



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.01.31

(21) Номер заявки

201590955

(22) Дата подачи заявки

2013.11.15

(51) Int. Cl. C07H 1/00 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 1220666.0; 1307314.3

(32) 2012.11.16; 2013.04.23

(33) GB

(43) 2015.08.31

(86) PCT/GB2013/053018

(87) WO 2014/076490 2014.05.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЮНИВЕРСИТИ КОЛЛЕДЖ  
КАРДИФФ КОНСАЛТАНТС  
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

МакГуиган Кристофер, Пертузати  
Фабрицио (GB)

(74) Представитель:

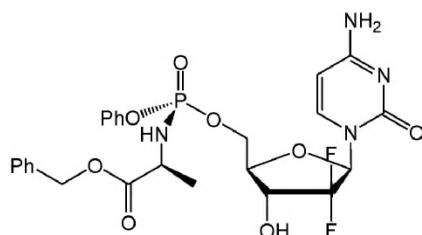
Карпенко О.Ю., Захарова Н.С.,  
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,  
Лыу Т.Н., Угрюмов В.М. (RU)

(56) JONG HYUN CHO ET AL.: "Efficient synthesis of nucleoside aryloxy phosphoramidate prodrugs utilizing benzyloxycarbonyl protection", TETRAHEDRON, vol. 67, no. 30, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 5487-5493, XP055092851, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.046, the whole document

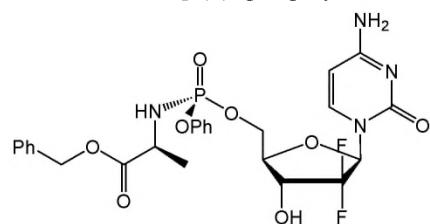
JONG HYUN CHO ET AL.: "Efficient Synthesis of Exo- N-carbamoyl Nucleosides: Application to the Synthesis of Phosphoramidate Prodrugs", ORGANIC LETTERS, vol. 14, no. 10, 18 May 2012 (2012-05-18), pages 2488-2491, XP055092853, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1300777p, the whole document

WO-A1-2011123672

(57) Группа изобретений относится к гемцитабин-[фенилбензокси-L-аланинил]-(R)-фосфату



или гемцитабин-[фенилбензокси-L-аланинил]-(S)-фосфату



а также к фармацевтической композиции на их основе для терапевтического использования.

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, полученным способом, раскрытым в настоящей заявке.

Химический синтез хирального соединения обычно дает рацемическую смесь соединения, в котором R- и S-энантиомеры присутствуют в равных количествах.

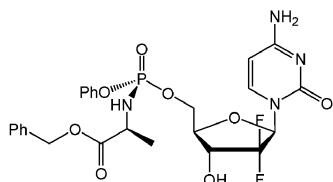
Многие биологически активные системы, однако, включают конкретные энантиомеры или диастереоизомеры хиральных соединений. Такие хиральные биологические системы могут реагировать по-разному с различными энантиомерами или диастереоизомерами фармацевтического хирального соединения.

Введение пациенту рацемической смеси хирального фармацевтического соединения может означать, что только один энантиомер соединения может принимать участие в желаемой терапевтической реакции. Синтез хирального фармацевтического соединения может предусматривать дополнительные и дорогостоящие стадии, выполняемые с рацемической смесью для обогащения готового продукта желаемым энантиомером. Такие стадии предусматривают, например, хиральную хроматографию. В существующих ранее способах расходы, таким образом, неизбежны или вследствие получения рацемической смеси, только часть которой является эффективно фармацевтически активной, или вследствие дополнительных стадий способа, проводимых для удаления, по меньшей мере, некоторой части нежелательного энантиомера из рацемической смеси перед введением соединения пациенту, нуждающемуся в нем.

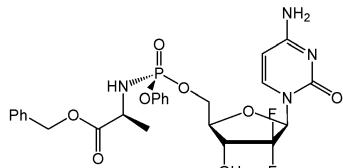
Потребность, таким образом, существует в обеспечении более экономически эффективного способа получения хирального соединения для терапевтического использования, где соединение содержит, по меньшей мере, обогащенную часть желаемого энантиомера.

#### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к гемцитабин-[фенилбензокси-L-аланинил]-(R)-фосфату, который имеет следующую структуру:



Настоящее изобретение также относится к гемцитабин-[фенилбензокси-L-аланинил]-(S)-фосфату, который имеет следующую структуру:



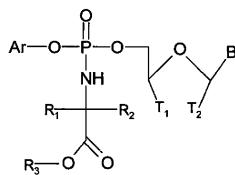
Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей одно из указанных выше соединений или оба этих соединения вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

#### Подробное описание изобретения

В настоящей заявке раскрыт, в частности, способ получения фосфорамидатов нуклеозидов, в которых желаемый энантиомер, учитывая асимметрический хиральный центр атома фосфора P, обеспечивают в увеличенном количестве.

Во всей настоящей заявке следуют R/S-системе номенклатуры энантиомеров. Хиральный центр, относящийся к атому фосфора P, маркируют R<sub>P</sub> или S<sub>P</sub> согласно системе, в которой каждый заместитель на атome P определяется старшинством на основе атомного номера согласно правилам старшинства Кана-Ингольда-Прелога (КИП). Ссылка, касающаяся правил КИП, сделана на "Advanced Organic Chemistry" J. March, опубликованную John Wiley & Sons (2007), и правила ИЮПАК для Nomenclature of Organic Chemistry, Section E, Stereochemistry (1974). Правила КИП определяют наименьшее старшинство для конкретного заместителя на хиральном центре P, имеющего наименьший атомный номер. В случае фосфорамидата этот заместитель представляет собой N. Р-центр затем ориентируется так, что N-заместитель направлен от наблюдателя. Атомы или следующие ближайшие атомы, если есть, к трем атомам O, непосредственно связанным с P, затем рассматриваются согласно правилам КИП. Если атомный номер этих атомов уменьшается по часовой стрелке, энантиомер маркируется как R<sub>P</sub>. Если атомный номер этих атомов уменьшается в направлении против часовой стрелки, энантиомер маркируется как S<sub>P</sub>.

Согласно настоящей заявке обеспечивается способ получения соединения формулы I, причем формула I представляет собой

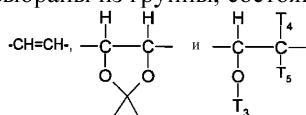


где

Ar выбран из  $C_{6-30}$ арила и  $C_{6-30}$ гетероарила, каждый из которых необязательно замещен;

$R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбраны из H и группы, состоящей из  $C_{1-20}$ алкила,  $C_{2-20}$ алкенила,  $C_{1-20}$ алкокси,  $C_{1-20}$ алкокси $C_{1-20}$ алкила,  $C_{1-20}$ алкокси $C_{6-30}$ арила,  $C_{2-20}$ алкинила,  $C_{3-2}$ циклоалкил $C_{6-30}$ арила,  $C_{6-30}$ арилокси и  $C_{5-20}$ гетероциклица, любой из которых необязательно замещен;

$T_1$  и  $T_2$  соединены вместе и вместе выбраны из группы, состоящей из:

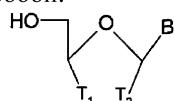


где  $T_3$  выбран из группы, состоящей из H и  $-COOC_{1-6}$ алкила, а  $T_4$  и  $T_5$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH и метила ( $CH_3$ );

и B выбран из группы, состоящей из гетероциклического фрагмента, полученного из пурина, и гетероциклического фрагмента, полученного из пиримидина;

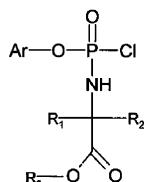
предусматривающей стадии:

(i) растворения соединения формулы II в растворителе, выбранном из группы, состоящей из эфирного растворителя, ацетонитрила и их смесей, и смешивания растворенного соединения формулы II с основанием, причем формула II представляет собой:



где  $T_1$ ,  $T_2$  и B имеют такие же значения, как указанные в отношении формулы I;

(ii) смешивания продукта стадии (i) с соединением формулы III, причем формула III представляет собой



где Ar,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют такие же значения, как указанные в отношении формулы I,

причем стадия (ii) происходит в присутствии катализатора, содержащего соль металла, выбранную из группы, состоящей из солей Cu, Fe, La и Yb.

Предпочтительно эфирный растворитель используют на стадии (i).

Предпочтительно катализатор смешивают с нуклеозидным соединением формулы II перед растворением соединения формулы II в растворителе стадии (i).

Предпочтительно фосфорхлоридат формулы III растворяют в растворителе. Растворитель предпочтительно выбирают из группы, состоящей из эфирного растворителя, ацетонитрила и их смесей. Предпочтительно растворитель представляет собой эфирный растворитель.

Если растворитель используют для растворения фосфорамидата формулы III, он может быть таким же или отличаться от растворителя, используемого для растворения соединения формулы II на стадии (i). Предпочтительно он такой же. Предпочтительно он такой же и представляет собой эфирный растворитель.

Реакцию способа предпочтительно проводят в инертной атмосфере, например аргона или азота.

Реакцию способа предпочтительно проводят в сухой атмосфере.

Реакцию способа предпочтительно проводят при перемешивании.

Способ можно проводить при комнатной температуре. Комнатную температуру определяют в настоящем документе как составляющую от 15 до 25°C.

Реакцию способа можно контролировать при помощи ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Когда реакция способа завершается, желаемое соединение отделяют. Например, растворитель можно испарять под пониженным давлением, а остаток можно очищать колоночной хроматографией.

Если необходимо, дополнительные стадии, такие как хиральная колоночная хроматография, можно проводить с продуктом вышеуказанного способа для увеличения еще больше соотношения  $R_p:S_p$  получаемого фосфорамидатного нуклеозида. Такие дополнительные стадии могут предусматривать стандарт-

ные техники, известные специалистам в данной области, например использование колонки для хиральной ВЭЖХ.

Если соединения имеют два или более хиральных центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереоизомеров, которые, при необходимости, можно разделять обычными техниками, такими как препаративная хроматография.

Любая или все стадии способа, раскрытые в настоящем документе, можно осуществлять в любой комбинации, при необходимости.

