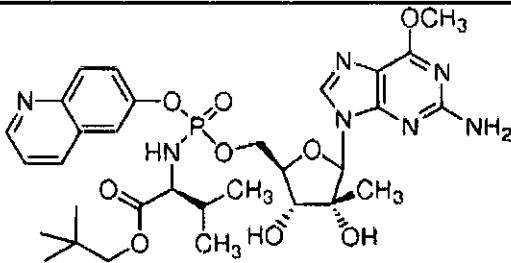
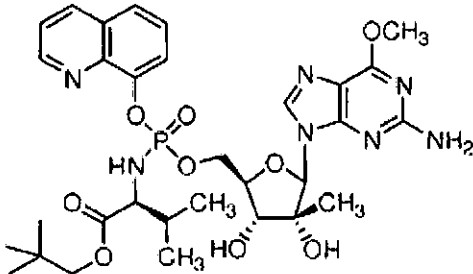
|                                                                                     |    |       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|
|    | 25 | 0.014 | 6    |
|    | 26 | 0.08  | 130  |
|  | 27 | 0.055 | 28   |
|  | 28 | 0.023 | 19   |
|  | 29 | 0.11  | >100 |

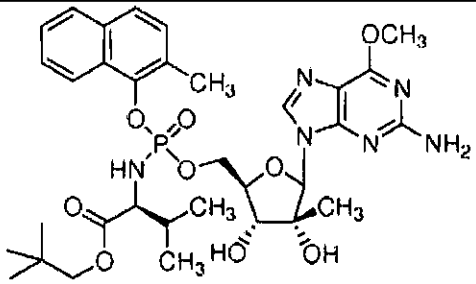
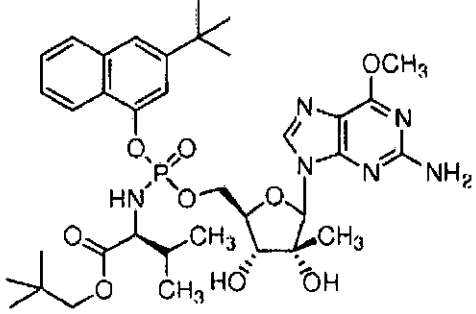
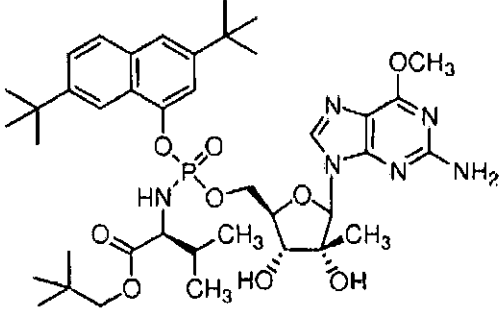
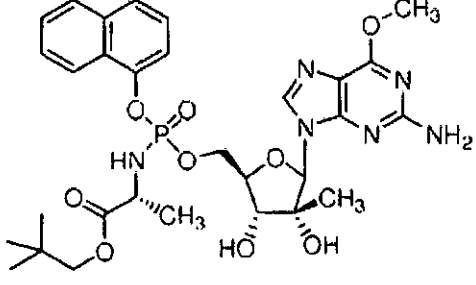
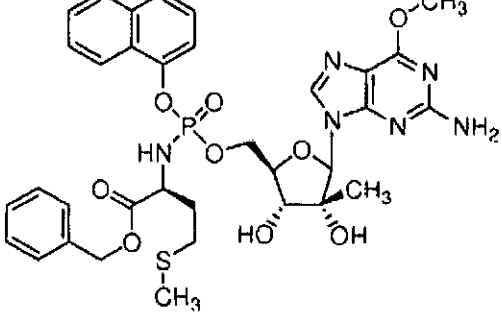
|                                                                                     |    |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|
|    | 30 | 0.13 | 110  |
|    | 31 | 0.19 | >100 |
|   | 32 | 1.2  | >100 |
|  | 33 | 0.26 | >100 |
|  | 34 | 1.1  | >100 |

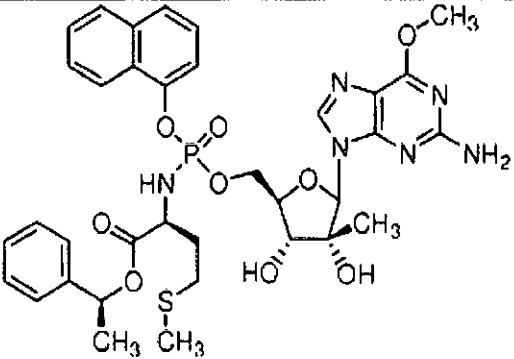
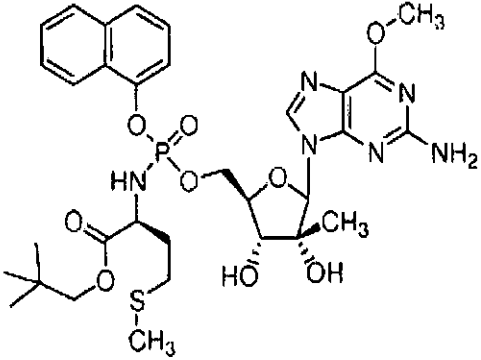
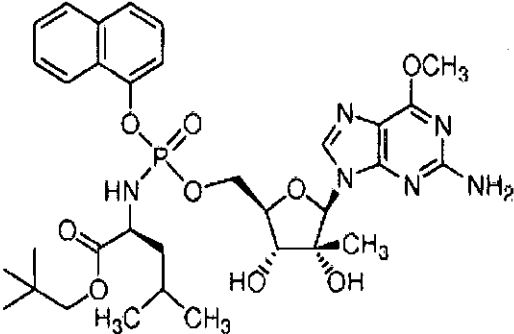
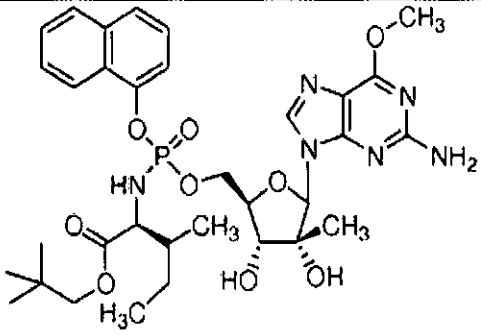
|                                                                                     |    |       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----|
|    | 35 | 0.049 | 38  |
|    | 36 | 0.09  | 34  |
|   | 37 | 0.043 | 16  |
|  | 38 | 0.94  | 29  |
|  | 39 | 2.2   | 0.9 |

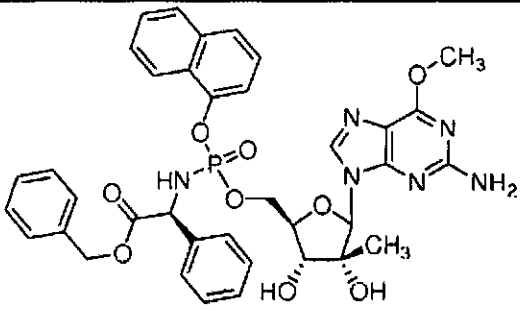
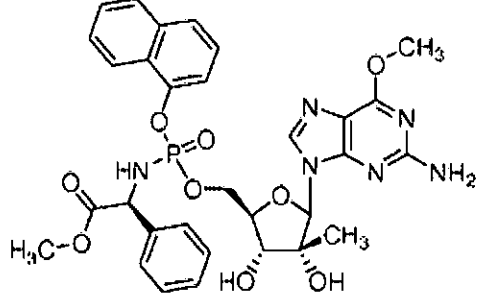
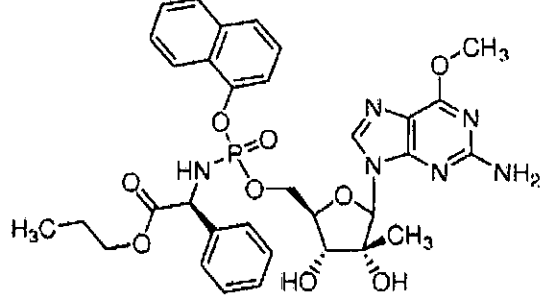
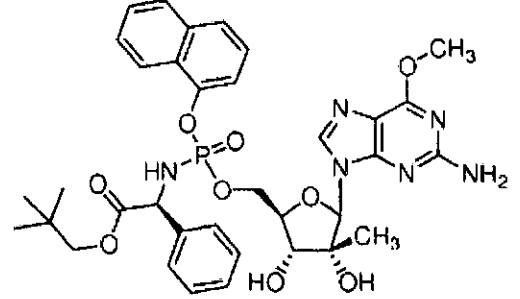
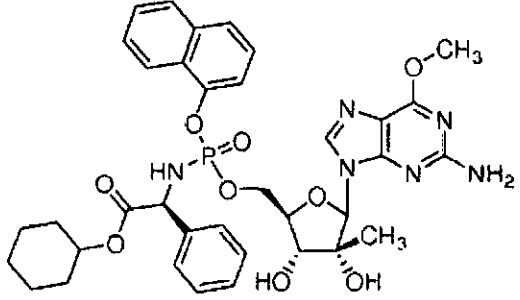
|                                                                                     |    |      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|
|    | 40 | 2.9  | 44 |
|    | 41 | 0.38 | 22 |
|   | 42 | 0.21 | 30 |
|  | 43 | 0.18 | 6  |
|  | 44 | 0.39 | 64 |

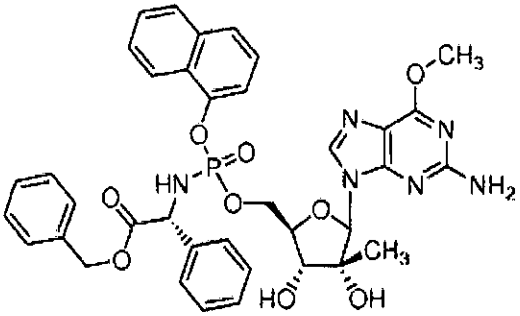
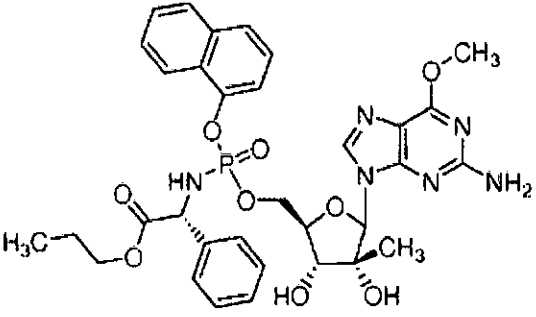
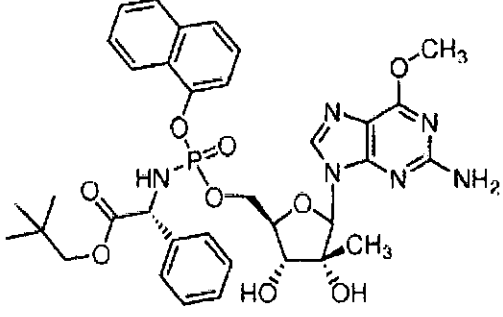
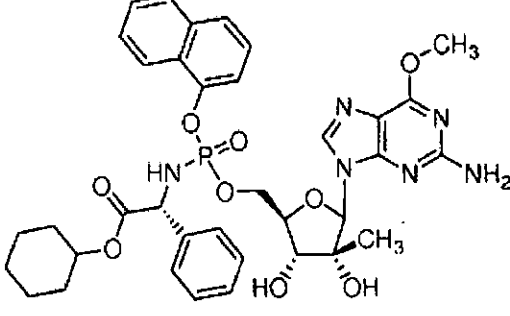
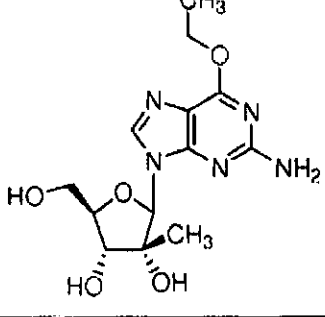
|                                                                                     |    |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|
|    | 45 | 0.33 | 56   |
|   | 46 | 0.42 | 24   |
|  | 47 | 0.18 | >100 |
|  | 48 | 0.21 | 29   |

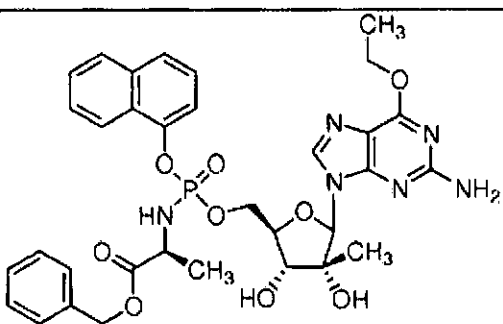
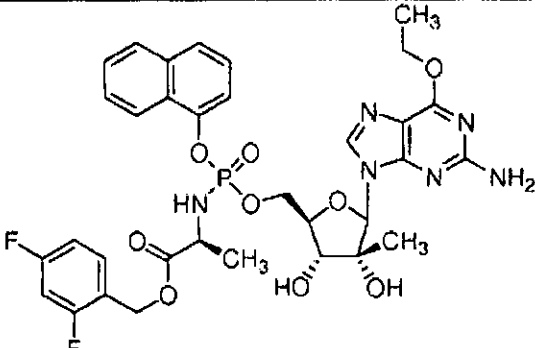
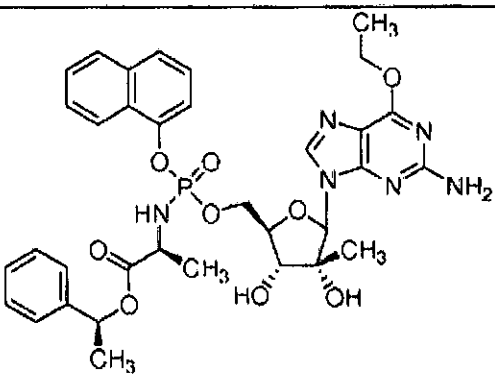
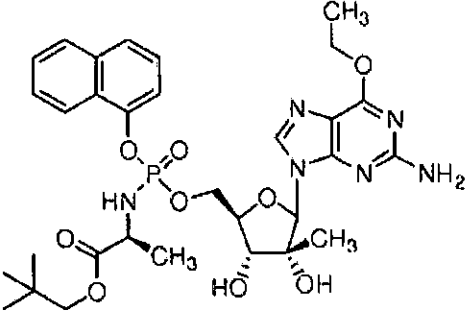
|                                                                                     |    |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|
|    | 49 | 0.17 | >100 |
|    | 50 | 0.55 | >100 |
|   | 51 | 0.11 | >100 |
|  | 52 | 0.19 | >100 |
|  | 53 | 0.88 | >100 |

