

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 271**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 19/073 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2018 PCT/GB2018/052662**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2019 WO19053476**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2018 E 18778972 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024 EP 3684780**

54 Título: **Síntesis de floxuridina**

30 Prioridad:
18.09.2017 GB 201715011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2024

73 Titular/es:
**NUCANA PLC (100.0%)
3 Lochside Way
Edinburgh EH12 9DT, GB**

72 Inventor/es:
**KOTALA, MANI, BUSHAN y
DAMMALAPATI, VENKATA, LAKSHMI,
NARASIMHA, RAO**

74 Agente/Representante:
SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 980 271 T3

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

DESCRIPCIÓN

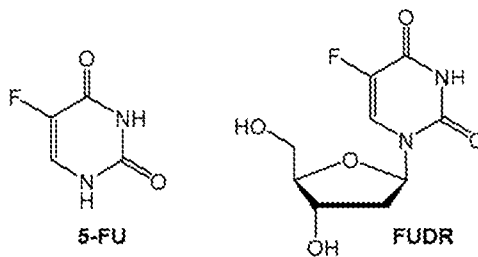
Síntesis de floxuridina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a un proceso novedoso para la preparación de floxuridina, un fármaco anticancerígeno y un intermediario clave en la síntesis de derivados de floxuridina, como NUC-3373 (5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-0-[1-naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato), otro fármaco contra el cáncer.

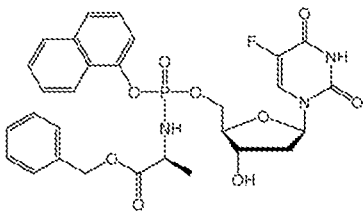
Antecedentes de la invención

10 El fluorouracilo (5-FU) es un fármaco contra el cáncer ampliamente utilizado para tratar el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, la queratosis actínica y el carcinoma basocelular. Floxuridina (FUDR) es la desoxiuridina correspondiente del 5-FU y se utiliza a su vez para tratar el cáncer colorrectal y el cáncer de riñón.



15 Los ProTides son derivados fosfatados enmascarados de nucleósidos. Han demostrado ser agentes terapéuticos particularmente potentes tanto en el campo de los antivirales como de los oncología. Los ProTides, más específicamente, son profármacos de nucleósidos monofosforilados. Estos compuestos parecen evitar muchos de los mecanismos de resistencia inherentes y adquiridos que limitan la utilidad de los nucleósidos parentales (véase, por ejemplo, "Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development", Slusarczyk et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 1531-1542).

20 NUC-3373 (5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-0-[1-naftil(benzoxi-L-alaninil)] fosfato) es una adaptación de ProTide de FUDR. El NUC-3373 y una serie de compuestos relacionados han mostrado actividad *in vitro* contra una serie de modelos de cáncer, en muchos casos, y en particular para el NUC-3373, esa actividad fue sobresaliente y muy superior a los resultados obtenidos con 5-FU o FUDR. La adición de la fracción de la unidad estructural de fosforamidato de ProTide a la molécula de FUDR confiere las ventajas específicas de suministrar la forma activada clave del agente (monofosfato de FUDR) en las células tumorales. Estudios no clínicos han demostrado que el NUC-3373 supera los mecanismos clave de resistencia de las células cancerosas asociados al 5-FU y su profármaco oral capecitabina, generando altos niveles intracelulares del metabolito activo FdUMP, dando como resultado en una inhibición mucho mayor del crecimiento de las células tumorales. Además, en estudios toxicológicos formales con perros, NUC-3373 es tolerado significativamente mejor que el 5-FU (véase el documento WO2012/117246; McGuigan et al., "Phosphoramidate ProTides of the anticancer agent FUDR successfully deliver the preformed bioactive monophosphate in cells and confer advantage over the parent nucleoside", J. Med. Chem., 2011, 54, 7247-7258; y Vande Voorde et al., "The cytostatic activity of NUC-3073, a phosphoramidate prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridine, is independent of activation by thymidine kinase and insensitive to degradation by phosphorolytic enzymes". Biochem. Pharmacol., 2011, 82, 441-452).