Хотя авторы настоящего изобретения не желают ограничиваться какой-либо теорией, считается, что способ включает механизм, в котором соль металла взаимодействует с нуклеозидом формулы II так, что нуклеозид направляется для реакции с фосфорхлоридатом формулы III выбранным диастереоспецифичным образом. В частности, считается, что атом О кольца в сахарном фрагменте нуклеозида формулы II требуется для содействия этому механизму. Также считается, хотя авторы настоящего изобретения не желают ограничиваться какой-либо теорией, что этому механизму содействует присутствие NH-фрагмента, где N представляет собой гетероатом в ароматическом кольцевом фрагменте В, и/или, если В состоит из гетероциклического фрагмента, полученного из пурина, присутствие экзоциклического гетероатома, выбранного из группы, состоящей из N, O, S и Cl, предпочтительно N, непосредственно связанного с положением 2 ароматического кольцевого фрагмента В, например присутствие в положении 2 заместителя, выбранного из NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>алкила, OH, OC<sub>1-6</sub>алкила, SH, SC<sub>1-6</sub>алкила или Cl, и он предпочтительно представляет собой NH<sub>2</sub>.

При использовании способа можно получать смеси R<sub>P</sub>- и S<sub>P</sub>-энантиомеров, в которых соотношение R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> не равно 1.

Предпочтительно смеси фосфорамидированных нуклеозидов можно получать способом, раскрытым в настоящей заявке, где соотношение R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> больше 1, предпочтительно больше 2,5, более предпочтительно больше 5, еще более предпочтительно больше 7,5. В идеале верхний предел, определенный для соотношения R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>, составляет 100:0. На практике верхний предел для соотношения R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>, доступный при использовании вышеуказанного способа, может быть меньше 100:0, но очень практично он может быть до 20:1. При необходимости, дополнительные стадии способа можно предпринимать, например, хиральную колоночную хроматографию, для повышения еще больше соотношения R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> энантиомеров, получаемых настоящим способом, для достижения, при необходимости, соотношения 100:0.

Альтернативно, использование настоящего изобретения может давать смесь фосфорамидированных нуклеозидов, где соотношение R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> меньше 1, предпочтительно меньше 2,5, более предпочтительно меньше 5, еще более предпочтительно меньше 7,5. В идеале нижний предел, определенный для соотношения R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>, составляет 0:100. На практике нижний предел для соотношения R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>, доступный при использовании вышеуказанного способа, может быть более 0:100, но очень практично он может быть не более 1:20. При необходимости, дополнительные стадии способа можно предпринимать, например, хиральную колоночную хроматографию, для повышения еще больше соотношения R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> энантиомеров, получаемых настоящим способом, для достижения, при необходимости, соотношения 0:100.

Способ, раскрытый в настоящей заявке применим к фосфорхлоридатам формулы III. Считается, однако, что способ особенно подходит для использования с фосфорхлоридатами, где один или несколько фрагментов Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> содержат фрагменты, которые относительно велики пространственно. Такие фосфорхлоридаты, как считается, взаимодействуют эффективно с соединениями формулы II, особенно если, как указано выше, В имеет NH-фрагмент в качестве части его ароматической кольцевой системы, или если В, полученный из пуринового фрагмента, имеет в положении 2 экзоциклический гетероатом, такой как заместитель, содержащий NH<sub>2</sub>.

NHC<sub>1-6</sub>алкил, OH, OC<sub>1-6</sub>алкил, SH, SC<sub>1-6</sub>алкил или Cl, предпочтительно NH<sub>2</sub>, непосредственно связанный с его ароматической кольцевой системой. Особенно предпочтительные соединения формулы III для использования в настоящем способе включают такие, где Ar представляет собой нафтил, один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой вторичную или третичную алкильную группу, и/или R<sub>3</sub> представляет собой или третичную алкильную группу, или бензил. Особенно предпочтительными являются соединения формулы III, где в комбинации Ar представляет собой нафтил, один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой третичный алкил, и R<sub>3</sub> представляет собой третичный алкил. Предпочтительно Ar может альтернативно представлять собой фенил, в частности, где один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой вторичную или третичную алкильную группу, в частности третичную алкильную группу, а R<sub>3</sub> представляет собой третичную алкильную группу или представляет собой бензил, в частности третичную алкильную группу. Особенно предпочтительными являются соединения формулы III, где в комбинации Ar представляет собой фенил, один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой третичный алкил, и R<sub>3</sub> представляет собой третичный алкил. Особенно предпочтительные соединения формулы III для использования в настоящем способе включают такие, где Ar представляет собой нафтил, один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой вторичную или третичную алкильную группу, и/или R<sub>3</sub> представляет собой вторичную алкильную группу, третичную алкильную группу или бензил. Особенно предпочтительными являются соединения формулы III, где в комбинации Ar представляет собой нафтил, один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой третичный алкил, и R<sub>3</sub> представляет собой третичный алкил. Предпочтительно Ar может альтернативно представлять собой фенил, особенно если один из R<sub>1</sub> и

$R_2$  представляет собой вторичную или третичную алкильную группу, в частности третичную алкильную группу, а  $R_3$  представляет собой вторичную алкильную группу, третичную алкильную группу или представляет собой бензил, в частности третичную алкильную группу. Особенно предпочтительными являются соединения формулы III, где в комбинации Ar представляет собой фенил, один из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой третичный алкил, и  $R_3$  представляет собой третичный алкил. Альтернативно, предпочтительные соединения формулы III имеют в любой комбинации один из  $R_1$  и  $R_2$  в виде первичного алкила и один из  $R_1$  и  $R_2$  в виде водорода, как в, например, L-аланиниле или D-аланиниле,  $R_3$  в виде вторичной алкильной группы, как в, например, изопропиле, третичной алкильной группы, как в, например, неопентиле, или бензила или Ar в виде нафтила или фенила. Конкретные примеры предпочтительных фосфорхлоридатов формулы III включают:

нафтил(неопентил-L-аланинил)фосфорхлоридат;  
фенил(неопентил-L-аланинил)фосфорхлоридат;  
нафтил(бензил-D-аланинил)фосфорхлоридат;  
нафтил(бензил-L-валинил)фосфорхлоридат;  
фенил(бензил-L-аланинил)фосфорхлоридат;  
нафтил(изопропил-L-аланинил)фосфорхлоридат и  
фенил(изопропил-L-аланинил)фосфорхлоридат.

Фосфорхлоридат предпочтительно используют в способе настоящего изобретения в количестве, которое представляет собой мольный эквивалент количеству используемого нуклеозида формулы II. На практике, при необходимости, количество используемого фосфорхлоридата может находиться в диапазоне от 0,5 до 1,5, более предпочтительно в диапазоне от 0,75 до 1,25 мольного эквивалентного количества используемого нуклеозида формулы II. При необходимости, количество фосфорхлоридата можно использовать в способе настоящего изобретения в количестве, которое до пяти раз больше, предпочтительно до трех раз больше, чем мольное эквивалентное количество нуклеозида формулы II.

Если "эфирный растворитель" используют для растворения фосфорхлоридата, имеется в виду, что органический растворитель, который содержит один или несколько, предпочтительно до и включая три, более предпочтительно до и включая два, -C-O-C фрагмента. Предпочтительно молекулы растворителя имеют максимальное содержание С 12. Предпочтительные примеры таких растворителей включают: ДМЭ, который представляет собой 1,2-диметоксиэтан ( $CH_3-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ ); ТГФ, который представляет собой тетрагидрофуран ( $C_4H_8O$ ); 1,4-диоксан, который представляет собой 1,4-диоксациклогексан ( $C_4H_8O_2$ ); диэтиловый эфир ( $C_2H_5-O-C_2H_5$ ); дифениловый эфир ( $C_6H_5-O-C_6O_5$ ); анизол, который представляет собой метоксибензол ( $C_6H_5-O-CH_3$ ); и диметоксибензол ( $C_6H_4(OCH_3)_2$ ). Один эфирный растворитель можно использовать или смесь эфирных растворителей можно использовать.

Катализатор, который должен быть активным в способе настоящего изобретения, должен представлять собой соль металла. "Оксиды" исключены из определения "соли" при использовании в настоящей заявке.

Особенно предпочтительными солями металлов для использования в качестве катализатора являются соли меди, причем как соли Cu(I), так и Cu(II) пригодны в способе настоящего изобретения, хотя соли Cu(II) предпочтительны. Особенно предпочтительные примеры солей меди, которые можно использовать в способе настоящего изобретения, включают  $Cu(OTf)_2$ ,  $CuCl$ ,  $CuBr$ ,  $CuI$ ,  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  и безводный  $CuSO_4$ . Особенно предпочтительные примеры солей меди, которые можно использовать в способе настоящего изобретения, включают  $Cu(OTf)_2$ ,  $CuCl$ ,  $CuBr$ ,  $CuI$ ,  $Cu(OAc)$ ,  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ , безводный  $CuSO_4$  и  $Cu(OAc)CF_3)_2$ . Особенно предпочтительным является  $Cu(OTf)_2$ . Также особенно предпочтительным является  $Cu(OAc)$ .  $Cu(OAc)$  особенно подходящий, если В представляет собой гетероциклический фрагмент, полученный из пиримидина, как, например, присутствующий в гемцитабине.

Во всей настоящей заявке "OTf" означает анион  $CF_3SO_3^-$ , который представляет собой анион трифторметансульфоновой кислоты, а "OAc" означает анион  $CH_3CO_2^-$ .

Альтернативные катализаторы, которые можно использовать в способе настоящего изобретения, представляют собой соли металлов, где металл имеет степень окисления более единицы и до и включая три. Особенно предпочтительными являются соли металлов OTf, где металл имеет степень окисления больше единицы. Предпочтительные примеры таких солей включают  $Cu(OTf)_2$ ,  $Yb(OTf)_3$ ,  $Fe(OTf)_3$  и  $La(OTf)_3$ , причем  $Cu(OTf)_2$  предпочтительна. Другие предпочтительные соли металлов, подходящие для использования в качестве катализаторов в способе настоящего изобретения, где металл характеризуется степенью окисления больше единицы, включают трис(ацетилацетонато)железо(III) (формула:  $Fe(C_5H_7O_2)_3$ ) и бис(ацетилацетонато)железо(II) (формула:  $Fe(C_5H_7O_2)_2$ ).

Катализатор предпочтительно используют в концентрации в диапазоне от 0,05 до 1,5 мольного эквивалента, более предпочтительно в диапазоне от 0,05 до 1,25 мольного эквивалента, еще более предпочтительно в диапазоне от 0,05 до 0,5 мольного эквивалента, еще более предпочтительно в диапазоне от 0,075 до 0,25 мольного эквивалента, еще более предпочтительно в мольном эквивалентном количестве 0,1 относительно мольного количества фосфорхлоридата формулы III, используемого в способе настоящего изобретения.