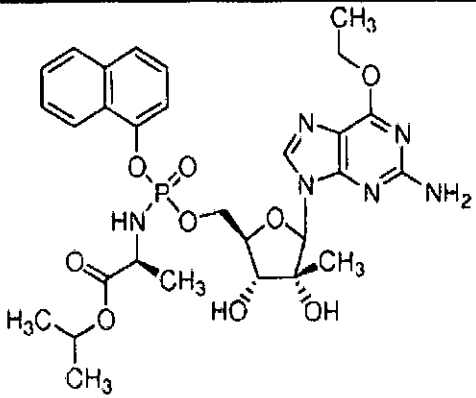
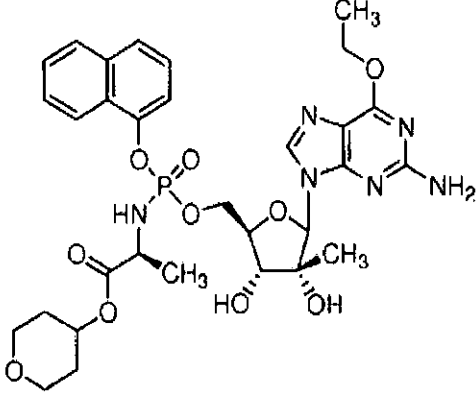
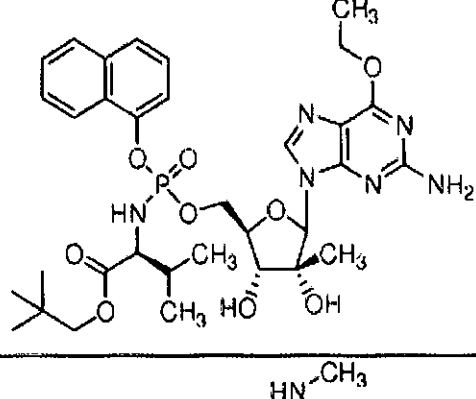
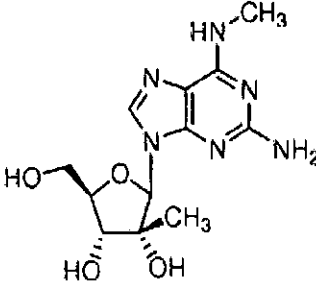
|                                                                                     |    |      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|
|    | 54 | 1.5  | 23 |
|    | 55 | 2.1  | 13 |
|   | 56 | 2.1  | 13 |
|  | 57 | 0.24 | 51 |
|  | 58 | 0.22 | NA |

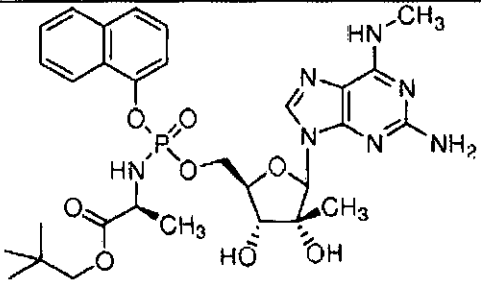
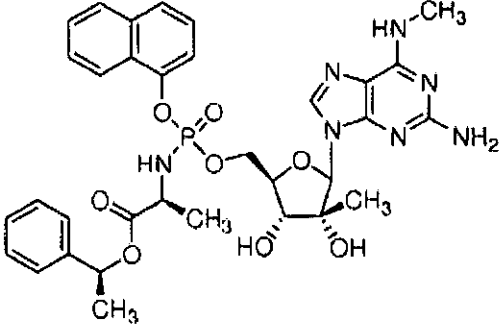
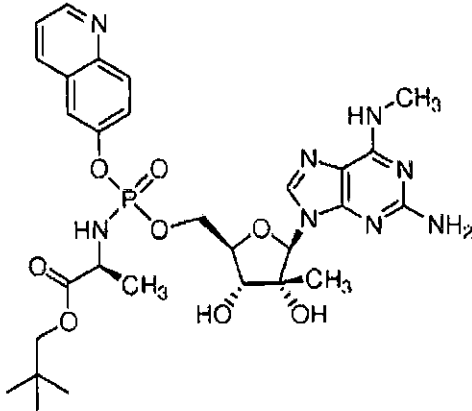
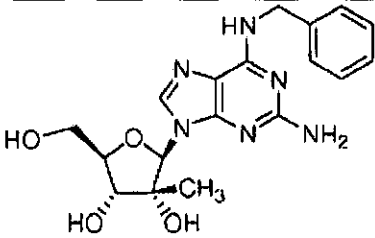
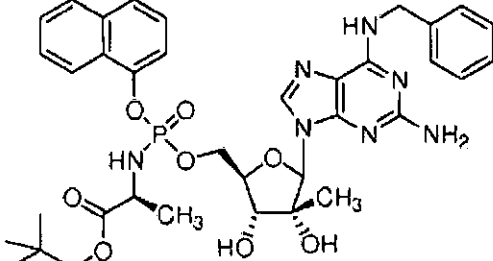
|                                                                                     |           |       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|----|
|    | <b>59</b> | 0.32  | 30 |
|   | <b>60</b> | 0.060 | 28 |
|  | <b>61</b> | 0.071 | 14 |
|  | <b>62</b> | 0.86  | 18 |

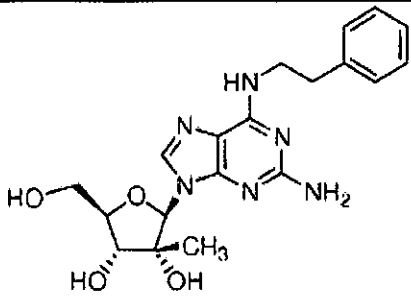
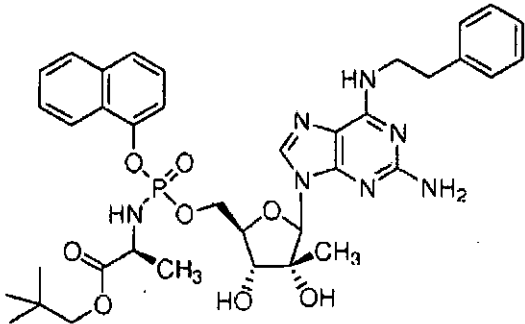
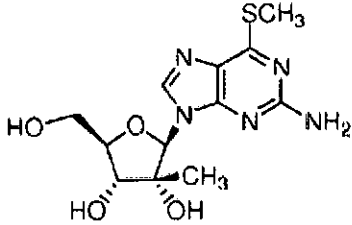
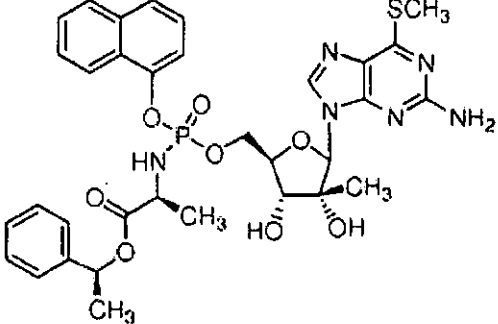
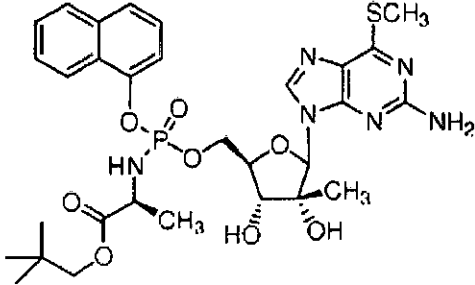
|                                                                                     |           |       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------|
|    | <b>63</b> | 0.028 | 50   |
|    | <b>64</b> | 0.49  | >100 |
|   | <b>65</b> | 0.086 | NA   |
|  | <b>66</b> | 0.032 | 19   |
|  | <b>67</b> | 0.054 | 22   |

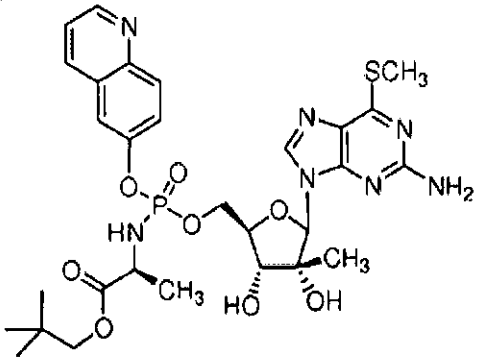
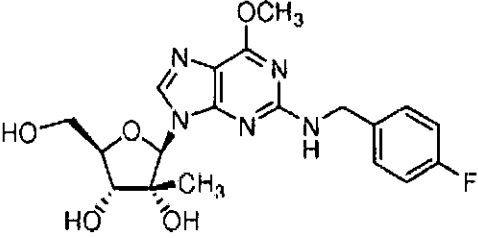
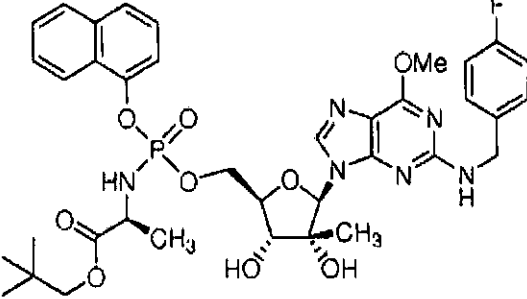
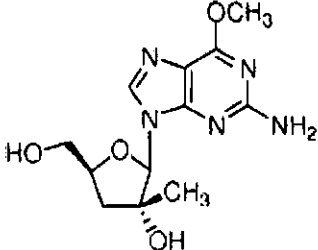
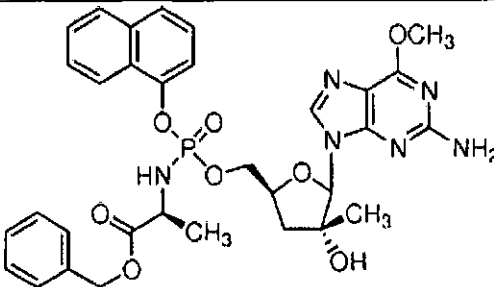
|                                                                                     |    |       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|
|    | 68 | 1.3   | 50   |
|    | 68 | 2.7   | NA   |
|   | 70 | 0.077 | 38   |
|  | 71 | 2.5   | 26   |
|  | 72 | 11    | >100 |

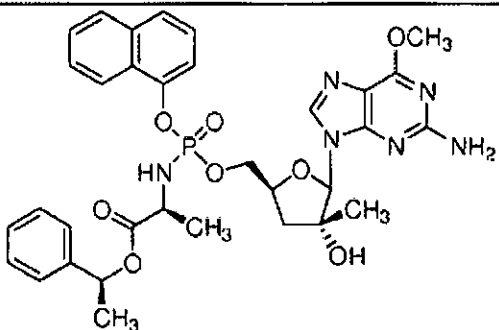
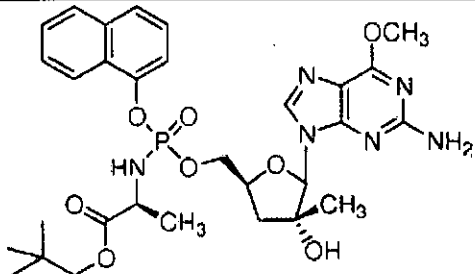
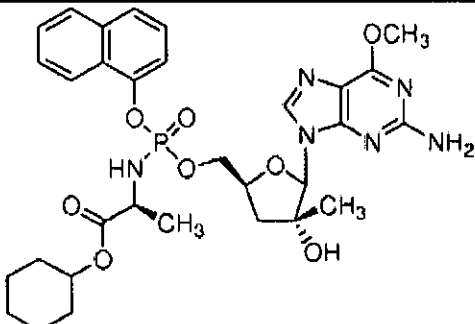
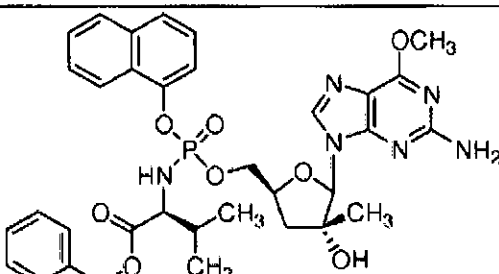
|                                                                                     |    |       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|----|
|    | 73 | 0.037 | 11 |
|    | 74 | 0.034 | 17 |
|   | 75 | 0.063 | 12 |
|  | 76 | 0.010 | 10 |

|                                                                                     |    |       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|
|    | 77 | 0.11  | 40   |
|   | 78 | 0.059 | 47   |
|  | 79 | 0.22  | 24   |
|  | 80 | 13    | >100 |

|                                                                                     |    |       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|
|    | 81 | 0.033 | 48   |
|    | 82 | 0.11  | 54   |
|   | 83 | 0.36  | >100 |
|  | 84 | 27    | >100 |
|  | 85 | 0.58  | 15   |

|                                                                                     |    |       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----|
|    | 86 | 23.6  | NA  |
|    | 87 | 0.27  | 42  |
|   | 88 | 11    | 150 |
|  | 89 | 0.14  | 27  |
|  | 90 | 0.033 | 41  |

|                                                                                     |    |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|
|    | 91 | 0.26 | >100 |
|    | 92 | >40  | >100 |
|   | 93 | 7.2  | 17   |
|  | 94 | >100 | >100 |
|  | 95 | 0.9  | 70   |

|                                                                                     |    |     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----|
|    | 96 | >10 | 20 |
|    | 97 | >10 | 44 |
|   | 98 | >10 | 20 |
|  | 99 | >10 | 22 |

[00843] **Actividad contra otros virus.** Un compuesto representativo, ejemplo 20, compuesto F, fue ensayado contra un panel de otros virus de ARN y ADN. El compuesto F se sintetizó como se describe en la sección Experimental. Las condiciones experimentales para el crecimiento de las células y los virus están listados a continuación. A menos que se indique lo contrario, las células y los virus se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, Maryland).

[00844] Las células HeLa (epitelio cervical, humano, *Homosapiens*) se utilizaron en ensayos de citoprotección con adenovirus tipo 1, y virus de fiebre amarilla cepa 17D. Se hicieron crecer en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con 5% de suero fetal bovino (FBS), 2,0 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg /ml de estreptomycin, y 0,1 mM de aminoácidos no esenciales.