NUC-3373

El FUDR es un intermediario clave en muchas aproximaciones sintéticas al NUC-3373.

El FUDR se produce típicamente acoplando la porción de azúcar con la nucleobase. Un factor clave en el éxito de esta reacción de acoplamiento es la diastereoselectividad que es lograda en la posición anomérica. Tanto en FUDR como en NUC-3373, la porción de 5-FU está orientada en la posición β .

5 Se conocen varias rutas de la técnica anterior para obtener FUDR. Muchas de ellas tienen varios pasos. Aoyama (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, 60, 2073-2077) ha descrito una ruta más corta partiendo de un cloruro de ribofuranosilo protegido y haciéndolo reaccionar con 2,4-bis(trimetilsiloxi)-5-fluoropirimidina en presencia de nitrofenol en cloroformo a 30 °C.

10 T. Lagerwall, et al., *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 5950-5953, divulga una serie de derivados de α - y β -5-halo-2'-desoxiuridina preparados con selectividad anomérica utilizando el método de glucosilación de sililbase convencional y aprovechando el grupo de protección 3'-O-(N acetil)glicilo y el control de la temperatura. R. Noyori, et al., *Chem. Lett.*, 1987, 16, 57-60, divulga la condensación de 1-fluorofuranosas y nucleobases sililadas catalizada por tetrafluorosilano. F. Yang et al., *Chem. Commun.*, 2012, 48, 7097, divulga un efecto de concentración dramático en la estereoselectividad de la N-glicosilación, que es atribuible a una participación remota facilitada por una baja concentración, que conduce a una síntesis conveniente de los 2' desoxi- β -ribonucleósidos de importancia biológica. H. Aoyama, et al., *J. Chem. Soc. Japan*, 1986, 12, 1765-1770, divulga una síntesis estereoselectiva de 5 fluoro-2'-desoxi- β -uridina.

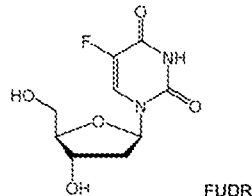
Es un objetivo de ciertas realizaciones de esta invención proporcionar un método para suministrar FUDR.

20 Es un objetivo de ciertas realizaciones de esta invención proporcionar un método para proporcionar el FUDR que pueda ser utilizado a mayor escala, más económico y/o más eficiente que los métodos de la técnica previa. Por lo tanto, el método puede implicar la formación de menos impurezas o cantidades menores de impurezas particulares, en particular el α -anómero indeseado de FUDR. El método puede proporcionar un mayor rendimiento de FUDR.

Ciertas realizaciones de esta invención satisfacen algunos o todos los objetivos anteriores.

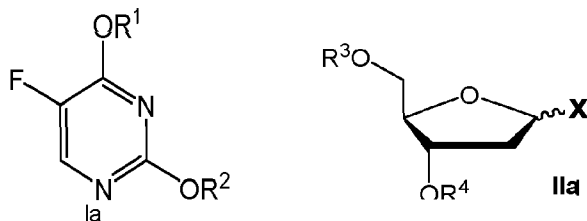
Resumen de la invención

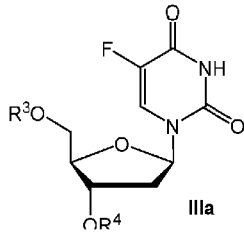
25 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de FUDR en forma sustancialmente diastereoisoméricamente pura:



en donde el proceso comprende el paso a) y, opcionalmente, el paso b):

30 a) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula Ia con un compuesto de la Fórmula IIa en presencia de un ácido A1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula IIIa con una pureza diastereoisomérica superior al 95%:





en donde R¹ y R² son cada uno independientemente grupos trialquilsililo; R³ y R⁴ son un grupo benzoilo sustituido o no sustituido; y X es un grupo saliente;

- 5 b) donde R³ y/o R⁴ son grupos protectores, eliminando opcionalmente el grupo R³ y/o R⁴ protector del compuesto de la Fórmula IIIa para proporcionar FUDR en una pureza diastereoisomérica superior al 95%:

en donde el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula la con un compuesto de la Fórmula IIa se lleva a cabo a una temperatura T1 en el intervalo de 9°C a 15°C.

en donde el ácido A1 es opcionalmente seleccionado entre un ácido de Lewis, un ácido sulfónico y un ácido carboxílico.