Соль металла из катализатора должна содержать один или несколько анионов. Примеры подходя-

ших анионов включают  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\Gamma$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  или  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ . Дополнительный пример подходящего аниона представляет собой анион ацетилацетоната с формулой  $(\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O})^-$ . Металлический компонент соли металла может присутствовать или нескоординированным, как показано в примере выше, или в виде комплекса, где компонент катиона металла скоординирован с одним или несколькими лигандами. Предпочтительно 1, 2, 3 или 4 лиганда могут быть связаны с компонентом катиона металла в комплекс. Компонент катиона металла в комплексе предпочтительно представляет собой компонент катиона меди. Примеры подходящих лигандов включают  $\text{MeCN}$  и  $\text{C}_6\text{H}_6$ . Примеры подходящих комплексов включают  $(\text{Cu}(\text{MeCN})_4)^+$  и  $(\text{CuC}_6\text{H}_6)^+$ . Примеры подходящих солей металлов, которые содержат металлический компонент в виде комплекса, где компонент катиона металла скоординирован с одним или несколькими лигандами, включают  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\cdot\text{CF}_3\text{SO}_3$  и  $\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_6)\cdot\text{CF}_3\text{SO}_3$ .

Предпочтительно металлический компонент катализатора настоящего изобретения нескоординирован, и металлический компонент катализатора не связан с одним или несколькими лигандами. Считается, что металлический компонент катализатора настоящего изобретения более предпочтительно нескоординирован для того, чтобы выступать в качестве катализатора. Хотя авторы настоящего изобретения не желают ограничиваться какой-либо теорией, считается, что металлические компоненты, которые не связаны с лигандами, могут более легко взаимодействовать с атомом О кольца сахарного фрагмента нуклеозида, а также, возможно, NH-фрагментом и/или экзоциклическим гетероатомным фрагментом В, как обсуждалось выше.

Если растворитель, используемый на стадии (i) способа настоящего изобретения для растворения нуклеозида формулы II, представляет собой эфирный растворитель, подразумевается органический растворитель, который содержит один или несколько, до и включая, предпочтительно три, более предпочтительно до и включая два, фрагмента С-О-С. Предпочтительно молекулы эфирного растворителя характеризуются максимальным содержанием С 12. Предпочтительные примеры таких растворителей включают: ДМЭ, который представляет собой 1,2-диметоксиэтан ( $\text{CH}_3\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$ ); ТГФ, который представляет собой тетрагидрофуран ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ); 1,4-диоксан, который представляет собой 1,4-диоксациклогексан ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ); диэтиловый эфир ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ); анизол, который представляет собой метоксибензол ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_3$ ); и диметоксибензол ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{(CH}_3)_2$ ). Один эфирный растворитель можно использовать или смесь эфирных растворителей можно использовать.

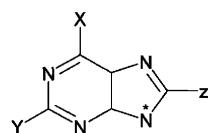
Считается, что основание, используемое на стадии (i) способа настоящего изобретения, следует предпочтительно выбирать из группы, состоящей из  $\text{NR}_4\text{R}_5\text{R}_6$ , где  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  выбраны независимо из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-3}$ -алкила и H, при условии, что по меньшей мере два из  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  независимо представляют собой  $\text{C}_{1-3}$ -алкил. Подходящие примеры таких оснований включают ДИПЭА, который представляет собой N,N-диизопропилэтиламин ( $(\text{u-Pr})_2\text{NEt}$ );  $(\text{u-Pr})_2\text{NH}$ ; и  $\text{N}(\text{Et})_3$ . ДИПЭА и  $(\text{u-Pr})_2\text{NH}$  предпочтительны. ДИПЭА,  $(\text{u-Pr})_2\text{NH}$  и  $\text{N}(\text{Et})_3$  предпочтительны. Альтернативно, основание ДБУ, которое представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$ ), можно использовать.

Основание, используемое в способе настоящего изобретения, предпочтительно находится в количестве от 1 до 2 мольных эквивалентов, более предпочтительно в количестве от 1,25 до 1,75 мольных эквивалентов, по сравнению с количеством используемого фосфорхлоридата. Наиболее предпочтительно основание используют в количестве 1,5 мольных эквивалента от количества используемого фосфорхлоридата.

В отношении  $\text{T}_1$  и  $\text{T}_2$  в формулах I и II  $\text{T}_1$  и  $\text{T}_2$  предпочтительно содержат  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$ , как указано выше, и более предпочтительно содержат  $\text{T}_4$ , такой же как  $\text{T}_5$ , например,  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_6$  могут оба представлять собой F или H или, альтернативно, более предпочтительно,  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$  неодинаковы, например,  $\text{T}_4$  представляет собой  $\text{CH}_3$  или H, а  $\text{T}_5$  представляет собой OH или F, причем особенно предпочтительные примеры  $\text{T}_4$  как  $\text{CH}_3$  в комбинации с  $\text{T}_5$  как OH,  $\text{T}_4$  как H в комбинации с  $\text{T}_5$  как F, и  $\text{T}_4$  как H в комбинации с  $\text{T}_5$  как OH. Предпочтительно, если есть, только один из  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$  представляет собой OH. Предпочтительно  $\text{T}_3$  представляет собой H или  $\text{CO}_2\text{tBu}$ , в частности в комбинации с любой из непосредственно предшествующих комбинаций, раскрытых для  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$ . Особенно предпочтительные комбинации  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$  включают  $\text{T}_3$  как H,  $\text{T}_4$  как  $\text{CH}_3$  и  $\text{T}_5$  как OH;  $\text{T}_3$  как H,  $\text{T}_4$  как H и  $\text{T}_5$  как H;  $\text{T}_3$  как H,  $\text{T}_4$  как H и  $\text{T}_5$  как F;  $\text{T}_3$  как H,  $\text{T}_4$  как H и  $\text{T}_5$  как OH;  $\text{T}_3$  как H,  $\text{T}_4$  как OH и  $\text{T}_5$  как H; и  $\text{T}_3$  как  $\text{CO}_2\text{tBu}$ ,  $\text{T}_4$  как F и  $\text{T}_5$  как F. Предпочтительно вместе  $\text{T}_3$  не является H, каждый из  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$  не является F, и B не является 4-амино-пиримидин-2(1H)-оном, где атом N1 полученного из пиримидина фрагмента связан непосредственно с атомом C1 сахарного фрагмента. Предпочтительно вместе  $\text{T}_3$  не является H, каждый из  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_5$  не является F, и B не является 4-аминопиримидин-2(1H)-оном, где атом N1 полученного из пиримидина фрагмента связан непосредственно с атомом C1 сахарного фрагмента в комбинации с катализатором, который является  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  или любым из  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  и  $\text{La}(\text{OTf})_3$ .

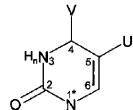
Способ настоящего изобретения можно использовать для получения соединения формулы I, где B получен из пуринового фрагмента или пиримидинового фрагмента.

Если B получен из пуринового фрагмента, предпочтительно B нуклеозидного фрагмента соединения формулы II является следующим, где атом N, отмеченный \*, присоединен непосредственно к атому C1 сахарного фрагмента:



где каждый из X и Z независимо выбран из H, OH, F, Cl, Br, I, OC<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила и NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, где каждый из R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила; и Y независимо выбран из H, OH, OC<sub>1-6</sub>алкила, SH, SC<sub>1-6</sub>алкила, F, Cl, Br, I, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-8</sub>алкинила, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где каждый из R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила. Более предпочтительно в комбинации X выбран из OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(циклический C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), H, OH, F, Cl; Y выбран из H, NH<sub>2</sub>, OH, F, Cl и C<sub>2-8</sub>алкинила; и Z представляет собой H. Предпочтительные соединения формулы II включают такие, где В получен из пурина и X представляет собой OCH<sub>3</sub>, Y представляет собой NH<sub>2</sub>, и Z представляет собой H; X представляет собой NH<sub>2</sub>, Y представляет собой H и Z представляет собой H; X представляет собой NH(циклический C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), Y представляет собой NH<sub>2</sub> и Z представляет собой H; X представляет собой Cl, Y представляет собой NH<sub>2</sub>, и Z представляет собой H; X представляет собой Cl, Y представляет собой NH<sub>2</sub>, и Z представляет собой H; X представляет собой NH<sub>2</sub>, Y представляет собой F, и Z представляет собой H; и X представляет собой NH<sub>2</sub>, Y представляет собой C<sub>2-8</sub>алкинил, предпочтительно C<sub>2-6</sub>алкинил, и Z представляет собой H. Если Y представляет собой C<sub>2-8</sub>алкинил, предпочтительно Y представляет собой линейный C<sub>2-6</sub>алкинил, и предпочтительно Y содержит одну тройную связь C≡C в альфа-положении.

Если В получен из пиримидинового фрагмента, предпочтительно В нуклеозидного фрагмента соединения формулы II является следующим, где атом N, отмеченный \*, соединяется непосредственно с атомом C1 сахарного фрагмента:



где U выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, F, Cl, Br и I; и n равняется 0 или 1, причем когда n равно 0, V представляет собой -NH<sub>2</sub>, и двойная связь существует между положением 3 и положением 4, и когда n равно 1, V представляет собой =O.

Предпочтительные соединения формулы II включают такие, где В получен из пиримидина, и имеют комбинацию: U как H и V как NH<sub>2</sub>; U как F и V как =O; и U как CH<sub>3</sub> и V как =O.

Соединения формулы II, особенно подходящие для использования в способе настоящего изобретения, могут включать соединения, которые имеют предпочтительные соответствующие варианты для В, полученного из пуринового фрагмента или из пиримидинового фрагмента, как указано выше, в комбинации с любым из предпочтительных вариантов для T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub>, как указано выше.

Конкретные примеры соединений формулы II, подходящих для использования в способе настоящего изобретения, включают, где общее название дано сначала, а затем в скобках следует название по ИЮПАК, следующие нуклеозиды:

2'СМебОМеG (2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилоксолан-3,4-диол);  
 неларабин (2R,3S,4R,5R-2-(2-амино-6-метокси-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)оксолан-3,4-диол);  
 2',3'иPrA (2',3'-изопропилиденаденозин);  
 гемцитабин (4-амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор- $\beta$ -D-эритропентофуранозил)пиrimидин-2(1Н)-он);  
 3'-бос-гемцитабин (4-амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-3'-трет-бутоксикарбонил- $\beta$ -D-эритро-пентофуранозил)пиrimидин-2(1Н)-он);  
 FUDR (5-фтор-1-[4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1Н-пиrimидин-2,4-дион);  
 d4T (1-((2R,5S)-5-(гидроксиметил)-2,5-дигидрофуран-2-ил)-5-метилпиrimидин-2,4(1Н,3Н)-дион);  
 кладрибин (5-(6-амино-2-хлорпурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол);  
 изокладрибин (2-амино-6-хлор-2'-дезоксигуанозин);  
 флударабин ([(2R,3R,4S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метоксифосфоновая кислота);  
 клофарабин (5-(6-амино-2-хлорпурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол);  
 фтордезоксиуридин (2'-фтор-2'-дезоксиуридин);  
 цитарабин (4-амино-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиrimидин-2-он);  
 цитидин (4-амино-1-[3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]пиrimидин-2-он) и  
 2'-дезокси-2'-фтор-2'-С-метилцитидин-(4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)пиrimидин-2(1Н)-он).