[00845] Células MDBK (riñón, vaca, *Bos 249nocul*) se utilizaron en ensayos de citoprotección con virus de la diarrea viral bovina (BVDV) cepa NADL y se hicieron crecer en DMEM suplementado con al 10% de suero fetal de caballo (FHS), 2,0 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, y 0,1 mM de aminoácidos no esenciales.

[00846] Células MDCK (riñón, perro, *Canis familiaris*) se utilizaron en ensayos de citoprotección con Influenza A cepa de Hong Kong e Influenza B cepa Lee. Se hicieron crecer en medio esencial mínimo de Eagle con BSS de Earle (EMEM), suplementado con 10 % de FBS, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales, 1,0 mM de piruvato de sodio, 2,0 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

[00847] Células MRC-5 (ATCC CCL-171) fibroblasto embrionario de pulmón, diploide, masculino, humano) se utilizaron en ensayos de reducción de placa con HCMV cepa AD169 (ATCC VR-538) y en ensayos de citoprotección con rinovirus cepa 1B. Se hicieron crecer en EMEM suplementado con 10 % de FBS, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales, 1,0 mM de piruvato de sodio, 2,0 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

[00848] Células MT-4 ((Catálogo # 120) Leucemia de células T humana) se obtuvieron del Programa de reactivos de referencia para SIDA del NIH se utilizaron en ensayos de citoprotección con HIV-1 cepa IIIB (Southern Research). Se hicieron crecer en medio RPMI-1640 suplementado con 10% de FBS.

[00849] Células Vero (riñón, mono verde africano, *Cercopithecus aethiops*) se utilizaron en ensayos de citoprotección con virus Coxsackie cepa B4, HSV-1 cepa HF, virus de la polio cepa Chat, RSV cepa Long y virus del Nilo Occidental cepa NY-99. Se hicieron crecer en DMEM suplementado con 10% de FBS, 2,0 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

[00850] Células Vero E6 (ATCC CRL-1586) riñón, mono verde africano, *Cercopithecus aethiops*, clon) se utilizaron en ensayos de reducción de placa con Vaccinia cepa Western Reserve y en ensayos de citoprotección con virus del Dengue tipo 2 cepa Nueva Guinea. Se hicieron crecer en EMEM suplementado con 10% de FBS, 2,0 mM de L-glutamina, 100 unidades/ ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

[00851] **Ensayos generales de citoprotección:** Los virus y las células se mezclaron en presencia del compuesto de ensayo y se incubaron durante 7 días (5 días para HSV-1 y WNV; 10 días para Fiebre Amarilla). El virus fue pre-dosificado de tal manera que los pocillos control exhibieron 85 a 95% de pérdida de viabilidad celular, debido a la replicación del virus a los 6-7 días (5 días para HSV-1 y WNV, 7-10 días para Fiebre amarilla) post-infección. El efecto antiviral o de citoprotección se observó cuando los compuestos evitaron la replicación del virus. Cada placa de ensayo contenía pocillos de

control celular (sólo células), pocillos de control de virus (células más virus), pocillos control de la toxicidad del compuesto (sólo células más compuesto), pocillos de control colorimétrico del compuesto (sólo compuesto), así como pocillos experimentales (compuesto mas células más virus). La citoprotección y la citotoxicidad del compuesto fueron evaluadas mediante reducción del colorante MTS (CellTiter®96, Reagent, Promega, Madison WI). Las placas se leyeron espectrofotométricamente a 490/650 nm con una lectora de placas Molecular Devices Vmax o SpectraMax Plus. La reducción porcentual en el efecto citopático viral (CPE) se determinó e informó de la siguiente manera: IC<sub>50</sub> (concentración que inhibe la replicación del virus en un 50%), TC<sub>50</sub> (concentración que resulta en 50% de muerte celular) y un TI calculado (índice terapéutico TC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>). Las muestras se evaluaron en cuanto a eficacia antiviral con mediciones por triplicado, utilizando seis concentraciones a diluciones medio-logarítmicas y mediciones por duplicado para determinar la citotoxicidad celular. Cada ensayo incluyó un compuesto de control positivo antiviral adecuado para el virus en cuestión tal como se enumera a continuación: ribavirina (RBV) para adenovirus, virus del dengue, influenza A y B, y el RSV, interferón alfa (IFN-α) para BVDV, Fiebre Amarilla y WNV; enviroxina (ENV) para virus Coxsackie, virus de la polio y rinovirus; aciclovir (ACV) para el HSV.

[00852] **Ensayo de citoprotección para HIV=** Células MT-4 fueron sub-cultivadas un día antes del ensayo. Las células fueron plaqueadas en placas para cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de siembra de  $6 \times 10^5$  células/ml ( $3 \times 10^4$  células/pocillo). El virus HVI-1 IIIB fue pre-dosificado de tal manera que los pocillos control exhibieron 85 al 95% de pérdida de viabilidad celular debido a la replicación del virus a los 5 días post-infección. El virus y las células se mezclaron en presencia de diluciones seriadas del compuesto de ensayo y se incubaron durante 5 días a 37°C, CO<sub>2</sub> 5%. Cada placa de ensayo contenía pocillos de control celular (sólo células), pocillos de control de virus (células más virus), pocillos control de la toxicidad del compuesto (sólo células más compuesto), así como pocillos experimentales (compuesto mas células más virus). La citoprotección y la citotoxicidad compuestos fueron evaluadas mediante ensayo XTT (Cat # 11-465-015-001, Roche Diagnostics). Las placas se leyeron espectrofotométricamente a 450/650nm con una lectora de placas Molecular Devices SpectraMax M2. La reducción porcentual en el CPE viral se determinó e informó de la siguiente manera: IC<sub>50</sub>, CC<sub>50</sub> y un TI calculado. Las muestras se evaluaron en cuanto a eficacia antiviral y citotoxicidad con mediciones por triplicado, con 9 concentraciones en diluciones a la mitad. Cada ensayo incluyó Raltegravir (MK0518) como un compuesto de control positivo antiviral.

[00853] **Ensayo de reducción de placas de HCMV:** Células MRC-5 fueron sembradas a 75.000 células/pocillo en placas de 24 pocillos. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, el medio fue aspirado y se agregaron

aproximadamente 100 unidades formadoras de placa (PFU) de HCMV AD169 a 21 pocillos de cada placa en un volumen de 200  $\mu$ L de medio de ensayo (medio para crecimiento MRC-5 conteniendo 2% de FBS en lugar de 10% de FBS). Los otros tres pocillos remanentes de cada placa sirvieron como pocillos de control celular y recibieron 200  $\mu$ L de medio de ensayo sin virus. Se dejó que el virus adsorbiera a las células durante 1 hora a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Los compuestos se prepararon por dilución en medio de ensayo conteniendo 0,5% de metilcelulosa. Después del período de incubación, se agregó 1 ml de cada dilución de droga a pocillos por triplicado de una placa (sin aspirar los inoculos de virus). El medio de ensayo (sin drogas) conteniendo 0,5% de metilcelulosa se añadió a los tres pocillos de control celular y a los tres pocillos de control de virus en cada placa. Las placas se incubaron durante 70-10 días para permitir la formación de placas. Los cultivos se examinaron microscópicamente y registraron la precipitación y la toxicidad del compuesto. El medio fue luego aspirado de los pocillos y las células fueron fijadas y teñidas utilizando Cristal Violeta conteniendo 20% de metanol. Las placas fueron enumeradas mediante inspección microscópica y los datos se representaron como porcentaje del control de virus. Para evaluar la citotoxicidad, células MRC-5 fueron sembradas a 2.500 células por pocillo en placas de 96 pocillos utilizando medio de crecimiento para MRC-5. Las placas fueron incubadas durante la noche a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, los compuestos se prepararon en medio de ensayo. El medio de crecimiento fue retirado de las placas y reemplazado con los compuestos de ensayo preparados. Cada dilución del compuesto se analizó por triplicado. Cada placa de toxicidad contenía el control celular y los controles de color de compuesto necesarios. Después de un período de incubación de seis días, la viabilidad celular se determinó utilizando CellTiter 96 Aquous One Solution (Promega Corporation). La solución se añadió a los pocillos de la placa de 96 pocillos en un volumen resultando en una concentración final del 10% (volumen: volumen) en cada pocillo. Las placas fueron incubadas durante 4 horas adicionales a 37°C. Se utilizaron selladores adhesivos para placa en lugar de las tapas, las placas selladas se invirtieron varias veces para mezclar el producto soluble de formazan y la placa se leyó espectrofotométricamente a 490 y 650 nm con una lectora de placas Molecular Devices Vmax. La concentración de droga inhibitoria mínima que redujo la formación de placas en un 50% (IC<sub>50</sub>) y la concentración de droga mínima que inhibió el crecimiento celular en un 50% (TC<sub>50</sub>) se calcularon. Un índice terapéutico (TI) (selectividad) para cada compuesto activo fue determinado dividiendo la TC<sub>50</sub> por la IC<sub>50</sub>.

[00854] **Ensayo de reducción de placas para el virus Vaccinia:** Células Vero E6 fueron sembradas a 200.000 células / pocillo en placas de 12 pocillos utilizando medio de crecimiento para Vero E6. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, el medio se decantó y se agregaron aproximadamente 150 unidades formadoras de placas (PFU) del virus vaccinia (diluido en medios de ensayo

de DMEM + 2% de suero fetal bovino (FBS) + 2% de L-glutamina) a 10 pocillos de cada placa en un volumen de 100  $\mu$ L por pocillo. Los dos pocillos restantes de cada placa sirvieron pocillos de control celular y recibieron 200  $\mu$ L de medio de ensayo, sin virus. Los compuestos se prepararon mediante dilución de los mismos en medio de ensayo y dispensando 100  $\mu$ L a cada pocillos de ensayo respectivo conteniendo virus vaccinia. Cada dilución de compuesto fue corrida en los pocillos de ensayo por duplicado. Las placas se agitaron suavemente para mezclar el compuesto y el virus. Se dejó que la mezcla virus/compuesto se adsorbiera a las células durante 1 hora a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>, con agitación leve cada 10 a 15 minutos. La superposición de medios de DMEM +2% de FBS + 2% de L-glutamina + 0,5% de metilcelulosa se preparó durante esta incubación. Diluciones adecuadas de los compuestos se mezclaron con los medios de superposición en tubos separados (uno para cada dilución de compuesto). Esto aseguró que la concentración del compuesto en la superposición era la misma que en cada uno de los pocillos de prueba de la placa. Después de un período de incubación, 1 mL de cada mezcla de dilución de droga/medio de superposición se añadió a los pocillos por duplicado de la placa (sin aspirar los inóculos de virus/compuesto). Se agregó medios de ensayo (sin droga) conteniendo 0,5% de metilcelulosa a los dos pocillos de control celular y a los dos pocillos de control de virus en cada placa. Las placas se incubaron durante aproximadamente 72 horas para permitir la formación de placas. Los cultivos se examinaron microscópicamente y se registraron la precipitación y la toxicidad del compuesto. El medio se decantó después de los pocillos y las células fueron fijadas y teñidas utilizando una solución de Cristal Violeta al 0,1% en 20% de metanol. Las placas fueron contadas por inspección visual utilizando una caja de luz y los datos se representaron como porcentaje del control de virus. Para la determinación de la citotoxicidad, se sembraron células Vero E6 a 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos utilizando medio de crecimiento para Vero E6. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, los compuestos se prepararon en el medio de ensayo. El medio de crecimiento fue retirado de las placas y reemplazado con los compuestos de ensayo preparados. Cada dilución del compuesto se ensayó por triplicado. Cada placa de toxicidad contenía el control celular y los controles de color de compuesto necesarios. Después de un período de incubación de 72 horas, la viabilidad celular se determinó utilizando (CellTiter96 Aqueous One Solution (Promega Corporation). Esta solución contiene MTS-tetrazolio, el cual fue convertido por las células viables en un producto de formazán intensamente coloreado. La solución se añadió a los pocillos de la placa de 96 pocillos en un volumen resultado en una concentración final del 10% (volumen:volumen) en cada pocillo. Las placas fueron incubadas durante 4 horas adicionales a 37°C. Los selladores adhesivos de placa se utilizaron en lugar de las tapas, las placas selladas se invirtieron varias veces para mezclar el producto soluble de formazán y la placa se leyó espectrofotométricamente a

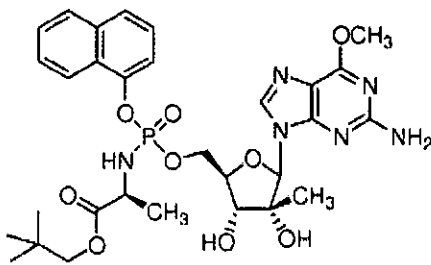
490 y 650 nm con una placa lectora de placas Molecular Devices Vmax. La concentración de droga inhibitoria mínima que redujo la formación de placa en un 50% (IC<sub>50</sub>) y la concentración de droga mínima que inhibió el crecimiento celular en un 50% (TC<sub>50</sub>) se calcularon. Un índice terapéutico (TI) (selectividad) fue determinado dividiendo la TC<sub>50</sub> por la IC<sub>50</sub>.