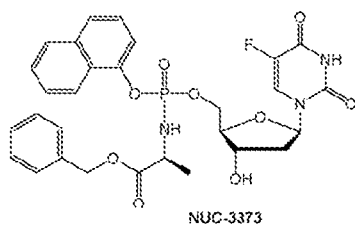
- 10 Los inventores han encontrado que ciertos ácidos proporcionan reacciones mejoradas en relación con los de la técnica anterior, por ejemplo, el uso de ciertos ácidos proporcionó rendimientos más altos que los ácidos descritos en la técnica anterior. En particular, se encontró que el uso de ácidos sulfónicos como ácido *p*-toluenosulfónico era particularmente beneficioso.

- 15 En el primer aspecto de la reacción, el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula la con un compuesto de la Fórmula IIa puede llevarse a cabo en un disolvente S1 seleccionado entre acetonitrilo (ACN), 1,2-dicloroetano (DCE) y diclorometano (DCM).

Los inventores han encontrado que llevar a cabo la reacción de acoplamiento en determinados disolventes proporciona reacciones mejoradas en relación con las de la técnica anterior, incluyendo, por ejemplo, proporcionar una mejor selectividad para el β-anómero deseado. En particular, el uso de DCM resultó especialmente beneficioso.

- 20 Los inventores han encontrado que llevar a cabo la reacción de acoplamiento a temperaturas más bajas proporciona una mejor selectividad para el β-anómero deseado.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar NUC-3373. En este aspecto de la invención, un proceso del primer, segundo o tercer aspectos de la invención comprende además convertir el FUDR en NUC-3373:



25

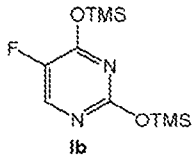
El compuesto de la Fórmula la

- Típicamente, R¹ y R² son iguales. Sin embargo, es posible que sean diferentes. R¹ puede ser Si(alquilo C₁-C₄)₃. Los tres grupos alquilo C₁-C₄ pueden ser los mismos. R¹ puede ser Si(alquilo C₁-C₃)₃ en el cual los grupos alquilo C₁-C₃ son iguales. R¹ puede ser Si(alquilo C₁-C₂)₃ en donde los grupos alquilo C₁-C₂ son los mismos. De modo ejemplar, los grupos R¹ pueden ser *t*-butildimetilsililo, triisopropilsililo, trietilsililo y trimetilsililo.

- R² puede ser Si(alquilo C₁-C₄)₃. Los tres grupos alquilo C₁-C₄ pueden ser el mismo. R² puede ser Si(alquilo C₁-C₃)₃ en el cual los grupos alquilo C₁-C₃ son los mismos. R² puede ser Si(alquilo C₁-C₂)₃ en el cual los grupos alquilo C₁-C₂ son los mismos. De modo ejemplar, los grupos R² incluyen *t*-butildimetilsililo, triisopropilsililo, trietilsililo y trimetilsililo.

- Puede ser que R¹ y R² sean cada uno trimetilsililo (TMS). El compuesto de la Fórmula la puede ser, por tanto, un compuesto de la Fórmula Ib:

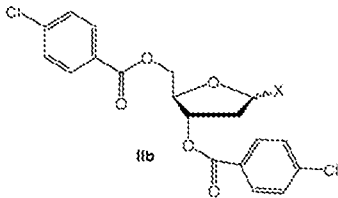
35



5 El proceso puede comprender el paso de formación del compuesto de la Fórmula Ia. El compuesto de formación del compuesto de la Fórmula Ia puede comprender la reacción de 5-FU con un agente SA1 sililante apropiado, opcionalmente en presencia de una base B1, preferiblemente una base nitrogenada. Una manera de formar el compuesto Ib se describe en Aoyama (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, 60, 2073-2077).