Предпочтительно R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> выбирают так, что они соответствуют боковым цепям природной аминокислоты.

Предпочтительно один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой Me, и один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой H так, что атом C, несущий R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, характеризуется хиральностью L как в природном аланине.

Предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой алкил, более предпочтительно R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из метила, этила, 2-пропила, 2-бутила, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> и бензила, еще более предпочтительно R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из метила (-CH<sub>3</sub>) и бензила (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Под "C<sub>6-30</sub>гетероарилом" для Ar подразумевается шести-тридцатичленная ароматическая кольцевая система, которая может содержать один или несколько гетероатомов в кольцевой системе, как дополнительно определено ниже.

Предпочтительные Ar элементы включают фенил, пиридин, нафтил и хинолин, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным. Особенно предпочтительным в качестве Ar является нафтил, в частности незамещенный нафтил. Пиридин представляет собой -C<sub>5</sub>NH<sub>4</sub>.

Каждый из Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> может быть замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или более заместителями, независимо выбранными из группы, содержащей электронодонорные и электроноакцепторные фрагменты.

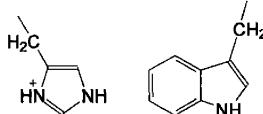
Заместители на Ar могут быть расположены в орто-, мета-, пара-положении или иначе на ароматических группах. Заместители на Ar предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из гидрокси, ацила, ацилокси, нитро, амино, карбоксила, C<sub>1-6</sub>сложных эфиров, C<sub>1-6</sub>альдегида, циано, C<sub>1-6</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>диалкиламино, тиола, хлора, брома, фтора, йода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>5-7</sub>циклоалкила, C<sub>5-11</sub>циклоалкил-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>5-7</sub>циклоалкенила, C<sub>5-7</sub>циклоалкинила, C<sub>5-11</sub>арилC<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилC<sub>5-11</sub>арила, C<sub>5-11</sub>арила, C<sub>1-6</sub>фторалкила, C<sub>2-6</sub>фторалкенила, SO<sub>3</sub>H, SH и SR', где R' независимо выбран из такой же группы, как указано в настоящем документе для R<sub>1</sub>. Каждый заместитель может быть замещен любым другим заместителем. Предпочтительные заместители на Ar представляют собой F, Cl, CF<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub>. Если Ar представляет собой фенил, предпочтительное положение для одного заместителя, который представляет собой предпочтительно F, Cl, CF<sub>3</sub> или NO<sub>2</sub>, является пара-положение.

Заместители на R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из гидрокси, ацила, ацилокси, нитро, амино, амида, карбокси, C<sub>1-6</sub>сложных эфиров, C<sub>1-6</sub>альдегида, циано, C<sub>1-6</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>диал-

киламино, тиола, хлора, брома, фтора, йода, C<sub>5-7</sub>циклоалкила, C<sub>5-7</sub>циклоалкенила, C<sub>5-7</sub>циклоалкинила, C<sub>5-11</sub>-арила, C<sub>5-11</sub>арилC<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>5-20</sub>гетероциклила, SO<sub>3</sub>H, SH и SR', где R' независимо выбран из такой же группы, как указано в настоящем документе для R<sub>1</sub>. Каждый заместитель может быть замещен любым другим заместителем.

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>2-10</sub>алкенила, C<sub>2-10</sub>алкоксиC<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкоксиC<sub>6-10</sub>арила, C<sub>2-10</sub>алкинила, C<sub>3-20</sub>циклоалкила, C<sub>3-20</sub>циклоалкенила, C<sub>4-20</sub>циклоалкинила и C<sub>5-10</sub>гетероциклила.

R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> предпочтительно представляют собой боковую цепь природной аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, лизина, аргинина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагинов, глутамина, цистеина и метионина. В частности, R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> предпочтительно выбраны из группы, состоящей из H, CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>Ph-OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)(OH), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)O-, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>



Предпочтительно стереохимия на асимметричном центре -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> соответствует L-аминокислоте. Стереохимия на асимметричном центре -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> может, однако, соответствовать D-аминокислоте. Альтернативно, смеси соединений можно использовать, имеющие асимметричные центры, соответствующие L- и D-аминокислотам.

Настоящее изобретение, однако, не ограничено соединениями, имеющими фрагмент, соответствующий существующей в природе аминокислоте. Настоящее изобретение в частности включает соединения, имеющие фрагмент, который соответствует несуществующей в природе аминокислоте, такой как, например, такая, где R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=алкил или, где вместе с C атомом к которому они прикреплены, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> обеспечивают циклический фрагмент. Предпочтительно относительно соединения формулы I фрагмент R<sub>3</sub>OCOCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH- соответствует или получен из несуществующей в природе аминокислоты.

R<sub>3</sub> предпочтительно выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>2-10</sub>алкенила, C<sub>1-10</sub>алкокси, C<sub>1-10</sub>алкоксиC<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкоксиC<sub>6-10</sub>арила, C<sub>2-10</sub>алкинила, C<sub>3-20</sub>циклоалкила, C<sub>3-20</sub>циклоалкенила, C<sub>4-20</sub>циклоалкинила и C<sub>5-20</sub>гетероциклила.

R<sub>3</sub> более предпочтительно выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>3-20</sub>циклоалкила и бензила.

Все возможные комбинации для предпочтительных вариантов для каждого из Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> и В раскрыты в настоящем документе, как и все такие комбинации вместе со всеми предпочтительными вариантами, указанными в настоящем документе для стадий способа для выполнения способа настоящего изобретения.

При использовании в настоящем документе выражение "алкил" относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному одновалентному циклическому или ациклическому углеводородному радикалу, имеющему число атомов углерода, как указано (или где не указано, ациклическая алкильная группа предпочтительно имеет 1-20, более предпочтительно 1-6, более предпочтительно 1-4 атома углерода, и циклическая алкильная группа предпочтительно имеет 3-20, предпочтительно 3-10, более предпочтительно 3-7 атомов углерода), необязательно замещенному одним, двумя, тремя или более заместителями, независимо выбранными из группы, указанной выше относительно заместителей, которые могут находиться на R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>. В качестве неограничивающих примеров подходящие алкильные группы включают метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, октил, nonил и додецил. Особенно предпочтительными являются третичные алкильные радикалы, включая трет-бутил и -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

При использовании в настоящем документе выражение "алкенил" относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному одновалентному ациклическому или циклическому углеводородному радикалу, имеющему одну или несколько двойных связей C=C и имеющему число атомов углерода, как указано (или где не указано, ациклическая алкенильная группа предпочтительно имеет 2-20, более предпочтительно 2-6, более предпочтительно 2-4 атомов углерода, и циклическая алкенильная группа предпочтительно имеет 4-20, более предпочтительно 4-6 атомов углерода), необязательно замещенному одним, двумя, тремя или более заместителями, независимо выбранными из группы, указанной выше относительно заместителей, которые могут находиться на R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>. В качестве неограничивающих примеров, подходящие алкенильные группы включают винил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

При использовании в настоящем документе выражение "алкинил" относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному одновалентному ациклическому или циклическому углеводородному радикалу, имеющему одну или несколько тройных связей C≡C и имеющему число атомов углерода, как указано (или где не указано, ациклическая алкинильная группа предпочтительно имеет 2-20, более

предпочтительно 2-6, более предпочтительно 2-4 атомов углерода, и циклическая алкинильная группа предпочтительно имеет 7-20, более предпочтительно 8-20 атомов углерода), необязательно замещенному одним, двумя, тремя или более заместителями, независимо выбранными из группы, указанной выше относительно заместителей, которые могут находиться на  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ .

При использовании в настоящем документе выражение "алкокси" относится к группе алкил-О-, где алкил является таким, как определено в настоящем документе, и где алкильный фрагмент может необязательно быть замещен одним, двумя, тремя или более заместителями, как указано выше для алкила. В качестве неограничивающих примеров подходящие алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

При использовании в настоящем документе выражение "арилокси" относится к группе арил-О-, где арил является таким, как определено в настоящем документе, и где арильный фрагмент может необязательно быть замещен одним, двумя, тремя или более заместителями, как указано выше относительно группы Ar.

При использовании в настоящем документе выражение "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей алкоксизаместитель. Связь происходит через алкильную группу. Алкильный фрагмент и алкоксифрагмент являются такими, как определено в настоящем документе относительно определений алкила и алкокси соответственно. Алкокси- и алкильный фрагменты могут каждый быть замещен одним, двумя, тремя или более заместителями, как указано выше относительно определения алкила.

При использовании в настоящем документе выражение "алкоксиарил" относится к арильной группе имеющей алкоксизаместитель. Связывание происходит через арильную группу. Алкоксифрагмент и арильный фрагмент являются такими, как определено в настоящем документе относительно определений алкокси и арила соответственно. Алкокси- и арильный фрагменты могут каждый быть замещен одним, двумя, тремя или более заместителями, как определено в настоящем документе относительно определений алкокси и арила соответственно.

При использовании в настоящем документе выражение "циклоалкиларил" относится к арильной группе, имеющей циклический алкильный заместитель. Связывание происходит через арильную группу. Циклоалкильный фрагмент и арильный фрагмент являются такими, как определено в настоящем документе относительно определений циклоалкила и арила соответственно. Циклоалкильный фрагмент и арильный фрагмент могут каждый быть необязательно замещенным одним, двумя, тремя или более заместителями, как указано в настоящем документе относительно определений алкила и арила соответственно.

При использовании в настоящем документе выражение "арил" относится к одновалентному ненасыщенному ароматическому карбоциклическому радикалу, имеющему одно, два, три, четыре, пять или шесть колец, предпочтительно одно, два или три кольца, которые могут быть сконденсированными или бициклическими. Арильная группа может быть необязательно замещена одним, двумя, тремя или более заместителями, как указано выше относительно необязательных заместителей, которые могут находиться на группе Ar. Предпочтительные арильные группы представляют собой: ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 6 атомов углерода; ароматическую бициклическую или сконденсированную кольцевую систему, содержащую 7, 8, 9 или 10 атомов углерода; или ароматическую трициклическую кольцевую систему, содержащую 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают фенил и нафтил. Предпочтительные замещающие группы независимо выбирают из гидрокси, ацила, ацилокси, нитро, амино, карбоксила, циано,  $C_{1-6}$ алкиламино,  $C_{1-6}$ диалкиламино, тиола, хлора, брома, фтора, йода,  $SO_3H$ , SH, SR', где R' независимо выбран из таких же групп как  $R_1$ .