[00855] **Tabla 2: Actividad del compuesto F contra otros virus de ARN y ADN**

| Tipo de virus         | Familia          | Especie             | Cepa            | EC <sub>50</sub> (μM) | Línea celular | CC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------------------|------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|---------------|-----------------------|
| Tipo IV<br>(+) ssRNA) | Flaviviridae     | Dengue Virus Type 2 | New Guinea      | 1.810                 | Vero E6       | >10                   |
|                       |                  | Yellow Fever        | 17D             | 0.418                 | HeLa          | >10                   |
|                       |                  | BVDV                | NADL            | 0.748                 | MDBK          | >10                   |
|                       |                  | West Nile Virus     | NY-99           | 1.690                 | Vero          | >10                   |
|                       | Picornaviridae   | Poliovirus I        | Chat            | 4.710                 | Vero          | >10                   |
|                       |                  | Coxsackie           | B4              | >10                   | Vero          | >10                   |
|                       |                  | Rhino               | 1B              | >10                   | MRC-5         | 3.08                  |
| Tipo V<br>(- ssRNA)   | Paramyxoviridae  | RSV                 | Long            | >10                   | Vero          | >10                   |
|                       | Orthomyxoviridae | Influenza A         | Hong Kong       | >10                   | MDCK          | >10                   |
|                       |                  | Influenza B         | Lee             | >10                   | MDCK          | >10                   |
| Tipo I<br>(dsDNA)     | Herpesviridae    | HSV-1               | HF              | >10                   | Vero          | >10                   |
|                       |                  | HCMV                | AD169           | ND*                   | MRC-5         | 1.57                  |
|                       | Poxviridae       | Vaccinia            | Western Reserve | 4.520                 | Vero E6       | >10                   |
|                       | Adenoviridae     | Adenovirus          | Type I          | >10                   | HeLa          | >10                   |
|                       | Retroviridae     | HIV-1               | IIIB            | >10                   | MT-4          | 11                    |

\* ND = No determinado; una reducción en la formación de placa fue en paralelo con la reducción en la viabilidad celular observada en este ensayo

[00856] A continuación se muestra la estructura del compuesto F (Ejemplo 20)

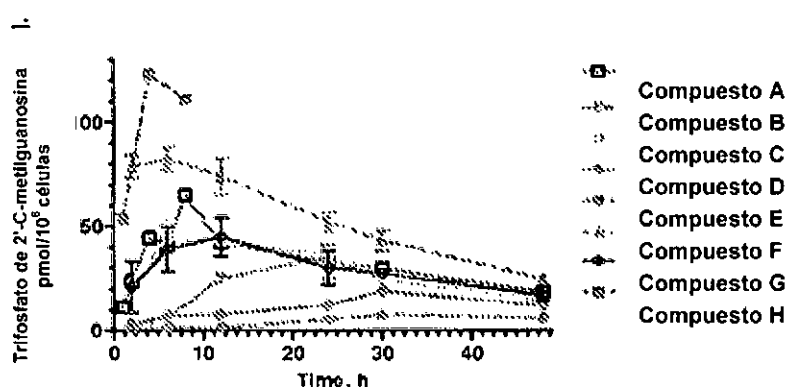


[00857] La conversión de prótidos representativos o nucleósido 5'-fosforamidatos a las especies activas putativas 2'-C-metil guanosina trifosfato fue examinado en hepatocitos humanos primarios. Se hizo una comparación entre 5'-fosforamidatos de O<sup>6</sup>-metilado 2'-C-metilguanosina y 5'-fosforamidatos de 2'-C-metilguanosine en términos de producción de trifosfato de 2'-C-metil guanosina en estas células.

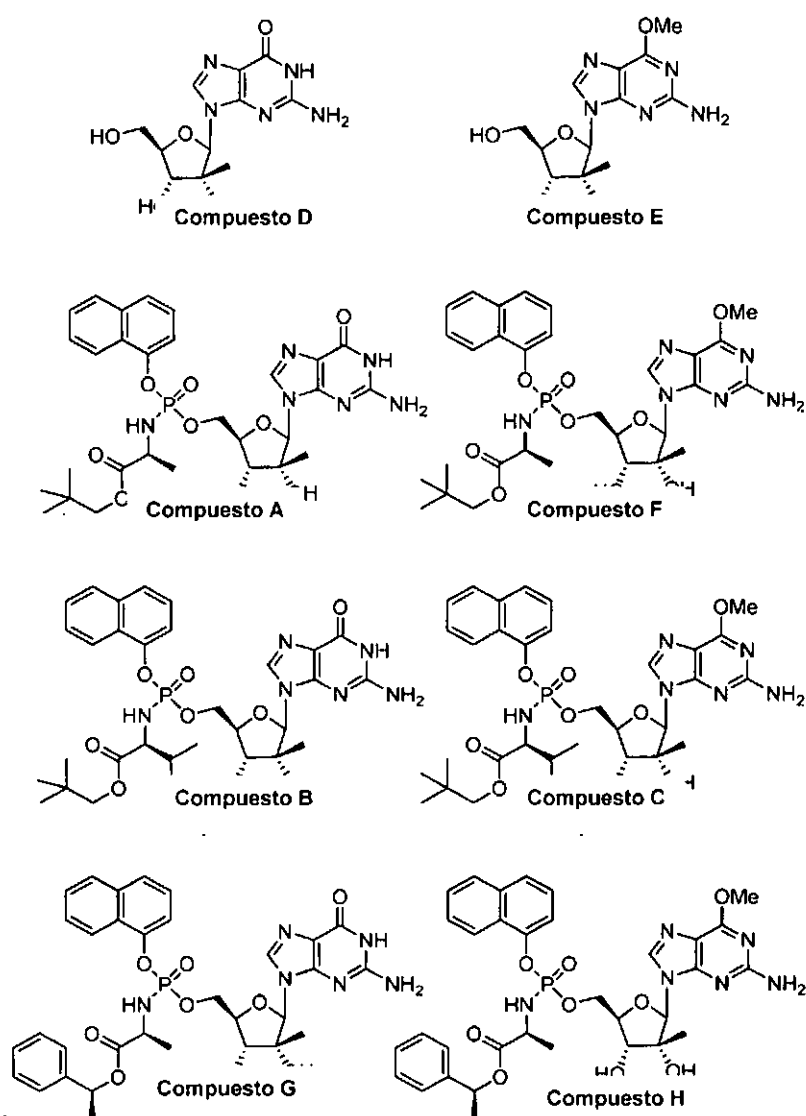
[00858] **Ensayo celular de hepatocitos primarios humanos:** los ensayos de hepatocitos se realizaron utilizando hepatocitos inducibles criopreservados. Los hepatocitos criopreservados aislados a partir de humano (donantes masculinos) se obtuvieron de Xenotech y descongelados, según el protocolo. Brevemente, las células se descongelaron en un baño de agua a 37°C y se colocaron en una cámara de seguridad biológica. Las células fueron aisladas de acuerdo al protocolo utilizando el kit de aislamiento de hepatocito del proveedor (Xenotech). El recuento subsiguiente de viabilidad y de células se determinó por el método de exclusión con Trypan Blue utilizando un contador de células automático Cedex o hemacitómetro. Las células fueron resuspendidas en medio de cultivo de hepatocitos (Xenotech) y transferidas a placas de 12 pocillos recubiertas con colágeno a  $1 \times 10^6$  células viables/pocillo. Las placas fueron colocadas en un incubador 37°C, con 5% CO<sub>2</sub> durante 3 a 6 horas para permitir la adhesión celular. Las placas fueron luego retiradas, realimentadas con una capa matrigel a 0,25 mg/ml de matrigel (Matriz Matrigel, libre de rojo fenol, BD Biosciences) y ubicadas nuevamente en incubador durante 48 horas. Los compuestos fueron preparados en medios de cultivo para hepatocitos fresco para una concentración final de 2 µM o 10 µM y añadidos a los pocillos. Las placas agitadas suavemente y ubicadas nuevamente en incubador. A los puntos temporales indicados, las placas fueron removidas y los sobrenadantes fueron transferidos a microtubos y centrifugados a alta velocidad para eliminar precipitado y almacenados a -20°C hasta el momento del análisis por LC-LC/MS. Las células fueron raspadas en 1 ml de metanol frío al 70% y agitadas en remolino. Las células se colocaron a -20°C durante la noche para facilitar la extracción de metabolitos. Al día siguiente, las células se sedimentaron por centrifugación a 4 °C, 15 minutos a 10.000 rpm y el extracto celular fue eliminado para el análisis por LC-LC/MS para la cuantificación de trifosfato de 2'C-metilguanosina.

[00859] Los compuestos E (Ejemplo 2), F (Ejemplo 20), C (Ejemplo 42) y H (Ejemplo 38) utilizados en este estudio fueron sintetizados como se describe en la sección experimental. El compuesto D fue adquirido de CarboSynth Ltd. Los compuestos A, B y G utilizados en este estudio se sintetizaron usando los procedimientos descritos en McGuigan et al. PCT/GB07/004480 presentada el 23 de noviembre de 2007, publicada el 29 de mayo de 2008 como WO2008062206.

[00860] La conversión de compuestos A-H a trifosfato de 2'-C-metilguanosina en el estudio de hepatocitos primarios humanos se muestra en el gráfico siguiente:



[00861] Los compuestos A-H como se utilizan en el estudio de hepatocitos primarios humanos se muestran a continuación:



[00862] Los nucleósidos 5'-fosforamidatos seleccionados fueron examinados en cuanto a estabilidad en plasma de humano, mono cinomolgo, rata y ratón a 37°C en ambos puntos temporales de 30 min y 90 min. Los compuestos C (Ejemplo 42), F (Ejemplo 20), I (Ejemplo 13), J (Ejemplo 47), K (Ejemplo 36) y L (Ejemplo 54) utilizados en este

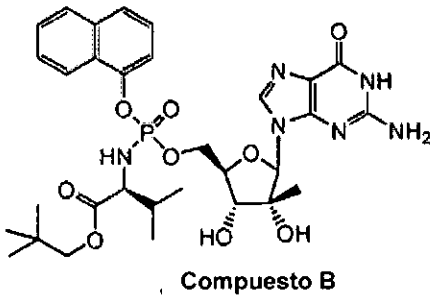
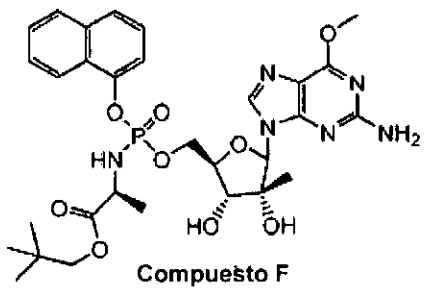
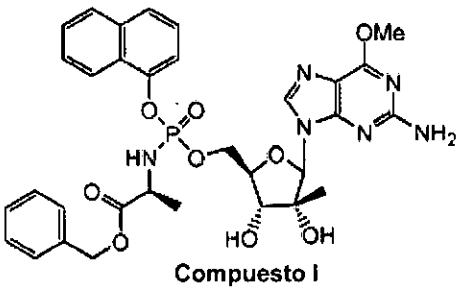
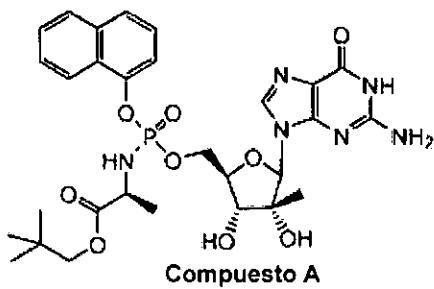
estudio fueron sintetizados como se describe en los ejemplos anteriores. Los compuestos A y B, fueron sintetizados como se describe en McGuigan et al PCT/GB07/004480 presentada el 23 de noviembre de 2007 publicada el 29 de mayo de 2008 como W02008062206, incorporada en la presente como referencia.

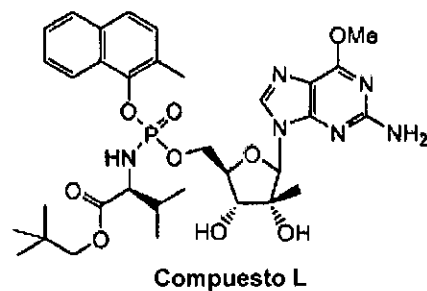
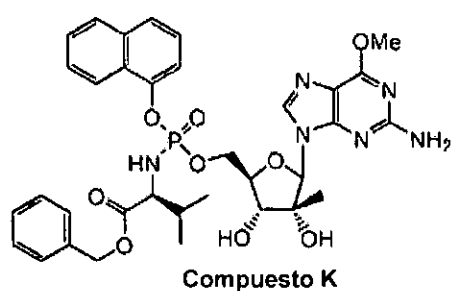
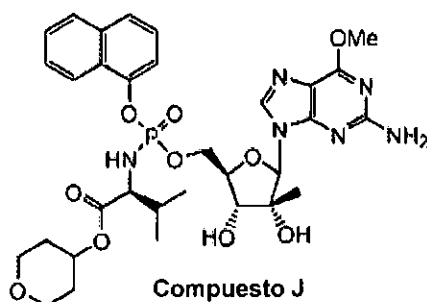
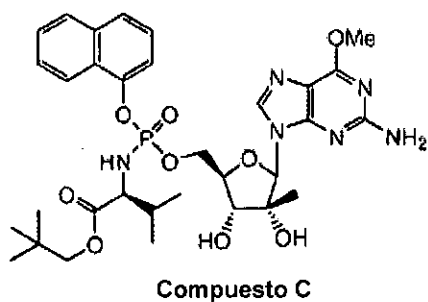
[00863] **Estabilidad del pródigo en plasma normal:** Las muestras de plasma se prepararon para el análisis de la siguiente manera. 50 µl de cada muestra de ensayo fueron distribuidas en una placa de 96 pocillos con fondo en forma de V. 200 µl de acetonitrilo conteniendo 10ng/ml de un estándar interno se añadió a cada una de las muestras de plasma. Las muestras precipitadas se centrifugaron a 2500rpm, 4°C durante 20 minutos en una centrifuga Sorvall RT6000S (Thermo Scientific, Waltham MA) y 100 µl de sobrenadante de cada muestra fueron transferidos a una placa de 96 pocillos profundos seguido de la adición de 100 µl de H<sub>2</sub>O a cada muestra. Las muestras fueron cubiertas, mezcladas bien por agitación con torbellino y mantenidas a 2-8°C antes y durante el análisis. 15 µl de cada muestra de ensayo fueron analizados en cuenta a concentraciones de pródigo por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). La cromatografía líquida se realizó con un sistema HPLC Serie 1100 de Agilent equipado con una columna 30x2,0 mm, Polar-RP de 4µm Synergi (Phenomenex, Torrance, CA). El sistema de HPLC fue acoplado a un espectrómetro de masa API 4000 de triple cuadrupolo (Applied Biosystems, Framingham, MA). La espectrometría de masas se llevó a cabo en modo ión positivo y los datos fueron analizados utilizando un programa Analyst® v 1.4.2 (Applied Biosystems, Framingham, MA). Los datos fueron presentados como el porcentaje de compuesto recuperado en comparación con el control de punto temporal 0.