Compuesto de la Fórmula IIa

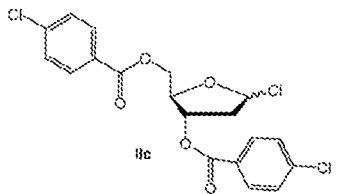
Típicamente, R³ y R⁴ son el mismo y consisten en un grupo protector benzoilo sustituido o no sustituido. Puede ser que R³ y R⁴ sean cada uno un grupo 4-clorobenzoilo. El compuesto de la Fórmula IIa puede ser un compuesto de la Fórmula IIb:



10 Cuando R³ y/o R⁴ son benzoilo (por ejemplo, 4-clorobenzoilo), puede ser que el paso de eliminación de R³ y R⁴ se lleve a cabo utilizando una solución metanólica de amoníaco.

X puede seleccionarse entre halo, OC(O)-alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ y OH. X puede seleccionarse entre halo y OC(O)-alquilo C₁-C₄. Puede ser que X sea halo. Puede ser que X sea Cl.

15 El compuesto de la Fórmula IIa puede ser un compuesto de la Fórmula IIc:



Condiciones de reacción para el acoplamiento entre el compuesto de la Fórmula Ia y el compuesto de la Fórmula IIa

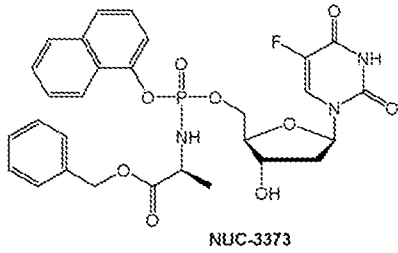
20 A1 puede seleccionarse entre un ácido de Lewis, un ácido sulfónico, un fenol y un ácido carboxílico. A1 puede seleccionarse entre un ácido de Lewis, un ácido sulfónico y un ácido carboxílico. A1 puede ser un ácido sulfónico. A1 puede seleccionarse entre ácido alcanfor sulfónico, ácido benenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico. El ácido puede ser ácido *p*-toluenosulfónico.

25 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente S1 orgánico. S1 puede seleccionarse entre un disolvente halogenado y acetonitrilo. S1 puede seleccionarse entre diclorometano, 1,2-dicloroetano y acetonitrilo. S1 puede ser un disolvente halogenado. S1 puede seleccionarse entre diclorometano y 1,2-dicloroetano. S1 puede ser diclorometano.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura T1. T1 puede ser inferior a la temperatura ambiente. T1 puede ser inferior a 25 °C. T1 puede ser inferior a 20 °C. T1 puede estar en el intervalo de 5 °C a 18 °C. T1 puede estar en el intervalo de 9 °C a 15 °C.

Conversión de FUDR a NUC-3373

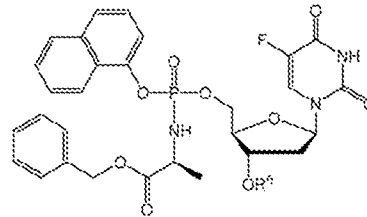
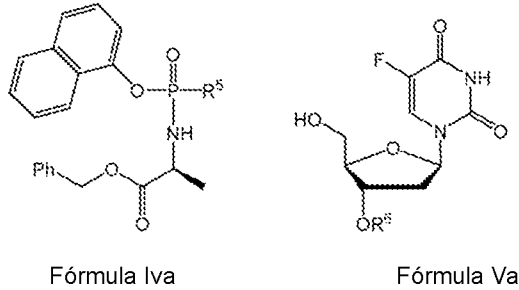
30 El proceso del primer, segundo o tercer aspectos de la invención puede comprender además convertir el FUDR en NUC-3373, proporcionando así un proceso de provisión de NUC-3373:



Así, el proceso puede comprender el paso d) y, opcionalmente, los pasos c) y e):

c) convertir opcionalmente FUDR en un compuesto de la Fórmula Va en donde R^6 es un grupo protector;

- 5 d) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IVa; con un compuesto de la Fórmula Va en presencia de una base (B2) para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIa; en donde R^5 es un grupo saliente y R^6 se selecciona independientemente entre H (en cuyo caso el compuesto de la Fórmula Va es FUDR) y un grupo protector:



- 10 e) donde R^6 es un grupo protector, eliminando opcionalmente el grupo R^6 protector del compuesto de la Fórmula VIa para proporcionar NUC-3373.

Un método ilustrativo para convertir FUDR a NUC-3373 es descrito en el documento WO2012/117246.

R^6 puede ser H.

- 15 R^6 puede seleccionarse independientemente entre grupo protector sililo, grupo protector éster, grupo protector carbonato, grupo protector bencilo opcionalmente sustituido $-C(\text{arilo})_3$, y $- \text{alquilo } C_1-C_2-O- \text{alquilo } C_1-C_4$.

R^6 puede seleccionarse independientemente entre $-\text{Si}(\text{alquilo } C_1- C_6)_3$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo } C_1-C_6$ opcionalmente sustituido y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alilo}$. Preferiblemente, R^6 se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})\text{O}t\text{Bu}$, y $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{bencilo}$. Así, R^6 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2-\text{arilo}$. R^6 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{O}t\text{Bu}$.

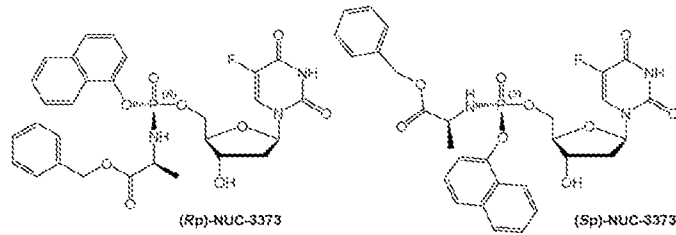
- 20 Alternativamente, R^6 puede seleccionarse independientemente entre $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo } C_1- C_6$ opcionalmente sustituido y $-\text{C}(\text{O})-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido, por ejemplo, R^6 puede seleccionarse independientemente entre benzoilo y acetilo.

En otra alternativa, R^6 puede ser $-\text{Si}(\text{alquilo } C_1- C_6)_3$ opcionalmente sustituido. R^6 puede ser $-\text{Si}(\text{alquilo } C_1-C_4)_3$. Los grupos alquilo pueden ser no sustituidos. R^6 puede ser *t*-butildimetilsililo.

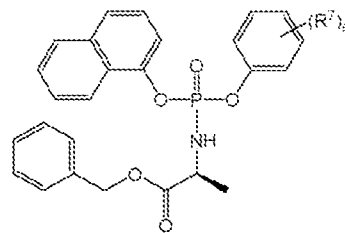
- 25 R^5 puede ser halo. R^5 puede ser un sulfonato. R^5 puede ser un grupo saliente fenólico en donde el fenol está sustituido con entre 1 y 5 grupos que retiran electrones.

El NUC-3373 puede existir en dos formas diastereoisoméricas, que difieren en la configuración sobre el centro quiral del fósforo. El diastereoisómero que tiene la configuración (S) en el fósforo se conoce en el presente documento como

diastereoisómero (Sp)-Nuc-3373 y el diastereoisómero que tiene la configuración (*R*) en el centro quiral del fósforo es conocido en el presente documento como el correspondiente diastereoisómero (*Rp*).