При использовании в настоящем документе выражение " $C_{6-30}$ гетероарил" относится к одновалентному ненасыщенному ароматическому гетероциклическому 6-30-членному радикалу, имеющему одно, два, три, четыре, пять или шесть ароматических колец, предпочтительно одно, два или три ароматических кольца, которые могут быть сконденсированными или бициклическими, и имеющему содержащиеся в ароматическом кольце по меньшей мере один и до шести, предпочтительно до трех, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Доступные атомы углерода и/или гетероатомы в гетероарильной кольцевой системе могут быть замещенными на кольце одним или несколькими заместителями, как указано выше относительно заместителей, которые могут находиться на группе Ar. Предпочтительные гетероарильные группы представляют собой ароматическую моноциклическую кольцевую систему, содержащую шесть членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, O или S, и которая необязательно содержит один, два или три дополнительных атома N; ароматическое моноциклическое кольцо, имеющее шесть членов, из которых один, два или три члена представляют собой атом N; ароматическое бициклическое или сконденсированное кольцо, имеющее девять членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, O или S, и которая необязательно содержит один, два или три дополнительных атома N; или ароматическое бициклическое кольцо, имеющее десять членов, из которых один, два или три члена представляют собой атом N. Примеры включают, помимо прочего, пиридин и хинолин.

При использовании в настоящем документе выражение "гетероциклик" относится к насыщенной

или частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системе, имеющей одно, два, три, четыре, пять или шесть колец, предпочтительно одно, два или три кольца, которые могут быть сконденсированными или бициклическими, и имеющей содержащиеся в кольце или кольцах по меньшей мере один и до шести, предпочтительно до трех, членов, выбранных независимо из группы, состоящей из N, O и S. Приватка "C<sub>5-20</sub>" или "C<sub>5-10</sub>", используемая перед гетероциклилом, означает, соответственно, пяти-двадцати или пяти-десятичленную кольцевую систему, по меньшей мере один из членов которой выбран из группы, состоящей из N, O и S. Предпочтительные гетероциклические системы представляют собой: моноциклическую кольцевую систему, имеющую пять членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, O или S, и которая необязательно содержит один дополнительный атом O или один, два или три дополнительных атома N; моноциклическое кольцо, имеющее шесть членов, из которых один, два или три члена представляют собой атом N; бициклическую кольцевую систему, имеющую девять членов, из которых по меньшей мере один член представляет собой атом N, O или S, и которая необязательно содержит один, два или три дополнительных атома N;

или бициклическую кольцевую систему, имеющую десять членов, из которых один, два или три члена представляют собой атом N. Примеры включают, помимо прочего, пирролинил, пирролидинил, 1,3-диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил.

Доступные атомы углерода и/или гетероатомы "гетероциклических" кольцевых систем, описанных выше, могут быть замещенными на кольце одним или несколькими гетероатомами. Где кольцо(a) замещено одним или несколькими гетероатомами, гетероатомные заместители выбирают из кислорода, азота, серы и галогена (F, Cl, Br и I). Где кольцо(a) замещено одним или несколькими гетероатомами, предпочтительно существует 1, 2, 3 или 4 гетероатомных заместителя, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и/или галогена. Предпочтительные группы-заместители независимо выбирают из гидрокси, ацила, ацилокси, нитро, амино, карбоксила, циано, C<sub>1-6</sub>алкиламино, C<sub>1-6</sub>диалкиламино, тиола, хлора, брома, фтора, йода, SO<sub>3</sub>H, SH и SR', где R' независимо выбран из такой же группы как R<sub>1</sub>.

Соединения, полученные способом настоящего изобретения, могут быть пригодны в терапевтическом лечении людей и животных, предпочтительно людей, в лечении рака, включая лечение массивных опухолей, таких как рак груди, толстой кишки или простаты, и лечении лейкемии, которая представляет собой злокачественное заболевание крови, и в качестве противовирусных средств относительно, например, ВИЧ, вируса гепатита В, вируса гепатита С и ЦМВ. Конкретный пример соединения, которое можно эффективно получить способом настоящего изобретения, является 2-амино-6-метокси-9-(2'-С-метил-β-D-рибофуранозил)пурин 5'-O-[α-нафтил-(2,2-диметилпропокси-L-ананиил)]фосфат, который пригоден для лечения вируса гепатита С.

Дополнительные конкретные примеры соединений формулы I, которые можно предпочтительно получить способом настоящего изобретения, включают фосфорамидированные нуклеозиды, полученные из соединений формулы III, которые представляют собой любые из конкретных примеров предпочтительных фосфорхлоридатов, перечисленных выше, в комбинации с соединениями формулы II, которые представляют собой любые из конкретных примеров предпочтительных нуклеозидов, перечисленных выше. В частности, примеры таких соединений представляют собой фосфорамидированные нуклеозиды, соответствующие продуктам примеров 1-4, 6, 7, 10-14, 16-21, 23, 26-27, 29-37, 39-42 и 44-46 ниже или в соответствующих соотношениях R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub>, показанных в примерах ниже, или в соотношениях R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub>, полученных вариантах показанных в качестве примера способов, которые соответствуют способу настоящего изобретения. Дополнительный конкретный пример таких соединений представляет собой изопропил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксопиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофuran-2-ил]метоксиfenоксифосфорил]амино]пропанат.

Соединение, полученное способом настоящего изобретения, или фармацевтически пригодная соль, или сложный эфир, или сольват указанного соединения можно использовать для получения фармацевтических композиций путем объединения соединения, или его соли, или сложного эфира, или сольвата с одним или несколькими фармацевтически пригодными вспомогательными средствами, разбавителями или носителями.

Для использования в медицине соли соединений настоящего изобретения относятся к нетоксичным "фармацевтически пригодным солям". Одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов фармацевтически пригодные формы солей (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66 (1)) включают фармацевтически пригодные кислые/анионные или основные/катионные соли.

Фармацевтически пригодные кислые/анионные соли включают помимо прочего ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдэтат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдэтат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, наплизилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат,

сульфат, тантал, тартрат, теоклат, тозилат и триэтиодид.

Фармацевтически пригодные основные/катионные соли включают помимо прочего алюминий, бензатин, кальций, хлорпрокайн, холин, диэтаноламин, этилендиамин, литий, магний, калий, прокайн, натрий и цинк.

Фармацевтически пригодные сложноэфирные производные, в которых одна или несколько свободных гидроксигрупп этерифицированы в виде фармацевтически пригодного сложного эфира, представляют собой, в частности, сложные эфиры пролекарств, которые можно превращать сольволизом в физиологических условиях в соединения настоящего изобретения, имеющие свободные гидроксигруппы.

Фармацевтические композиции, включающие соединения, полученные настоящим способом, или их соли, сложные эфиры или сольваты, можно составлять обычным образом, используя один или несколько физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные средства и вещества, которые облегчают обработку активных соединений в препаратах, которые можно использовать фармацевтически. Эти фармацевтические композиции можно производить таким образом, который сам по себе известен, например, посредством обычных способов перемешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, улавливания или лиофилизации. Точный состав зависит от выбранного пути введения.

Соединение с формулой I или фармацевтическую композицию, содержащую соединение с формулой I, согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту, который может быть человеком или животным, любыми подходящими средствами. Такие медикаменты можно вводить пероральными или парентеральными путями, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, подкожное, трансдермальное, через дыхательные пути (аэрозоль), ректальное, вагинальное и местное (включая букальное и подъязычное) введение.

Для перорального введения фармацевтические композиции будут обычно обеспечены в виде таблеток или капсул, в виде порошка или гранул, или в виде водного раствора или супензии.

Таблетки для перорального использования могут включать активный ингредиент, смешанный с фармацевтически пригодными вспомогательными средствами, такими как инертные разбавители, разделяющие средства, связывающие средства, смазывающие средства, подслащающие средства, ароматизирующие средства, окрашивающие средства и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция и лактозу, тогда как кукурузный крахмал и альгиновая кислота представляют собой подходящие разделяющие средства. Связывающие средства могут включать крахмал и желатин, тогда как смазывающие средства, если есть, будут обычно представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости, таблетки можно покрывать материалом, таким как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат, для задержки абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Капсулы для перорального использования включают твердые желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с твердым разбавителем, и мягкие желатиновые капсулы, где активный ингредиент смешан с водой ли маслом, таким как арахисовое масло, жидккий парафин или оливковое масло.

Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, какао-масло или салицилат.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или разбрзгиваемых составов, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как подходящие.

Для внутримышечного, внутрибрюшинного, подкожного и внутривенного использования соединения настоящего изобретения будут обычно обеспечивать в стерильных водных растворах или супензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотоничный хлорид натрия. Водные супензии согласно настоящему изобретению могут включать супендирующие средства, такие как производные целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон и трагакантовая камедь, и смачивающие средства, такие как лецитин. Подходящие консерванты для водных супензий включают этил и н-пропил  $\pi$ -гидроксибензоат.

Соединения настоящего изобретения могут также быть представлены в виде липосомных составов.

В общем, подходящая доза будет находиться в диапазоне от 0,1 до 300 мг на килограмм веса тела реципиента в день. Предпочтительная минимальная доза составляет 0,5 мг на килограмм веса тела реципиента в день, более предпочтительная минимальная доза составляет 1 мг на килограмм веса тела реципиента в день. Подходящая доза находится предпочтительно в диапазоне от 1 до 50 мг на килограмм веса тела реципиента в день и более предпочтительно в диапазоне от 1 до 10 мг на килограмм веса тела в день. Желаемая доза предпочтительно представлена как две, три, четыре, пять или шесть или более поддоз, вводимых с соответствующими интервалами в течение дня. Эти поддозы можно вводить в стандартной лекарственной форме, например, содержащей от 10 до 1500 мг, предпочтительно от 20 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 50 до 700 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму.