[00864] **Tabla 3: estabilidad en plasma de pródigos en especies múltiples a 37°C**

| Compuesto | Plasma normal                                                           |       |           |       |        |       |        |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|-------|--------|-------|--------|-------|
|           | Humano                                                                  |       | Cinomolgo |       | Rata   |       | Ratón  |       |
|           | % de compuesto remanente comparado con 100% del control de acetonitrilo |       |           |       |        |       |        |       |
|           | 30 min                                                                  | 1.5 h | 30 min    | 1.5 h | 30 min | 1.5 h | 30 min | 1.5 h |
| A         | 83.2                                                                    | 80.8  | 98.5      | 102.4 | 0      | 0     | 0      | 0     |
| I         | 97.2                                                                    | 85.4  | 89.1      | 77.0  | NT     | NT    | <3.9   | NT    |
| F         | 94.0                                                                    | 101.5 | 97.0      | 94.0  | 0      | 0     | 0      | 0     |
| B         | 74.7                                                                    | 78.1  | 84.5      | 84.9  | 66.7   | 42.0  | 68.3   | 32.3  |
| C         | 88.5                                                                    | 82.5  | 87.0      | 82.5  | 50.0   | 37.0  | 66.5   | 45.5  |
| J         | 105.1                                                                   | 129.5 | 112.5     | 118.5 | 71.3   | 57.3  | 74.3   | 67.4  |
| K         | 70.3                                                                    | 74.1  | 93.7      | 96    | 16.9   | 1.4   | 0.4    | 0     |
| L         | 80.4                                                                    | 93.5  | 119.3     | 124.2 | 60.6   | 58.4  | 60.7   | 45.7  |

[00865] Los compuestos utilizados en los estudios de estabilidad en plasma se muestran a continuación:





[00866] Los compuestos seleccionados fueron examinados en experimentos PK en ratón para determinar los niveles de 5'-trifosfato de 2'-C-metilguanosina en el hígado. El 5'-trifosfato de 2'-C-metilguanosina fue adquirido de TriLink, Biotechnologies, San Diego, CA 92121, y utilizados para generar curvas estándar para determinar las concentraciones en hígado. Los compuestos C (Ejemplo 42), F (Ejemplo 20), K (Ejemplo 36), E (Ejemplo 2) y H (Ejemplo 38) utilizados en este estudio fueron sintetizados como se describe en la sección experimental. Los compuestos A, G, M y N fueron sintetizados utilizando los procedimientos descritos en McGuigan et al, PCT/GB07/004480 presentada el 23 de noviembre de 2007 publicada el 29 de mayo de 2008 como W02008062206.

[00867] **Análisis PK en ratón:** Los compuestos se formularon en 5% dimetilacetamida (DMA), 20% de Solutol HS 15, 20% de polietilenglicol 400 (PEG), en acetato de sodio 50 mM, pH = 4. Las formulaciones se prepararon inmediatamente antes de la dosificación. Las dosis se administraron por sonda gástrica por boca a ratones hembra ICR de 20-30 gramos, (Taconic Farms). Los volúmenes entregados se basaron en el peso corporal de cada animal en el momento de la administración para lograr la dosis de mg/kg blanco deseada. La sangre fue recolectada del seno retro-orbital en tubos que contenían EDTA, mientras estaban bajo anestesia de gas isoflurano. El plasma se separó de las muestras de sangre dentro de los 30 minutos del muestreo mediante centrifugación durante 10 minutos a ~1500 RCF en una microcentrífuga. Las muestras de plasma se almacenaron congeladas a -80°C hasta el análisis. Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical después de la pérdida de la conciencia bajo inhalación de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>. Los hígados fueron recolectados, cortados en trozos pequeños y

divididos en tres tubos por ratón. Los pesos de tejidos se registraron y las muestras fueron congeladas en forma instantánea en un baño de etanol/hielo seco y almacenadas a -80°C.

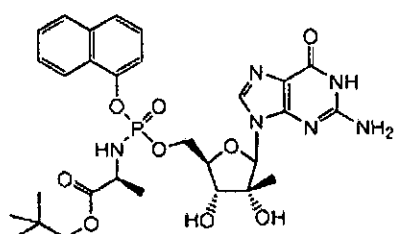
[00868] Para la cuantificación de 5'-trifosfato de 2'-C-metil-D-guanosina en muestras de hígado de roedor, los tejidos se homogeneizaron en 3 equivalentes de metanol (es decir, 3 ml de metanol para 1 gramo de tejido) utilizando partículas filosas de carburo de silicio de 1 mm (Biospec) en un molino de bolas (ThermoSavant FastPrep 120) a una velocidad de agitación de 6 para 2 ciclos de 30 segundos a 4°C. Los homogenatos fueron centrifugados durante 30 minutos a 15.000 rpm a 4°C utilizando una microcentrífuga. Se recogieron los sobrenadantes y 200µl del sobrenadante de cada muestra se secaron bajo nitrógeno. Los extractos secos se reconstituyeron con 50 µl de dimetilhexilamina 10 mM y formiato de amonio 3 mM en agua. Una curva de calibración se preparó en matriz de hígado a partir de animales control utilizando cantidades conocidas de 5'-trifosfato de 2'-C-metil-D-guanosina. Las muestras de hígado normal se homogeneizaron como se describió anteriormente. Los homogenatos se centrifugaron durante 30 minutos a 15.000 rpm a 4°C utilizando una microcentrífuga. Las diluciones seriadas del estándar de trifosfato fueron preparadas a partir de solución madre del estándar (1 mg/mL en dimetilhexilamina 10 mM y formiato de amonio 3 mM en agua pH 9; almacenadas a -20°C), utilizando el sobrenadante recuperado como diluyente. Los sobrenadantes que contenían diluciones del estándar se secaron bajo nitrógeno. Las muestras de estándar secas se reconstituyeron con 50 µl de dimetilhexilamina 10 mM y formiato de amonio 3 mM en agua. Los niveles de trifosfato se cuantificaron utilizando análisis de LC-MS/MS. Las muestras reconstituidas fueron separadas en una columna WatersXTerra MS C18 de 2,1x50 mm de 3,5 µm (Waters, Milford, MA), a un caudal de 300µl por minuto, volumen de inyección de 10µl. Un gradiente de elución se realizó con los siguientes buffers: A = dimetilhexilamina 10 mM y formiato de amonio 3 mM en agua pH 9 y B = dimetilhexilamina 20 mM y formiato de amonio 6 mM en acetonitrilo (al tiempo 0, B = 0%; a 7 minutos, % B = 100%; a 9 minutos, % B = 100%; a 9,5 minutos, % B = 0%; a 13 minutos, 0% B = 0%). El análisis de MS/MS se realizó mediante un instrumento API 4000 de triple cuadrupolo Sciex configurado para detectar la transición m/z de 535,94/438,00 (modo ión negativo).

**[00869] Tabla 4: Niveles de trifosfato de 2'-C-metilguanosina en hígados de ratón luego de una dosis PO de 50 mg/kg**

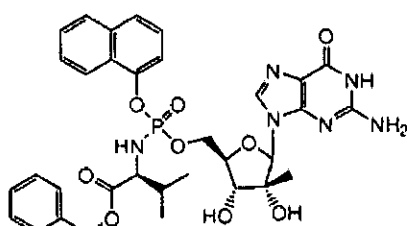
[00870] En la tabla que se muestra a continuación, los ratones fueron administrados dosis *po* a 50 mg/kg en 5% de DMA, 20% de Solutol HS 15, 20% de PEG 400, 55% de acetato de sodio 50 mM, pH 4,0.

| Compuesto   | C <sub>max</sub><br>ng/g | Múltiplo<br>Múltiples<br>sobre<br>AUC <sub>0-6</sub> at<br>C <sub>max</sub> | T <sub>max</sub><br>horas | T <sub>1/2</sub><br>horas | AUC <sub>0-6</sub><br>h· ng/g | AUC <sub>0-24</sub><br>h· ng/g |
|-------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Compuesto A | 370.0                    | 3.6                                                                         | 6.0                       | --                        | 1584                          | --                             |
| Compuesto M | 512.0                    | 5.0                                                                         | 4.0                       | --                        | 1937                          | --                             |
| Compuesto G | 1950.0                   | 19.1                                                                        | 4.0                       | --                        | 6977                          | --                             |
| Compuesto N | 275.7                    | 2.7                                                                         | 4.0                       | 10.2                      | 815                           | 3857                           |
| Compuesto E | 2563.3                   | 25.1                                                                        | 6.0                       | 7.1                       | 8748                          | 30618                          |
| Compuesto H | 3130.0                   | 30.7                                                                        | 4.0                       | 4.3                       | 14380                         | 26837                          |
| Compuesto C | 311.3                    | 3.1                                                                         | 4.0                       | --                        | 1540                          | --                             |
| Compuesto F | 8953.3                   | 87.8                                                                        | 1.0                       | 3.6                       | 31940                         | 59353                          |
| Compuesto K | 1209.7                   | 11.9                                                                        | 4.0                       | 2.0                       | 5055                          | 6356                           |

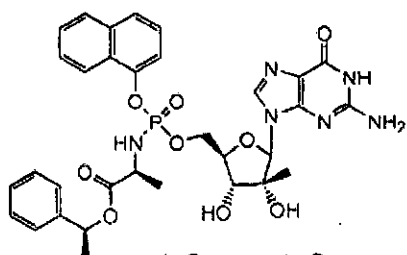
[00871] Los compuestos utilizados en los estudios PK de hígado de ratón se muestran a continuación



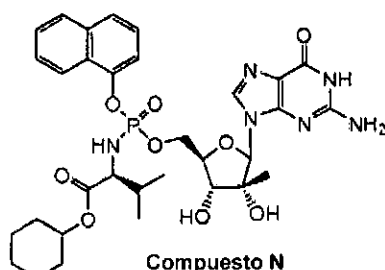
Compuesto A



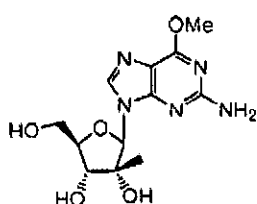
Compuesto M



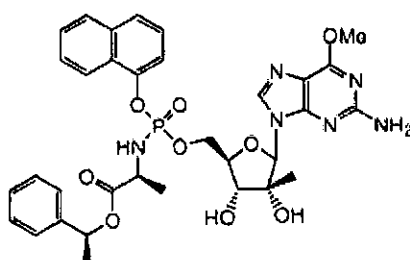
Compuesto G



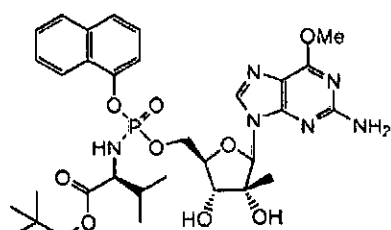
Compuesto N



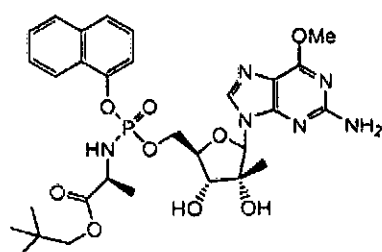
Compuesto E



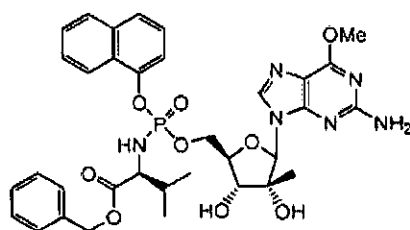
Compuesto H



Compuesto C



Compuesto F



Compuesto K

[00872] Si bien la invención ha sido descrita con referencia a realizaciones y ejemplos particularmente preferidos, aquellos expertos en el arte reconocen que se pueden realizar modificaciones diversas a la invención, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

[00873] Todas las patentes de EE.UU., publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU., solicitudes de patentes de EE.UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes

extranjerías y publicaciones de no patentes mencionadas anteriormente en la presente descripción y/o enumeradas en la Hoja de Datos de la solicitud, se incorporan al presente por referencia, en su totalidad.

[00874] En las secciones anteriores, se utilizaron un número de abreviaturas y acrónimos, cuya descripción completa se proporciona a continuación:

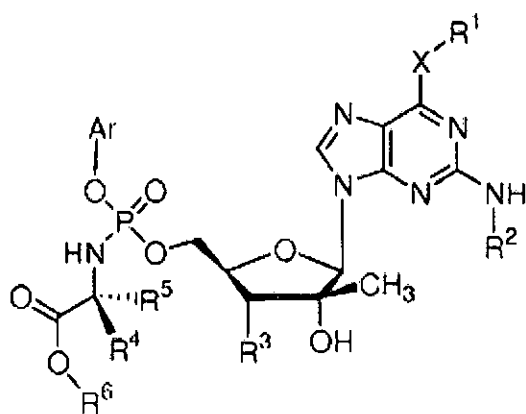
|                     |                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| ACN                 | acetonitrilo                                                 |
| AIBN                | azobisisobutironitrilo                                       |
| Anhy                | anhidro                                                      |
| Bn                  | bencilo (fenilmetilo)                                        |
| Boc                 | benciloxicarbonilo                                           |
| BSA                 | ácido bencensulfónico                                        |
| Bu                  | butilo                                                       |
| n-BuOH              | n-butanol                                                    |
| t-BuOH              | tert-butanol                                                 |
| t-BuOK              | tert-butoxido de potasio                                     |
| tert-BuMgCl         | cloruro de tert-butilmagnesio                                |
| CDCl <sub>3</sub>   | deuterocloroformo                                            |
| CD <sub>3</sub> OD  | metanol-d <sub>4</sub>                                       |
| CI-MS               | espectrometría de masa por ionización química                |
| <sup>13</sup> C NMR | espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono-13 |
| conc                | concentrado                                                  |
| d                   | doblete (NMR)                                                |
| dd                  | doblete de dobletes (NMR)                                    |
| ddd                 | doble doblete de dobletes (NMR)                              |
| DBU                 | 1,4-diazabicyclo [5.4.0] undecano                            |
| DCC                 | diciclohexilcarbodiimida                                     |
| DCM                 | diclorometano                                                |
| DMAP                | 4-dimetilaminopiridina                                       |
| DMF                 | N, N-dimetilformamida                                        |
| DMSO                | dimetilsulfóxido                                             |
| dt                  | doblete de tripletes (NMR)                                   |
| EDCI                | clorhidruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida   |
| ee                  | exceso enantiomérico                                         |
| El-MS               | espectrometría de masa por impacto de electrones             |

|                     |                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| equiv               | equivalente (s)                                              |
| ESI                 | ionización por electrospray                                  |
| ES-MS               | espectrometría de masa por electrospray                      |
| Et <sub>2</sub> O   | éter etílico                                                 |
| EtOAc               | acetato de etilo                                             |
| EtOH                | etanol                                                       |
| g                   | gramo (s)                                                    |
| GC-MS               | espectrometría de masa - cromatografía gaseosa               |
| h                   | hora                                                         |
| VHC                 | virus de la hepatitis C                                      |
| <sup>1</sup> H NMR  | espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón     |
| HPLC                | cromatografía líquida de alta performance                    |
| HRMS                | espectrometría de masa de alta resolución                    |
| IMPDH               | inosina 5' monofosfato dehidroxigenasa                       |
| <i>J</i>            | constante de acoplamiento de NMR                             |
| LC/MS               | cromatografía líquida - espectrometría de masa               |
| LG                  | grupo saliente                                               |
| LHMDS               | hexametildisilazida de litio                                 |
| m                   | multiplete (NMR)                                             |
| MDI                 | metilenedifenildiisocianato                                  |
| Me                  | metilo                                                       |
| MeOH                | metanol                                                      |
| mg                  | miligramo                                                    |
| MHz                 | megahertz                                                    |
| ml                  | mililitro                                                    |
| Mmol                | milimol                                                      |
| mp                  | punto de fusión                                              |
| MTBE                | éter de metil- <i>t</i> -butilo                              |
| NaOMe               | metóxido de sodio                                            |
| NMI                 | N-metilimidazol                                              |
| NMO                 | N-metilmorfolina-N-óxido                                     |
| NMR                 | resonancia magnética nuclear                                 |
| <sup>31</sup> P NMR | espectroscopia de resonancia magnética nuclear de fósforo-31 |
| ppm                 | partes por millón                                            |
| q                   | cuarteto (NMR)                                               |
| PTSA                | ácido <i>p</i> -toluensulfónico                              |
| RBV                 | ribavirina                                                   |

|                     |                                             |
|---------------------|---------------------------------------------|
| Red-Al <sup>®</sup> | bis(2-metoxietoxi) aluminiohidruro de sodio |
| R <sub>f</sub>      | factor de retención (TLC)                   |
| rt                  | temperatura ambiente                        |
| s                   | singulete (NMR)                             |
| t                   | triplete (NMR)                              |
| TBAF                | floruro de tetra-n-butilamonio              |
| TBPPS               | persulfato de tetra-n-butilfosfonio         |
| TEA                 | trietilamina                                |
| TFA                 | ácido trifluoroacético                      |
| THF                 | tetrahidrofurano                            |
| TMS                 | tetrametilsilano                            |
| TMSOTf              | trifluorometanosulfonato de trimetilsililo  |
| t <sub>R</sub>      | tiempo de retención                         |
| TLC                 | cromatografía en capa delgada               |
| UV                  | ultravioleta                                |
| VCD                 | Dicroísmo circular vibracional              |

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura siguiente:

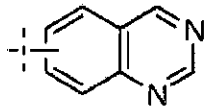
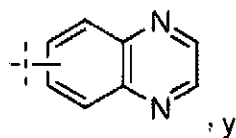
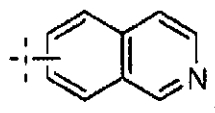
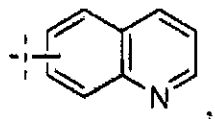


(I)

en la que Ar se selecciona de

fenilo,

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos

con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilamino o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo-;

X se selecciona entre S, NH y O;

R<sup>1</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

bencilo,

bencilo sustituido, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido con

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de

hidrógeno,

fenilo,

arilo, y

aril (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo- donde el arilo está opcionalmente sustituido por

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H y OH:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi;

R<sup>6</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquil-alquilo-,

fenil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo opcionalmente sustituido con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

halo,

indanilo y

heterocicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

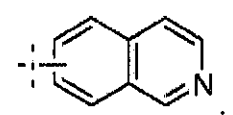
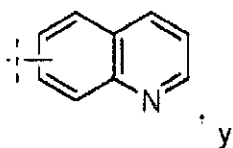
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está en la forma de un polimorfo.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo, excipiente o diluyente, farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es agua pura estéril, tampón fosfato salino o una solución acuosa de glucosa.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona entre:

naftilo,



cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi,

di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarboxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es O.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sup>3</sup> es OH.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, y

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>4</sup> se selecciona de

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, y  
 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, y

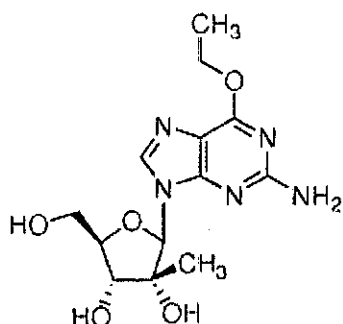
R<sup>5</sup> es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>6</sub> se selecciona de

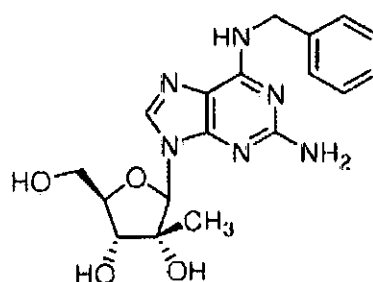
C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo,

fenil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo- opcionalmente sustituido con halo.

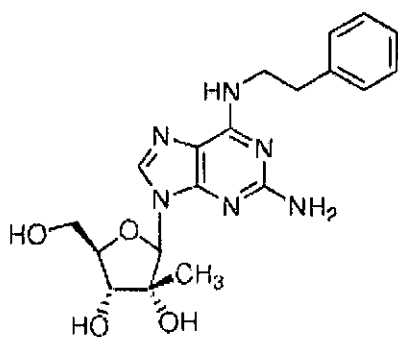
13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas:



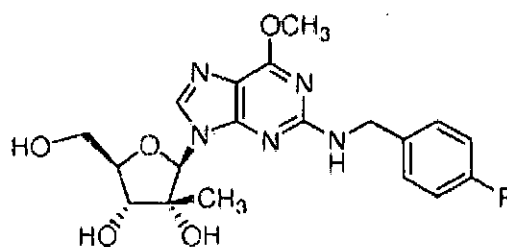
(II);



(III);

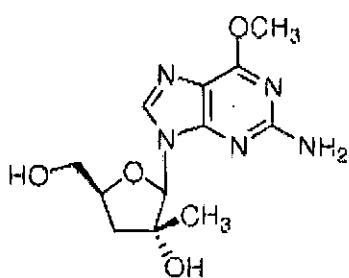


(IV);



(V);

y



(VI)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia Flaviviridae de virus que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

15. El método según la reivindicación 14, en el que dicho virus es el virus de hepatitis C.

16. Un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia Flaviviridae de virus que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 3.

17. El método según la reivindicación 16, en el que dicho virus es el virus de hepatitis C.

18. Un método para el tratamiento de una infección viral de la hepatitis C en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

19. El método según la reivindicación 18 en donde el compuesto se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el virus de la hepatitis C.

20. El método de la reivindicación 19 en donde dicho agente activo contra el virus de la hepatitis C es el interferón-alfa o interferón pegilado alfa solo o en combinación con ribavirina o levovirina.

21. El método de la reivindicación 19 en donde dicho agente activo contra el virus de la hepatitis C se selecciona del grupo que consiste de la ribavirina, levovirina, viraamidina, timosina alfa-i, un inhibidor de la serina proteasa HCV NS3, interferón-pegilado, inteiferon-a (peginterferón a), y sus combinaciones

22. El método de la reivindicación 21 en donde el interferón- $\alpha$  es seleccionado del grupo que consiste en un recombinante de interferón- $\alpha$ 2a, el interferón- $\alpha$ 2b, un interferón de consenso, y un producto purificado de interferón- $\alpha$ .

23. El método de la reivindicación 19 en donde dicho agente activo contra el virus de la hepatitis C es un agente que inhibe un material seleccionado del grupo que consiste de

las proteasas del VHC, la polimerasa del VHC, VHC helicasa, proteínas del VHC NS4B, entrada del VHC, el montaje del VHC, la salida del VHC, proteína NS5A del VHC, y la deshidrogenasa inosina 5'-monofosfato.

24. El método de la reivindicación 19 en donde dicho agente activo contra el virus de la hepatitis C es un análogo de nucleósidos para el tratamiento de una infección por el VHC.

25. El método de la reivindicación 19 en donde dicho agente activo contra el virus de hepatitis C se selecciona del grupo formado por Omega IFN, BILN-2061, Roferon A, Pegasys Pegasys / Ribaravin, CeilCept, Weliferon, Albuferon- $\alpha$ . Levovirina, IDN-6556, IP-501, Actimmune, Infergen A, ISIS 14803, JTK-003, Pegasys / Ceplene, Ceplene, Civacir, Intron A Zadaxin /, levovirina, viramidina, Heptazyme, Intron A, PEG-INTRON. Rebetron, ribavirina, PEG-Intron/Ribavirin, Zadazirn, Rebif, IFN- $\beta$ /EMZ7O1, T67, VX-497, VX-950/LY-5703 10, Ornniferon, XTL-002, SCH 503034, isatoribina y sus profármacos y ANA971 ANA975, R1479, valopicitabine, NIM811 y Actilon.

26. Un método para el tratamiento de una infección viral de la hepatitis C en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 3.

27. El método según la reivindicación 26 en donde la composición se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el virus de la hepatitis C.

28. Un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia Flaviviridae de virus que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 13.

29. El método según la reivindicación 28, en el que dicho virus es el virus de hepatitis C.

30. Un método para el tratamiento de una infección viral de la hepatitis C en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 13

31. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

32. Un método para el tratamiento de una infección viral de la hepatitis C en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 31.

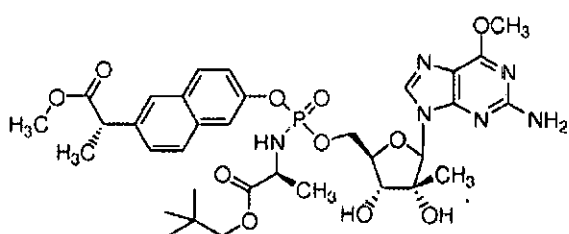
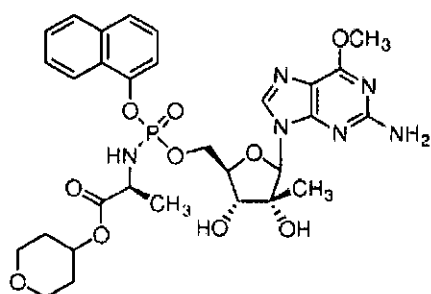
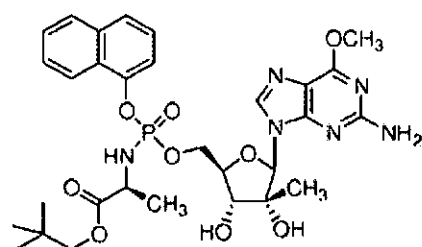
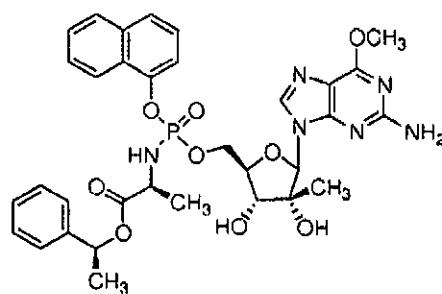
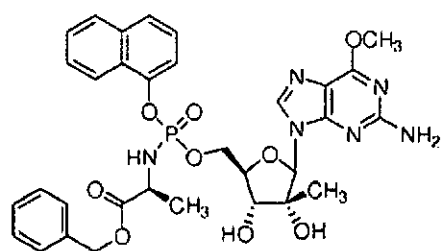
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto incluye diastereómeros diferentes en todo el fósforo en la fórmula I.

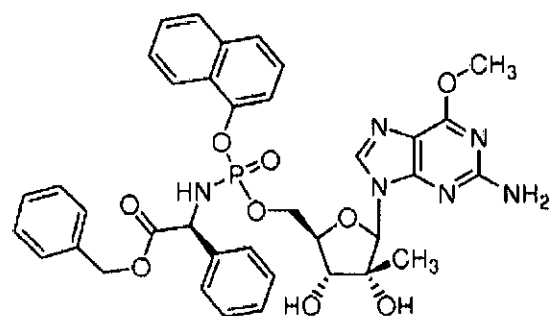
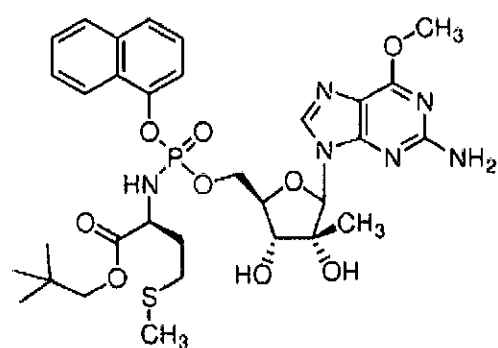
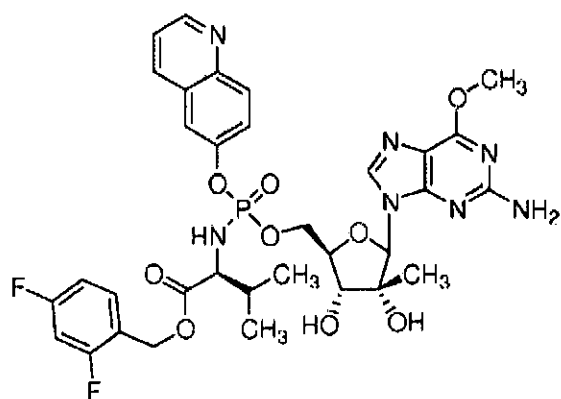
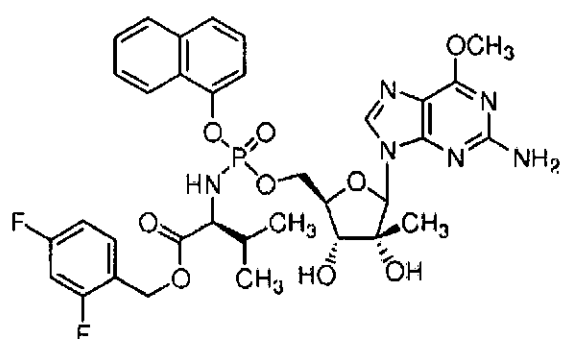
34. El compuesto según la reivindicación 34 en donde el compuesto incluye una mezcla de dos diastereoisómeros fósforo en cualquier proporción de 1:99 a 99:1.