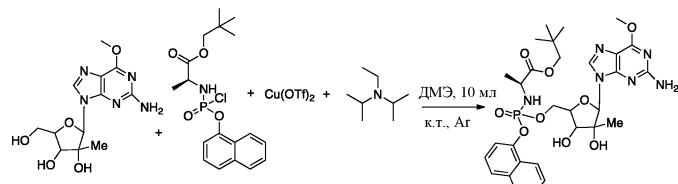
Настоящее изобретение будет теперь описано в качестве примера только со ссылкой на следующие примеры и следующие фигуры, на которых:

- на фиг. 1 показан спектр ВЭЖХ продукта примера 1;  
на фиг. 2 показан спектр ВЭЖХ продукта примера 42;  
на фиг. 3 показана схема реакции и спектр ВЭЖХ продукта примера 43;  
на фиг. 4 показана схема реакции и спектр ВЭЖХ продукта примера 44;  
на фиг. 5 показана схема реакции и спектр ВЭЖХ продукта примера 45;  
на фиг. 6 показана схема реакции и спектр ВЭЖХ продукта примера 46;  
на фиг. 7 показан спектр ВЭЖХ продукта примера 47 и  
на фиг. 8 показан спектр ВЭЖХ продукта примера 48.

Следующий пример показывает экспериментальную процедуру, которую использовали в каждом из примеров, для которых данные указаны ниже.

### Экспериментальная процедура

#### Пример.



В сухую круглодонную колбу помещали магнитную мешалку, 2'-C-метил-6-O-метилгуанозин (2'CMe<sub>6</sub>OMeG) (106,0 мг, 0,34 ммоль) и каталитическое количество трифторметансульфоната меди (II) (12,32 мг, 0,34 ммоль, 0,1 экв.). Колбу закрывали резиновой мембраной и продували сухим аргоном. Безводный 1,2-диметоксигетан (ДМЭ, 10 мл) добавляли шприцом и полученный светло-синий раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 мин. В отдельном сосуде получали раствор нафтил(онеопентил-L-аланинил)fosфорхлоридата (131 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в 2-3 мл безводного ТГФ. В раствор нуклеозида затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (ДИПЭА) (62,3 мг, 0,48 ммоль, 84,0 мкл, 1,5 экв.) с последующим добавлением по каплям раствора фосфорхлоридата, ранее приготовленного. При добавлении основания раствор переходил из светло-синего в темно-зеленый и возникал белый осадок. Добавление раствора фосфорхлоридата вызывало исчезновение осадка, и цвет раствора переходил в темно-синий. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию контролировали при помощи ВЭЖХ согласно следующему протоколу:

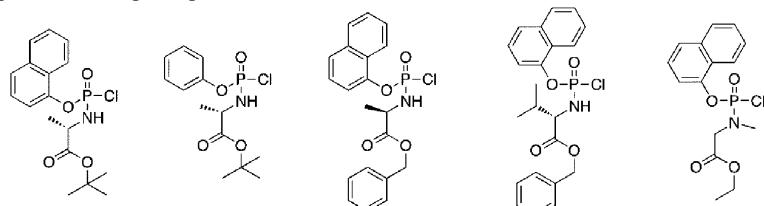
0,1-0,2 мл аликовоту раствора отбирали из колбы под аргоном посредством шприца и разбавляли метанолом качества для ВЭЖХ, отфильтровывали и дополнительно разбавляли смесью ацетонитрила/воды 10:90. Полученный раствор затем вводили в ВЭЖХ и анализировали (C-18 колонка с обращенной фазой, элюирование при помощи H<sub>2</sub>O/MeCN от 90/10 до 0/100 за 30 мин, поток = 1 мл/мин,  $\lambda$  = 254 нм и  $\lambda$  = 280 нм). 38% выход и диастереоизомерное соотношение S<sub>p</sub> к R<sub>p</sub> 1:8 устанавливали путем объединения пиков продукта и исходного материала.

Когда реакция завершалась, растворитель испаряли под пониженным давлением, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с градиентным элюированием ДХМ:MeOH от 98:2 до 94:6. Остаток из колонки поглощали дихлорметаном и промывали при помощи 0,5М HCl (3×10 мл). Органический слой отделяли, сушими над сульфатом натрия, отфильтровывали и испаряли для получения названного соединения в виде белого твердого вещества (выделенный продукт: 40 мг, 20%). Полученное соотношение изомеров составляло 1:5 в пользу изомера R<sub>p</sub>, как оценивается из ВЭЖХ чистого соединения, как показано на фиг. 1.

Процедура, отмеченная выше, сопровождалась следующими примерами.

#### Примеры 1-5.

Вышеуказанная процедура сопровождалась использованием 2'CMe<sub>6</sub>OMeG, как указано выше, в качестве нуклеозида и каждого из фосфорхлоридатов, чьи структуры указаны сразу ниже, расположенные в порядке от примера 1 до примера 5, и следующих экспериментальных условий: нуклеозид 100 мг, фосфорхлоридат 1 экв., Cu(OTf)<sub>2</sub> 0,1 экв., ДИПЭА 1,5 экв., ДМЭ 10 мл, комнатная температура, 12-18 ч. Пример 5 является справочным примером.



Результаты способов получения в отношении соотношения R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> выделенных энантиомеров и достигнутый выход по ВЭЖХ даны в табл. 1 ниже. "2'CMeG" в табл. 1 означает "2'CMe<sub>6</sub>OMeG", как указано выше.

Таблица 1. Варианты фосфорхлоридата

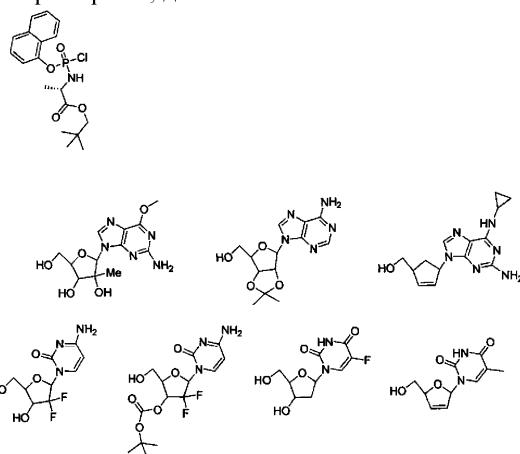
Пример	Нуклеозид	Фосфорхлоридат	Соотношение	Выход
1	2'CMeG	L-Ala неопентил, нафтил	1:8	38%
2	2'CMeG	L-Ala неопентил, фенил	1:3	32%
3	2'CMeG	D-Ala бензил, нафтил	1:1,1	8%

4	2'CMeG	L-Val бензил, нафтил	1:7,5	41%
5	2'CMeG	Саркозин этил, нафтил	-	следы

## Примеры 6-12.

Следуя экспериментальной процедуре, указанной выше, один эквивалент нафтил-(онеопентил-L-аланинил)фосфорхлоридата реагировал с рядом нуклеозидов при следующих условиях: нуклеозид 100 мг, фосфорхлоридат 1 экв., Cu(OTf)<sub>2</sub> 0,1 экв., ДИПЭА 1,5 экв., ДМЭ 10 мл, комнатная температура, 12-18 ч. Пример 8 является справочным примером.

Структура нафтил(онеопентил-L-аланинил)фосфорхлоридата и структуры нуклеозидов, расположенные в порядке от примера 6 до примера 12, даны ниже:



Результаты в отношении соотношения R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> и достигнутого выхода даны в табл. 2 ниже.

Таблица 2. Варианты нуклеозида

Пример	Нуклеозид	Фосфорхлоридат	Соотношение	Выход
6	2'CMeG	L-Ala неопентил, нафтил	1:8	38%
7	2',3'iPr A	L-Ala неопентил, нафтил	1:1,1	12%
8	Абакавир	L-Ala неопентил, нафтил	-	-
9	Гемцитабин	L-Ala неопентил, нафтил	1:1	Следы
10	Вос-гемцитабин	L-Ala неопентил, нафтил	1:2,2	5%
11	FUDR	L-Ala неопентил, нафтил	1:2,5	30%
12	d4t	L-Ala неопентил, нафтил	1:1,8	50%

## Примеры 13-14. Медный катализатор

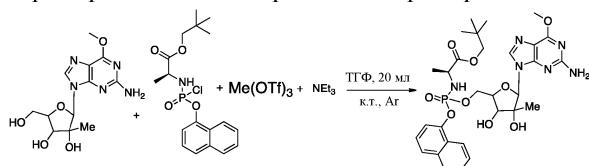
Следуя экспериментальной процедуре, указанной выше, и следующим экспериментальным условиям: нуклеозид 100 мг, фосфорхлоридат 1 экв., Cu(X)<sub>Y</sub> 0,1 экв., NEt<sub>3</sub> 1,5 экв., ТГФ 20 мл, комнатная температура, 12-18 ч, другие соли меди вместо Cu(OTf)<sub>2</sub> тестировали в качестве катализатора. Используемые соли меди и результаты в отношении соотношения R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> энантиомеров и достигаемого выхода даны в табл. 3 ниже.

Таблица 3. Подбор солей меди

Пример	Соль Cu (экв.)	Соотношение (ВЭЖХ)	(ВЭЖХ выход)
13	$\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,1)	1:2,1	(34%)
14	$\text{CuI}$ (0,1)	1: 3,2	(22%)

Примеры 15-18.

Используя экспериментальную процедуру указанную выше, 2'СМе<sub>6</sub>ОМеG в качестве нуклеозида, нафтил(онеопентил-L-аланинил)fosфорхлоридат в качестве фосфорхлоридата и следующие экспериментальные условия: нуклеозид 100 мг, фосфорхлоридат 1 экв.,  $\text{Me(OTf)}_3$  0,1 экв.,  $\text{NEt}_3$  1,5 экв., ТГФ 20 мл, комнатная температура, атмосфера  $\text{N}_2$ , 12-18 ч, подбирали трифлаты металлов, отличные от трифлата меди. Реакция показана ниже. Пример 15 является справочным примером.



Результаты в отношении достигнутого соотношения  $R_p:S_p$  энантиомеров и достигнутого выхода указаны в табл. 4 ниже.

Таблица 4. Подбор трифлатов других металлов

Пример	$\text{Me(OTf)}_3$ (экв.)	Соотношение изомеров	(%) выхода
15	$\text{Ag(OTf)}$ 1 экв.	/	Нет реакции
16	$\text{Yb(OTf)}_3$ (0,1)	1: 2	22%
17	$\text{Fe(OTf)}_3$ (0,1)	1: 2	13%
18	$\text{La(OTf)}_3$ (0,1) *	1,1:1	19%

\* соотношение изомеров  $R_p:S_p$  незначительно обращено (результаты двух циклов)

Кроме того,  $\text{TiCl}_4$ , а также  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)$  тоже тестировали в качестве катализатора. С тетрахлоридом титана не наблюдали диастереоселективность (соотношение 1:1 между двумя изомерами в 11% выходе), при этом с трис(пентафторфенил)бором не наблюдали реакции.

Примеры 19-22.