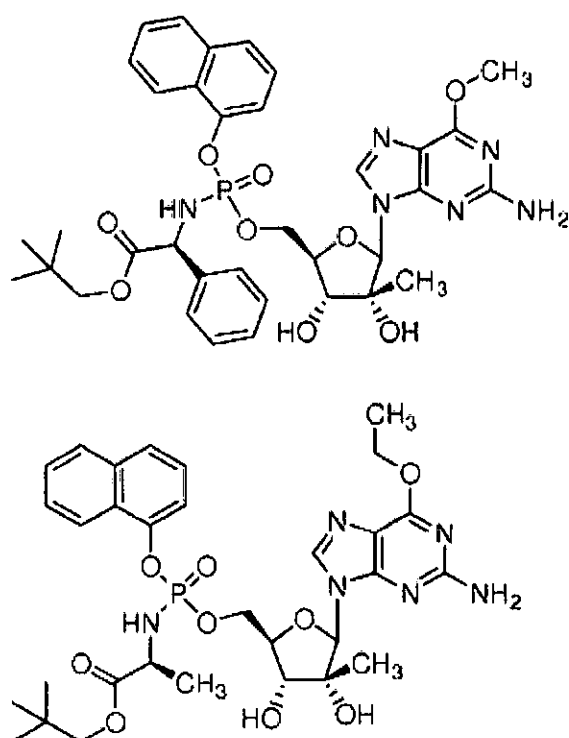
35. Un método de separación de los diastereoisómeros de fósforo del compuesto de la reivindicación 34 que comprende la realización de un paso de cromatografía quiral llevada a cabo en una resina quiral.

36. El método de la reivindicación 35 en donde la resina quiral se selecciona del grupo formado por CHIRALPAK® IA<sup>TM</sup>, CHIRALPAK® IA-3, CHIRALPAK® AD-H, CHIRALPAK® AD, CHIRALPAK® AD-3, CHIRALPAK® AD-3R, CHIRALPAK® AS-H, CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AY-H, CHIRALPAK® AY, CHIRALPAK® AZ-H, CHIRALPAK® AZ, CHIRALPAK® IB<sup>TM</sup>, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-3, CHIRALCEL® OD-3R, CHIRALCEL® OD-I, CHIRALPAK® IC<sup>TM</sup>, CHIRALPAK® IC-3, CHIRALCEL® OC-H, CHIRALCEL® OC, CHIRALCEL® OA, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OG, CE-IRALCEL® OJ-H, CHIRALCEL® OJ, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OK, CHIRALCEL® OZ-H, y CHIRALCEL® OZ.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene una fórmula específica seleccionada del grupo que consiste en lo siguiente:







38. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de los siguientes:

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de bencilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 1(S)-feniletilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

2-(6-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)((S)-1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il) propanoato de (2S)-metilo;

2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilarnino)3-metilbutanoato de 2,4-difluorobencilo

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2*R*, -3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-4-(metiltio)butanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*, -3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-bencilo;

2-((((2*R*, -3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-neopentilo;

2(*S*)-((((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2(*S*)-((((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 1(*S*)-feniletilo;

2(*S*)-((((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2(*S*)-((((2*R*, 3*R*, -4*R*, 5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi (naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de bencilo;

2-((((2*R*, 3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2*S*)-2,4-difluorobencilo;

2(*S*)-((((2*R*, -3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 1(*S*)-feniletilo;

2-((((2*R*, -3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo;

2-((((2*R*, 3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-propilo;

2-((((2*R*, 3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-3,3-dimetilbutilo;

2-((((2*R*, 3*R*, 4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-isobutilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (S)-P 2,2-dimetilpropilo;

2(S)-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (R)-P 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-ciclohexilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(6-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)naftalen-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-(6-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)((S)-1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il)propanoato de (2S)-metilo;

2-(6-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)((S)-1-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)propano-2-ilamino)fosforiloxi)naftalen-2-il)propanoato de (2S)-metilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-neopentilo;

2-((((2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(6-((*S*)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)naftalen-2-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-2,4-difluorobencilol;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-5-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-8-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(2-metilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(3-*tert*-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2(*S*)-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de bencilo;

2(S)-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosfoilamino)-3-metilbutanoato de 2,4-difluorobencilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-((*S*)-1-feniletilo);

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-((*S*)-1-(4-bromofenil)etilo);

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-((*S*)-1-(2-bromofenil)etil);

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-metilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-ciclopropilmetilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-ciclobutilo;

2(S)-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de ciclopentilo;

2(S)-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de ciclohexilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-4-il;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-bencilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-metilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-propilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-2-fenilacetato de (2*S*)-ciclohexilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-bencilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-2,4-difluorobencilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-((*S*)-1-feniletilo);

2(*S*)-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-isopropilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-((*S*)-1-feniletilo);

2-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metilarnino)-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2(*S*)-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-bencilamino-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftaleno-1-iloxi)fosforilamino)propionato de 2,2-dimetilpropilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-(fenetilamino)-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9*H*-purin-9-il)-3,4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino) propanoato de (2*S*)-((*S*)-1-feniletilo);

2-((((2*R*,3*R*,4*R*)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metiltio)-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(quinolin-6-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*S*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-puin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-bencilo

2-((((2*S*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-((*S*)-1-feniletilo);

2-((((2*S*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

2-((((2*S*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-yl)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-ciclohexilo;

2-((((2*S*,4*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)-3-metilbutanoato de bencil (2*S*)-bencilo;

2-((((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-(4-fluorobenzilamino)-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-neopentilo;

y diastereómeros de fósforo de los mismos.

39. Una composición farmacéutica que comprende una formulación oral líquida de un compuesto según la reivindicación 1.

40. La composición según la reivindicación 39 en donde la formulación comprende DMA/PEG 400/Solutol HS 15/acetato de sodio de pH 4,0 y Capmul/Tween 80; SEDDS-4, MLM, SE-21.

41. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:

(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(2-amino-6-etoxi-9*H*-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

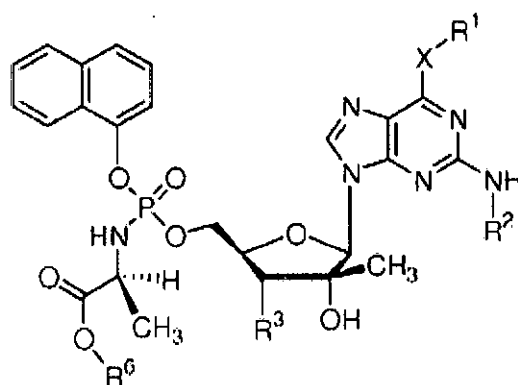
(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(2-amino-6-(bencilamino)-9*H*-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

(3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(2-amino-6-(feniletilamino)-9*H*-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol;

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(2-(4-fluorobencilamino)-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol, y

(3*R*,5*S*)-2-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofurano-3-ol.

42. Un compuesto de fórmula (XL) que tiene la estructura siguiente:



(XL)

en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

43. El compuesto de la reivindicación 42 en donde

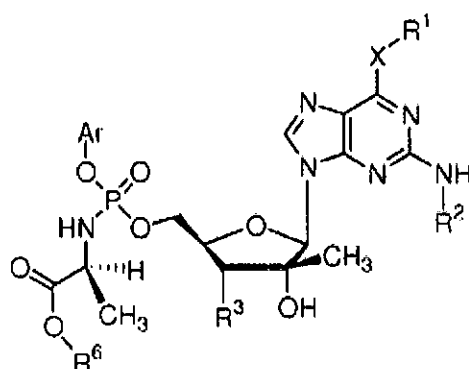
R<sup>6</sup> se selecciona de

- bencilo,
- (S)-1-(2-bromo)bencilo,
- 2,4-difluorobencilo,
- (S)-1-feniletilo,
- (S)-1-(4-bromofenil)etilo,
- (S)-1-(2-bromofenil)etilo,
- 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,
- metilo,
- n*-propilo,
- 3,3-dimetil butilo,
- 2-metilpropilo,
- 2,2-dimetilpropilo,
- isopropilo,
- ciclopropilmetilo,
- ciclobutilo,
- ciclopentilo,
- ciclohexilo, y
- tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I).

44. Un compuesto de fórmula (XLI) que tiene la estructura siguiente:



(XLI)

donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

45. El compuesto de la reivindicación 44 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo,  
2-naftilo,  
quinolin-5-ilo,  
quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

46. El compuesto de la reivindicación 44 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y  
 fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

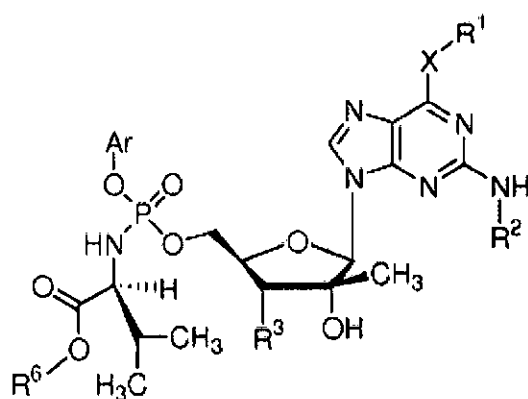
bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo,  
 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 Metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I).

47. El compuesto de la reivindicación 44 en donde X=O, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, y R<sup>3</sup> = OH.

48. Un compuesto de fórmula (XLIL) que tiene la estructura siguiente:



(XLII)

donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

49. El compuesto de la reivindicación 48 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
metilo,  
*n*-propilo,  
3,3-dimetil butilo,  
2-metilpropilo,  
2,2-dimetilpropilo,  
isopropilo,  
ciclopropilmetilo,  
ciclobutilo,  
ciclopentilo,

ciclohexilo, y  
tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I).

50. El compuesto de la reivindicación 48 en donde

Ar es 1-naftilo, y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

51. El compuesto de la reivindicación 48 en donde

Ar es 1-naftilo; y

R<sup>6</sup> es seleccionado de

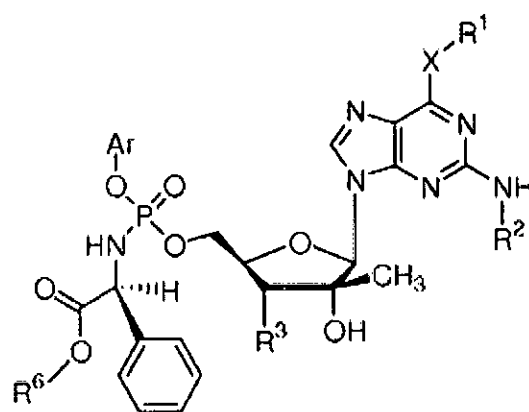
bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
metilo,  
*n*-propilo,  
3,3-dimetil butilo,  
2-metilpropilo,  
2,2-dimetilpropilo,  
isopropilo,  
ciclopropilmetilo,  
ciclobutilo,  
ciclopentilo,  
ciclohexilo, y  
tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describe en la fórmula (I)

52. El compuesto de la reivindicación 48 en donde X=O, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, y R<sup>3</sup> = OH.

53. Un compuesto de fórmula (XLIII) que tiene la estructura siguiente:



(XLIII)

donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

54. El compuesto de la reivindicación 53 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
metilo,  
*n*-propilo,  
3,3-dimetil butilo,  
2-metilpropilo,  
2,2-dimetilpropilo,  
isopropilo,  
ciclopropilmetilo,  
ciclobutilo,  
ciclopentilo,

ciclohexilo, y  
tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

55. El compuesto de la reivindicación 54 en donde

en donde Ar es 1-naftilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

56. El compuesto de la reivindicación 53 en donde

en donde Ar es 1-naftilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo,

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,

metilo,

n-propilo,

3,3-dimetil butilo,

2-metilpropilo,

2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,

ciclopropilmetilo,

ciclobutilo,

ciclopentilo,

ciclohexilo, y

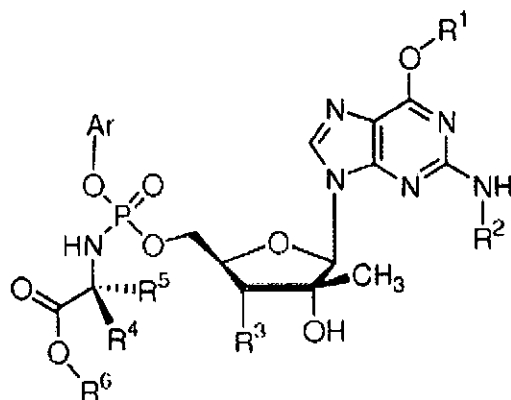
tetrahidropiran-4-ilo;

y

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I)

57. El compuesto de la reivindicación 53 en donde X = O, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H y R<sup>3</sup> = OH

58. Un compuesto de fórmula (XLIV) que tiene la estructura siguiente:



(XLIV)

en donde Ar, y R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

59. El compuesto de la reivindicación 58 en donde

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,  
2-tiometiletilo,  
2-metilpropilo,  
1-metilpropilo, y  
fenilo;

y

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

60. El compuesto de la reivindicación 58 en donde

R<sup>1</sup> es etilo, y

Ar, R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

61. El compuesto de la reivindicación 58 en donde

R<sup>1</sup> es etilo;

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-tert-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-tert-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y

fenilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

metilo,

isopropilo,

2-tiometiletilo,

2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo,

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,

metilo,

n-propilo,

3,3-dimetil-butilo,

2-metilpropilo,

2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,

ciclopropilmetilo,

ciclobutilo,

ciclopentilo,

ciclohexilo, y

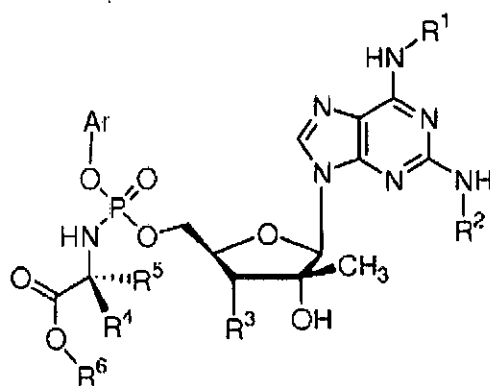
tetrahidopiran-4-il;

y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

62. El compuesto de la reivindicación 58 en donde R<sup>2</sup> = H, y R<sup>3</sup> = OH.

63. Un compuesto de fórmula (XLV) que tiene la estructura siguiente:



(XLV)

donde Ar, R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

64. El compuesto de la reivindicación 63 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,  
2-tiometiletilo,  
2-metilpropilo,  
1-metilpropilo, y  
fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1 H-inden-2-ilo,  
metilo,

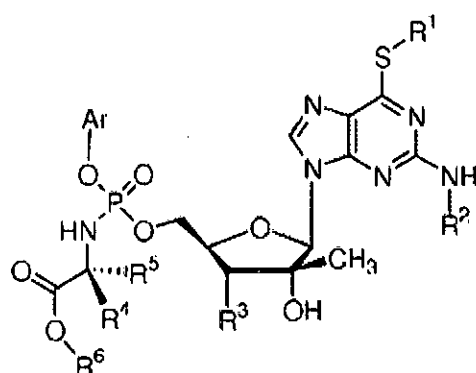
*n*-propilo  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

65. El compuesto de la reivindicación 63 en donde R<sup>2</sup> = H, y R<sup>3</sup> = OH.

66. Un compuesto de fórmula (XLVI), que tiene la estructura siguiente:



(XLVI)

donde Ar, R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (1).