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, 2'СМе<sub>6</sub>ОМеG в качестве нуклеозида, нафтил-(онеопентил-L-аланинил)fosфорхлоридат в качестве фосфорхлоридата и следующие экспериментальные условия: нуклеозид 100 мг, 1 экв.;  $\text{Cu(OTf)}_2$  0,1 экв.; фосфорхлоридат 1 экв.; основание 1,5 экв.; ТГФ 20 мл, комнатная температура, 12 ч, подбирали различные основания. Используемые основания и достигнутые результаты в отношении соотношения  $R_p:S_p$  энантиомеров и достигнутый выход указаны в табл. 5 ниже. В примере 22 использовали ДМАП, который представляет собой 4-диметиламинопиридин, в качестве основания, и он представлял собой справочный пример.

Таблица 5. Варианты основания

Пример	$\text{Cu(OTf)}_2$ (экв.)	Основание (1,5 экв.)	Соотношение (выход)
19	0,1	ДИПЭА	1: 2,5 (47%)
20	0,1	( <i>n</i> -Pr) <sub>2</sub> NH	1: 2,9 (42%)
21	0,1	ДБУ	В. 1: 3,3 (5%)
22	0,1	ДМАП	Следы (1:2,5)

Примеры 23-28. Подбор растворителя

Следуя экспериментальной процедуре выше и используя 2'СМе<sub>6</sub>ОМеG в качестве нуклеозида и нафтил(онеопентил-L-аланинил)fosфорхлоридат в качестве фосфорхлоридата и следующие экспериментальные условия: нуклеозид 100 мг, 1 экв.;  $\text{Cu(OTf)}_2$  0,1 экв.; фосфорхлоридат 1 экв.;  $\text{NEt}_3$  1,5 экв.; растворитель 20 мл, комнатная температура, 12 ч, исследовали изменение среды растворителя для использования на стадии (i) для растворения нуклеозидного соединения и катализатор на основе соли металла. Результаты в отношении соотношения  $R_p:S_p$  энантиомеров и достигнутого выхода указаны в табл. 6 ниже. Примеры 24, 25, 27 и 28 являются справочными примерами. "ДХМ" означает дихлорметан ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Таблица 6. Подбор растворителя

Пример	Cu(OTf) <sub>2</sub> (экв.)	Растворитель (20 мл)	Соотношение (выход)
23	0,1	ДМЭ	1:5 (14%)
24	0,1	ДХМ	Следы
25	0,1	Этиленгликоль	Нет реакции
26	0,1	1,4 диоксан	1:2,5 (38%)
27	0,1	Толуол	1:1,5 (следы)
28	0,1	Пиридин	Нет реакции

Примеры 29-35.

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, гемцитабин (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и нафтил(изопропил-L-аланинил)fosфорхлоридат (1 мольный эквивалент) использовали в качестве фосфорхлоридата. Для каждого примера катализатор (MX), основание и растворитель использовали, как указано на схеме реакции и в табл. 7 ниже. В примере 29 использовали 10 мл ТГФ и 2 мл MeCN. Для каждого примера в табл. 7 даны общий выход и достигнутое соотношение R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> энантиомеров. Пример 31, в котором использовали Ti(OiPr)<sub>4</sub> в качестве катализатора, является справочным примером. В табл. 7 АА указывает аминокислотный фрагмент, соответствующий -CNHCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>.

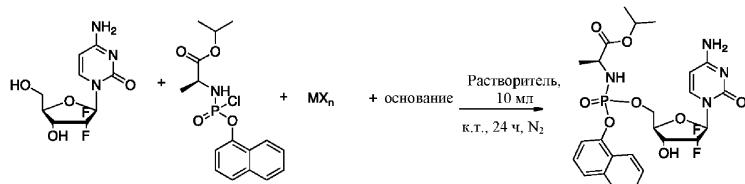


Таблица 7. Гемцитабин в качестве нуклеозида

Пр.	АА OR <sub>3</sub>	MX (экв.)	Основание 1,5 экв.	Растворитель	Выход (%)	Соотношение R <sub>P</sub> :S <sub>P</sub>
29	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0,2)	NEt <sub>3</sub>	ТГФ/2мл MeCN	10	1:5
30	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0,2)	NEt <sub>3</sub>	MeCN	4-5	1:2,8
31	L-Ala iPr	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	NEt <sub>3</sub>	MECN	2	1:3,5
32	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0,2)	NEt <sub>3</sub>	ТГФ/ MeCN 1:1	10	1:4,1
33	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0,6)	NEt <sub>3</sub>	ДМЭ	10	1:5,2
34	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0,2)	ДИПЭА	ТГФ/MeCN 10 мл/2 мл	12	1:8,4
35	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0,5)	NEt <sub>3</sub>	ТГФ	4	1:5,3

Примеры 36-42.

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, 2'-дезокси-2'-фторуридин (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и нафтил(изопропил-L-аланинил)fosфорхлоридат (1 мольный эквивалент) использовали в качестве фосфорхлоридата. Катализатор, основание и растворитель для каждого примера указаны в табл. 8 ниже. В каждом случае реакция происходила при комнатной температуре в азоте и в течение 24 ч. Примеры 38 и 41 являются справочными примерами.

Таблица 8. 2'-Дезокси-2'-фторуридин в качестве нуклеозида

Пример	M(X) <sub>n</sub> (экв.)	Основание (1,5 экв.)	Растворитель 10 мл	Соотношение изомеров (выход %)
36	CuSO <sub>4</sub> (1)	NEt <sub>3</sub>	ТГФ	1:3 (50%)
37	CuSO <sub>4</sub> (1)	NEt <sub>3</sub>	ТГФ	1:2,6 (50%)
38	CuSO <sub>4</sub> (1)	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ТГФ	/
39	Cu(MeCN) <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> (0,5)	ДИПЭА	ДМЭ	1:2,3 (56%)
40	Cu(OTf)·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (0,5)	ДИПЭА	ДМЭ	1:2,1 (34%)
41	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	ДИПЭА	ДМЭ	
42	Cu(I)OAc (0,5)	ДИПЭА	ДМЭ	1:5,6 (36%)

Спектр ВЭЖХ для продукта примера 42 показан на фиг. 2.

**Пример 43.**

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, неларабин использовали в качестве нуклеозида (100 мг) и нафтил(онеопентил-L-аланинил)fosфорхлоридат (1 мол. экв.) использовали в качестве фосфорхлоридата. Cu(OTf)<sub>2</sub> (0,1 экв.) использовали в качестве катализатора. NEt<sub>3</sub> (1,5 экв.) использовали в качестве основания и 10 мл ТГФ использовали в качестве растворителя. Реакция проходила при комнатной температуре в аргоне в течение 12 ч.

Фосфорамидированный продукт реакции неларабина получали с выходом 80%, и он содержал соотношение энантиомеров R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> 3,6:1.

Схема реакции для диастереоселективного синтеза белка посредством катализа на металле относительно неларабина настоящего примера и ВЭЖХ продукта реакции показаны на фиг. 3. А/В на фиг. 3 относится к R<sub>p</sub>/S<sub>p</sub>.

**Пример 44.**

Используя вышеуказанную экспериментальную процедуру, клофарабин (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и нафтил(онеопентил-L-аланинил)fosфорхлоридат (1 мол. экв.) использовали в качестве фосфорхлоридата. Cu(OTf)<sub>2</sub> (0,1 экв.) использовали в качестве катализатора. NEt<sub>3</sub> (1,5 экв.) использовали в качестве основания и 10 мл ТГФ использовали в качестве растворителя. Реакция проходила при комнатной температуре в аргоне в течение 12 ч.

Фосфорамидированный продукт реакции клофарабина получали с выходом приблизительно 40%, и он содержал соотношение энантиомеров R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> 1:1,5.

Схема реакции для диастереоселективного синтеза белка посредством катализа на металле относительно клофарабина настоящего примера и спектр ВЭЖХ продукта реакции показаны на фиг. 4. А/В на фиг. 4 относится к R<sub>p</sub>/S<sub>p</sub>.

**Пример 45.**

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, 2'-дезокси-2'-фторуридин (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и нафтил(изопропил-L-аланинил)fosфорхлоридат (1 мол. экв.) использовали в качестве фосфорхлоридата. 0,2 мол. экв. Cu(OC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> использовали в качестве катализатора. 1,5 мол. Экв. NEt<sub>3</sub> использовали в качестве основания. 10 мл ДМЭ использовали в качестве растворителя. Реакция проходила при комнатной температуре в азоте в течение 12 ч.

Фосфорамидированный продукт реакции 2'-дезокси-2'-фторуридина получали с выходом 35%, и он содержал соотношение энантиомеров R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> 1:5,3.

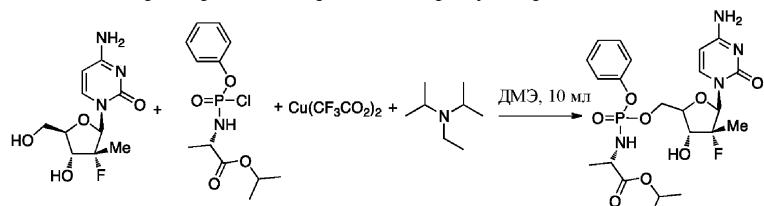
Схема реакции настоящего примера и спектр ВЭЖХ продукта реакции показаны на фиг. 5.

**Пример 46.**

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, Вос-гемцитабин (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и нафтил(изопропил-L-аланинил)fosфорхлоридат (1 мол. экв.) использовали в качестве фосфорхлоридата. 0,2 мол. экв. Cu(OC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> использовали в качестве катализатора. NEt<sub>3</sub> (1,5 экв.) использовали в качестве основания. 50 мл ДМЭ использовали в качестве растворителя. Реакция проходила при комнатной температуре в азоте в течение 24 ч.

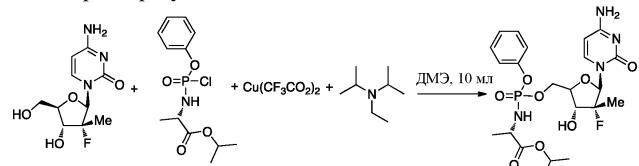
Фосфорамидированный продукт реакции гемцитабина получали с выходом 9%, и он содержал соотношение энантиомеров R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> 1:9.

Схема реакции настоящего примера и спектр ВЭЖХ продукта реакции показаны на фиг. 6.

**Пример 47.**

Используя экспериментальную процедуру, указанную выше, 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1Н)-он (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и 2 мол. экв. фенил(изопропил-L-аланинил)fosфорхлоридата (150 мг) использовали в качестве фосфорхлоридата. 0,5 мол. Экв. Cu(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (30 мг) использовали в качестве катализатора. 1,5 мол. экв. ДИПЭА (55 мкл) использовали в качестве основания и 10 мл ДМЭ использовали в качестве растворителя. Реакция происходила при комнатной температуре в течение 24 ч.

Схема реакции настоящего примера указана ниже.



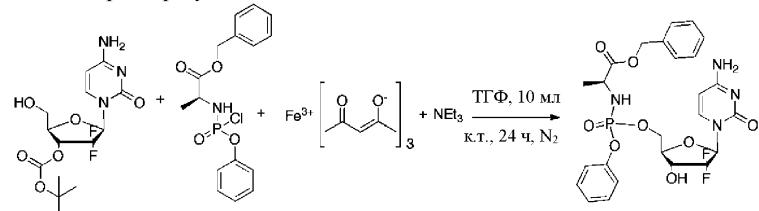
Фосфорамидированный продукт реакции получали с выходом 20%, и он содержал соотношение

энантиомеров  $R_p:S_p$  1:66.

ВЭЖХ фосфорамидированного продукта реакции указана на фиг. 7.

Пример 48.

Используя экспериментальную процедуру указанную выше, 3'-бос-гемцитабин (100 мг) использовали в качестве нуклеозида и 2 мол. экв. фенил(бензил-L-аланинил)фосфорамидата (150 мг) использовали в качестве фосфорхлоридата. 0,5 мол. экв. три(ацетилацетоната)FeIII (56 мг) использовали в качестве катализатора. 1,5 мол. экв. ДИПЭА (55 мкл) использовали в качестве основания и 10 мл ТГФ использовали в качестве растворителя. Реакция происходила при комнатной температуре под азотом в течение 24 ч. Схема реакции настоящего примера указана ниже.

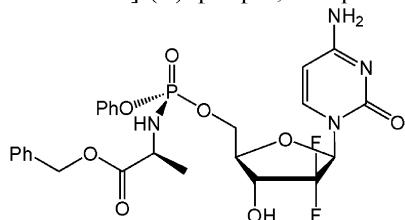


Фосфорамидированный продукт реакции получали с выходом 45%, и он содержал соотношение энантиомеров  $R_p:S_p$  3:1.

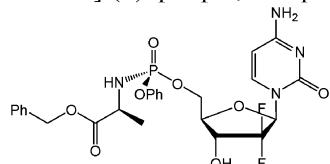
ВЭЖХ фосфорамидированного продукта реакции указана на фиг. 8.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

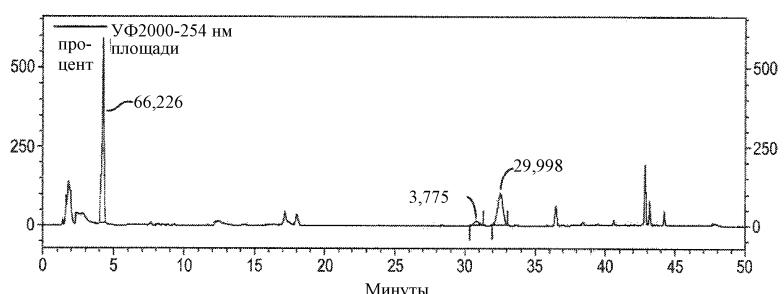
1. Гемцитабин-[фенилбензокси-L-аланинил]-(R)-фосфат, который имеет следующую структуру:



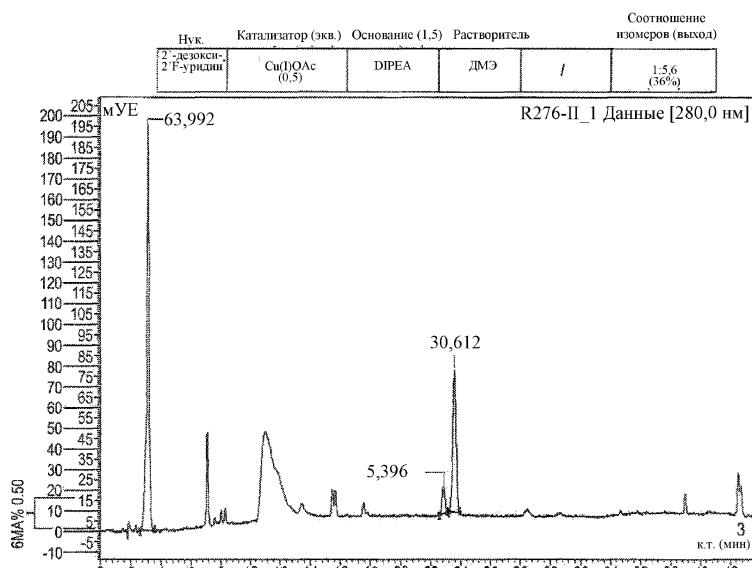
2. Гемцитабин-[фенилбензокси-L-аланинил]-(S)-фосфат, который имеет следующую структуру:



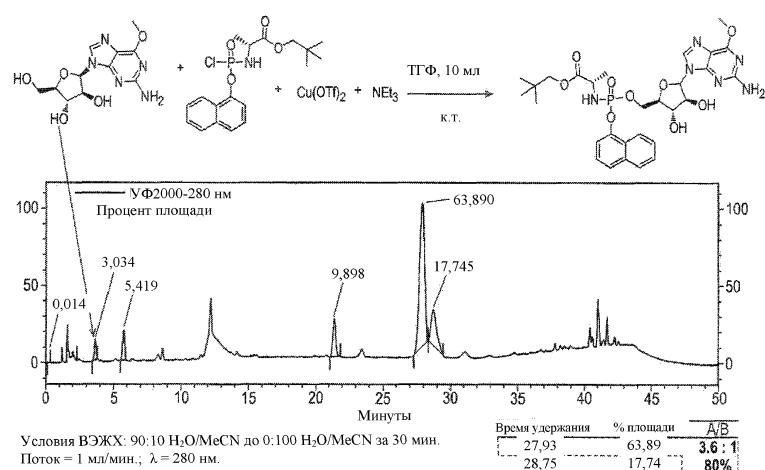
3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и/или 2 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.



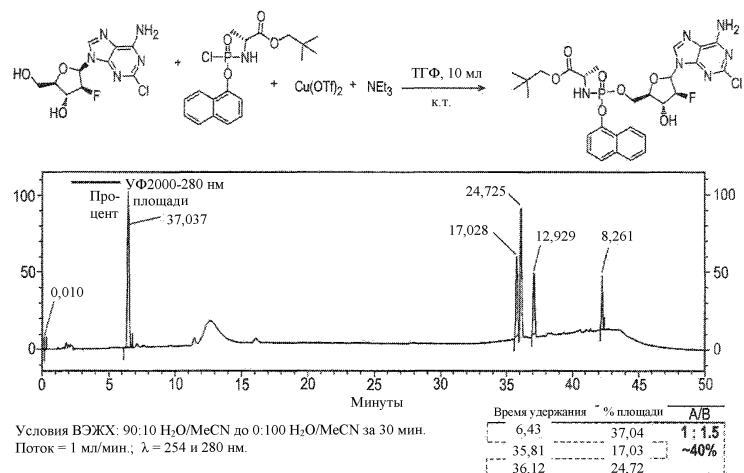
Фиг. 1



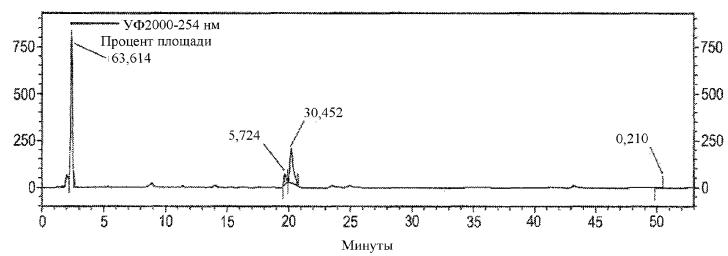
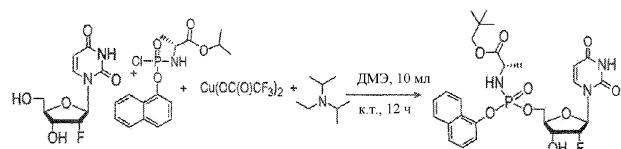
Фиг. 2



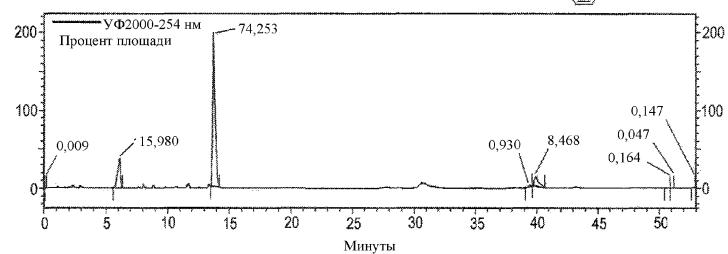
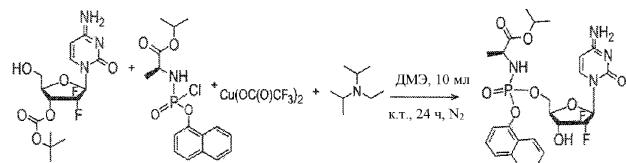
Фиг. 3



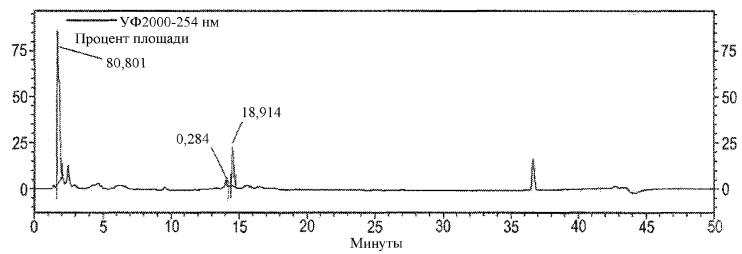
Фиг. 4



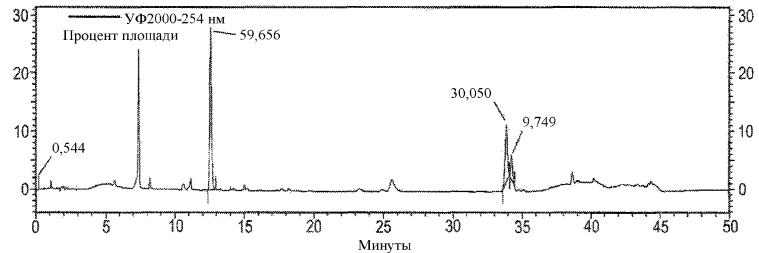
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