67. El compuesto de la reivindicación 66 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y

fenilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

metilo,

isopropilo,

2-tiometiletilo,

2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletil,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo,

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1 *H*-inden-2-ilo,

metilo,

n-propilo,

3,3-dimetil butilo,

2-metilpropilo,

2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,

ciclopropilmetilo,

ciclobutilo,

ciclopentilo,

ciclohexilo, y

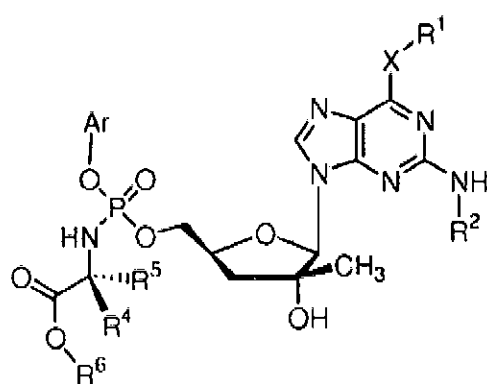
tetrahidropiran-4-il;

y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

68. El compuesto de la reivindicación 66 en donde R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, y R<sup>3</sup> = OH.

69. Un compuesto de fórmula (XLVII) que tiene la estructura siguiente:



(XLVII)

en donde Ar, X y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

70. El compuesto de la reivindicación 69 en donde

X es O;

y

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

71. El compuesto de la reivindicación 69 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,

2-metilnaftalen-1-ilo,

3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,

1-naftilo, 2-naftilo,

quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,

quinol en-8-ilo,

fenilo;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,

metilo,

isopropilo,

2-tiometiletilo,

2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo

y

X y R<sup>2</sup> son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I).

72. El compuesto de la reivindicación 69 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y  
 fenilo;

X es O:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
 metilo,  
 isopropilo,  
 2-tiometiletilo,  
 2-metilpropilo,  
 1-metilpropilo, y  
 fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
 (S)-1-(2-bromo)bencilo,  
 2,4-difluorobencilo,  
 (S)-1-feniletilo,  
 (S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
 (S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
 metilo,  
*n*-propilo,  
 3,3-dimetil butilo,  
 2-metilpropilo,  
 2,2-dimetilpropilo,  
 isopropilo,  
 ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilo,  
 ciclopentilo,  
 ciclohexilo, y  
 tetrahidropiran-4-ilo;

y

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I).

73. El compuesto de la reivindicación 69 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
 2-metilnaftalen-1-ilo,  
 3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
 3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo  
 1-naftilo, 2-naftilo,  
 quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
 quinolin-8-ilo, y  
 fenilo;

X es O;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
 metilo,  
 isopropilo,  
 2-tiometiletilo,  
 2-metilpropilo,

1-metilpropilo, y

fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,

(S)-1-(2-bromo)bencilo,

2,4-difluorobencilo,

(S)-1-feniletilo,

(S)-1-(4-bromofenil)etilo.

(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,

metilo,

*n*-propilo,

3,3-dimetil butilo,

2-metilpropilo,

2,2-dimetilpropilo,

isopropilo,

ciclopropilmetilo,

ciclobutilo,

ciclopentilo,

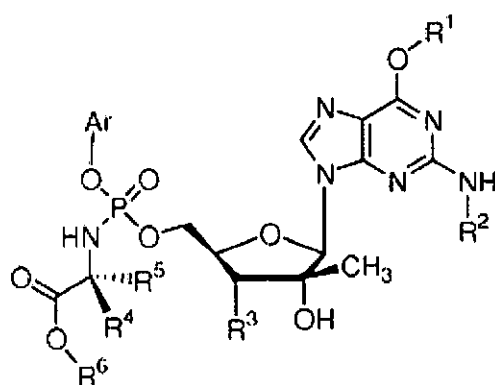
ciclohexilo, y

tetrahidropiran-4-ilo;

y R<sup>2</sup> es como se describe anteriormente para la fórmula (I).

74. El compuesto de la reivindicación 69 en donde R<sup>2</sup> = H

75. Un compuesto de fórmula (XLVIII) que tiene la estructura siguiente:



(XLVIII)

en donde R<sup>2</sup> es distinto de H;

y

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I).

76. El compuesto de la reivindicación 75 en donde

Ar se selecciona de

(S)-2-(3-metoxibut-3-oxo-2-il)naftalen-6-ilo,  
2-metilnaftalen-1-ilo,  
3-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
3,7-di-*tert*-butilnaftalen-1-ilo,  
1-naftilo, 2-naftilo,  
quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo,  
quinolin-8-ilo, y  
fenilo;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es distinto de H;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de

hidrógeno,  
metilo,  
isopropilo,  
2-tiometiletilo,  
2-metilpropilo,  
1-metilpropilo, y  
fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de

bencilo,  
(S)-1-(2-bromo)bencilo,  
2,4-difluorobencilo,  
(S)-1-feniletilo,  
(S)-1-(4-bromofenil)etilo,  
(S)-1-(2-bromofenil)etilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,  
metilo,  
*n*-propilo,  
3,3-dimetil butilo,  
2-metilpropilo,  
2,2-dimetilpropilo,  
isopropilo,  
ciclopropilmetilo,  
ciclobutilo,  
ciclopentilo,  
ciclohexilo, y  
tetrahidropiran-4-ilo;

## RESUMEN

Se proporcionan compuestos de fosforamidato derivados de bases guanina que tienen mejorada potencia terapéutica, y estos compuestos, en particular, tienen mayor potencia con respecto al tratamiento de las infecciones virales, como el virus de la hepatitis C. Asimismo, se proporcionan composiciones farmacéuticas, métodos de preparación de los compuestos, y métodos de uso de los compuestos y composiciones para tratar infecciones virales.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                            |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>TARJETA ARCHIVO TEMATICO</b> |  |
| PATENTE DE INVENCION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | ___ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___                                                              |  |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | (22) Fecha de solicitud:                                                                                                   |  |
| (51) Clasificación Internacional :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                            |  |
| (71) Solicitante (s): Ver Anexo Solicitantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                            |  |
| (72) Inventor (es): Ver Anexo Inventores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                            |  |
| (74) Apoderado: JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                            |  |
| (30) Prioridad: Si                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | (31) 61/143,527      32) 09.01.2009      (33) US                                                                           |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 09.08.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | (87) Publicación internacional:                                                                                            |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | Fecha: 15.07.2010                                                                                                          |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 11.01.2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | No. Publicación: WO/2010/081082                                                                                            |  |
| No. de solicitud: PCT/US2010/020632                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                                                                                                            |  |
| (54) Título: DERIVADOS FOSFORAMIDATO DE COMPUESTOS DE NUCLEÓSIDOS DE GUANOSINA PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                            |  |
| (57) Resumen:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                            |  |
| Se proporcionan compuestos de fosforamidato derivados de bases guanina que tienen mejorada potencia terapéutica, y estos compuestos, en particular, tienen mayor potencia con respecto al tratamiento de las infecciones virales, como el virus de la hepatitis C. Asimismo, se proporcionan composiciones farmacéuticas, métodos de preparación de los compuestos, y métodos de uso de los compuestos y composiciones para tratar infecciones virales. |  |                                                                                                                            |  |

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                           | <b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><input type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente modelo de utilidad <input type="checkbox"/> PCT |  |
| (21) No. De solicitud:                                                                                                                                         | (51) int. Cl:                                                                                                                                                      |  |
| (22) Fecha de solicitud:                                                                                                                                       | (71) Solicitante: (s) Ver Anexo Solicitantes                                                                                                                       |  |
| (30) Prioridad: Si<br><br>(31) No. Prioridad: 61/185,426<br>61/143,527<br>(32) Fecha: 09.06.2009<br>09.01.2009<br>(33) Pais: US                                | (72) Interventor (es): Ver Anexo Inventores<br><br><br><br><br>(74) Apoderado (s): JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ                                                        |  |
| (54) Título <b>DERIVADOS FOSFORAMIDATO DE COMPUESTOS DE NUCLEÓSIDOS DE GUANOSINA PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES</b>                                   |                                                                                                                                                                    |  |
| <i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>                                                                                        |                                                                                                                                                                    |  |
| (85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 09.08.11                                                                                                               |                                                                                                                                                                    |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud<br>PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 11.01.10<br>No. de solicitud PCT: PCT/US2010/020632 | (87) Publicación internacional<br>Fecha: 15.07.10<br>No. Publicación: WO/2010/081082                                                                               |  |

## Resumen

Se proporcionan compuestos de fosforamidato derivados de bases guanina que tienen mejorada potencia terapéutica, y estos compuestos, en particular, tienen mayor potencia con respecto al tratamiento de las infecciones virales, como el virus de la hepatitis C. Asimismo, se proporcionan composiciones farmacéuticas, métodos de preparación de los compuestos, y métodos de uso de los compuestos y composiciones para tratar infecciones virales.

|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                                                         |                                     |                    |                          |                   |                          |
| PATENTE PCT                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | MODELO DE UTILIDAD | <input type="checkbox"/> | DISEÑO INDUSTRIAL | <input type="checkbox"/> |
| SOLICITANTE/S, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES Ver Anexo Solicitantes                                         |                                     |                    |                          |                   |                          |
| DOMICILIO                                                                                                        |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |
| APODERADO JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ                                                                               |                                     |                    |                          |                   |                          |
| TITULO DERIVADOS FOSFORAMIDATO DE COMPUESTOS DE NUCLEÓSIDOS DE GUANOSINA PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     | CLASIFICACION      |                          |                   |                          |
| EXPEDIENTE No.                                                                                                   |                                     | FECHA DE SOLICITUD | ROLLO MICROFILM          |                   |                          |
| CERTIFICADO No.                                                                                                  |                                     | FECHA DE CONCESION | VIGENCIA DESDE HASTA     |                   |                          |
| PRORROGA                                                                                                         |                                     |                    |                          |                   |                          |
| TRASPASO A                                                                                                       |                                     |                    |                          |                   |                          |
| INVENTOR (ES) Ver Anexo Inventores                                                                               |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |
| OTROS                                                                                                            |                                     |                    |                          |                   |                          |
|                                                                                                                  |                                     |                    |                          |                   |                          |

000286

ANEXO - SOLICITANTES

000287

|                                                     |                                                                                                                                        |                               |                               |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <div>2</div> <div>SOLICITANTE</div> <div>(71)</div> | <b>Nombre:</b> 1) UNIVERSITY COLLEGE OF<br>CARDIFF CONSULTANTS LIMITED<br>2) INHIBITEX, INC                                            | <b>IDENTIFICACIÓN</b>         |                               |
|                                                     | <b>Domicilio:</b> 1) P.O. Box 497 30-36 Newport<br>Road Cardiff CF24 0DE (GB)<br>2) 9005 Westside Parkway<br>Alpharetta, GA 30004 (US) | C.C. <input type="checkbox"/> | NIT <input type="checkbox"/>  |
|                                                     | <b>Domicilio:</b> 1) Gran Bretaña 2) Estados Unidos                                                                                    | C.E. <input type="checkbox"/> | OTRO <input type="checkbox"/> |
|                                                     | <b>Lugar de Constitución:</b>                                                                                                          | Número                        |                               |
|                                                     | <b>Teléfono:</b> 6235828 <b>Fax:</b> 6170614<br><b>Teléfono:</b>                                                                       |                               |                               |

ANEXO - INVENTORES

|                                                       |                                       |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <div>4</div> <div>INVENTOR (ES)</div> <div>(72)</div> | <b>Nombre:</b> CHAMBERLAIN, Stanley   |
|                                                       | <b>Dirección:</b>                     |
|                                                       | <b>Nacionalidad o Domicilio</b> US    |
|                                                       | <b>Nombre:</b> HUTCHINS, Jeff         |
|                                                       | <b>Dirección:</b>                     |
|                                                       | <b>Nacionalidad o Domicilio</b> US    |
|                                                       | <b>Nombre:</b> MADELA, Karolina       |
|                                                       | <b>Dirección:</b>                     |
|                                                       | <b>Nacionalidad o Domicilio</b> GB    |
|                                                       | <b>Nombre:</b> MCGUIGAN, Christopher. |
|                                                       | <b>Dirección:</b>                     |
|                                                       | <b>Nacionalidad o Domicilio</b> GB    |
| <b>Nombre:</b> VERNACHIO, John                        |                                       |
| <b>Dirección:</b>                                     |                                       |
| <b>Nacionalidad o Domicilio</b> US                    |                                       |
| <b>Nombre:</b> ALJARAH, Mohamed                       |                                       |
| <b>Dirección:</b>                                     |                                       |
| <b>Nacionalidad o Domicilio</b> GB                    |                                       |
| <b>Nombre:</b> GILLES, Arnaud                         |                                       |
| <b>Dirección:</b>                                     |                                       |
| <b>Nacionalidad o Domicilio</b> GB                    |                                       |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0075997

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 15:35:13

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA

NI 830.029.907

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 414999244 | 08/08/2011 | 2.804.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                    | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|---------------------------------------------|---------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00    | 571.000.00   |
|       |                         |                                             |               | \$571.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100194- -00000-0000  
Fecha: 2011-08-08 16:12:04 Dep. 2020 DIR.NULVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 8 de 2011 - 15:35:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0075999

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 15:35:13

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA

NI 830.029.907

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 414999244 | 08/08/2011 | 2.804.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | Vr. UNIDITARIO                                            | Vr. CONCEPTO |                |
|-------|-------------|-------------|-----------------------------------------------------------|--------------|----------------|
| 66    | 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES | 27.000.00    | 1.782.000.00   |
|       |             |             |                                                           |              | \$1.782.000.00 |

SON: \*\*UN MILL&OACUTE;N SETECIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100194- -00000-0000

Fecha: 2011-08-08 16:12:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-010165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 8 de 2011 - 15:35:14



No. 11-100194- -00000-0000

Fecha: 2011-08-08 16:12:04 Dep. 2020 DIR.NULVASCR  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 289

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE

Act. 411 PRESENTACION Folios: 269

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Descripción de la invención
  - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
  - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
  - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Doctor(a)  
**MÉNDEZ BERMÚDEZ JESÚS MARIA**  
Apoderado(a) y/o Representante de  
**INHIBITEX INC**

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 100194         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2010/020632 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 09/08/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>15087</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor, este debe ser una persona natural. (Art.27-e) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha  
adpa11

**23 SET. 2011**