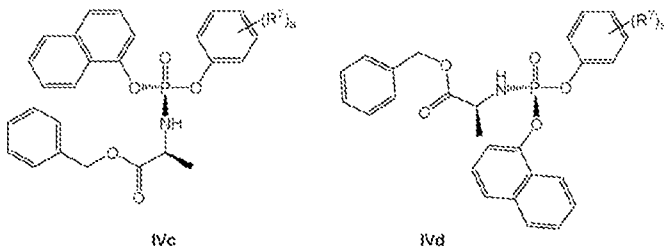
- 5 Puede ser que el proceso comprenda un método de fabricación de NUC-3373 en forma diastereoisoméricamente enriquecida respecto al centro quiral de fósforo. En estas realizaciones puede ser que el compuesto de la Fórmula IVa sea un compuesto de la Fórmula IVb:



Fórmula IVb

- 10 en donde R^7 representa un grupo que retira de electrones y *a* es un número entero de 1 a 5; y en donde el compuesto de la Fórmula IVb está en forma sustancialmente diastereoisoméricamente pura. Los grupos ilustrativos que retiran electrones (p. ej., grupos R^7) incluyen: grupo halo (p. ej., seleccionado entre flúor, bromo, cloro o yodo); trifluorometilo, ciano y nitro. *a* es un número entero entre 1 y 5. R^7 puede ser en cada caso halo, por ejemplo flúor. Para (R^7)_{*a*}, *a* puede ser 5.

- 15 Como ocurre con NUC-3373, los compuestos de la Fórmula IVb pueden existir en dos formas diastereoisoméricas que difieren en la configuración sobre el centro quiral de fósforo (diastereoisómeros IVc y IVd). La identidad y la posición de los grupos R^7 en el grupo fenoxi saliente pueden afectar a la prioridad (según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog) de los distintos grupos unidos al fósforo, por lo que las fórmulas genéricas IVc y IVd no pueden asignarse como Rp o Sp.



- 20 El desplazamiento del grupo saliente fenoxi sustituido tiene lugar con inversión del estereocentro fosfato. Así, el diastereoisómero IVc proporciona el diastereoisómero (Sp) de NUC-3373 y el IVd proporciona el diastereoisómero (*Rp*) de NUC-3373.

Así, puede ser que el proceso comprenda convertir FUDR en el diastereoisómero (Sp) de NUC-3373 en forma diastereoisoméricamente enriquecida, y el compuesto de la Fórmula IVb sea el diastereoisómero IVc en forma diastereoisoméricamente enriquecida.

- 25 Así, puede ser que el proceso comprenda convertir FUDR en el diastereoisómero (*Rp*) de NUC-3373 en forma diastereoisoméricamente enriquecida, y el compuesto de la Fórmula IVb sea el diastereoisómero IVd en forma diastereoisoméricamente enriquecida.

- 30 La base (B2) puede ser una base nitrogenada. Alternativamente, la base (B2) puede ser una base organometálica o base de hidruro metálico (por ejemplo, NaH). Así, la base puede ser un reactivo de Grignard (es decir, un haluro de alquilmagnesio).

El paso d) puede realizarse en un disolvente S2. Cuando el paso d) se realiza en presencia de un reactivo de Grignard, el disolvente orgánico S2 es preferiblemente un éter. Más preferiblemente, el disolvente S2 es tetrahidrofurano.

El proceso puede comprender el enriquecimiento diastereoisomérico de un compuesto de la Fórmula IVb; en donde el proceso comprende:

- x) suspensión o disolución del diastereoisómero IVd de un compuesto de la Fórmula IVb; o una mezcla de los diastereoisómeros IVc y IVd de un compuesto de la Fórmula IVb en un disolvente (S3),
- 5 y) tratamiento de la solución o suspensión con una base (B3) para obtener el diastereoisómero IVc en forma sustancialmente diastereoisoméricamente enriquecida, y
- z) aislamiento del diastereoisómero IVc de un compuesto de la Fórmula IVb.

El diastereoisómero IVc de un compuesto de la Fórmula IVb puede utilizarse entonces en el paso d) del proceso descrito anteriormente para suministrar (Sp)-NUC-3373.

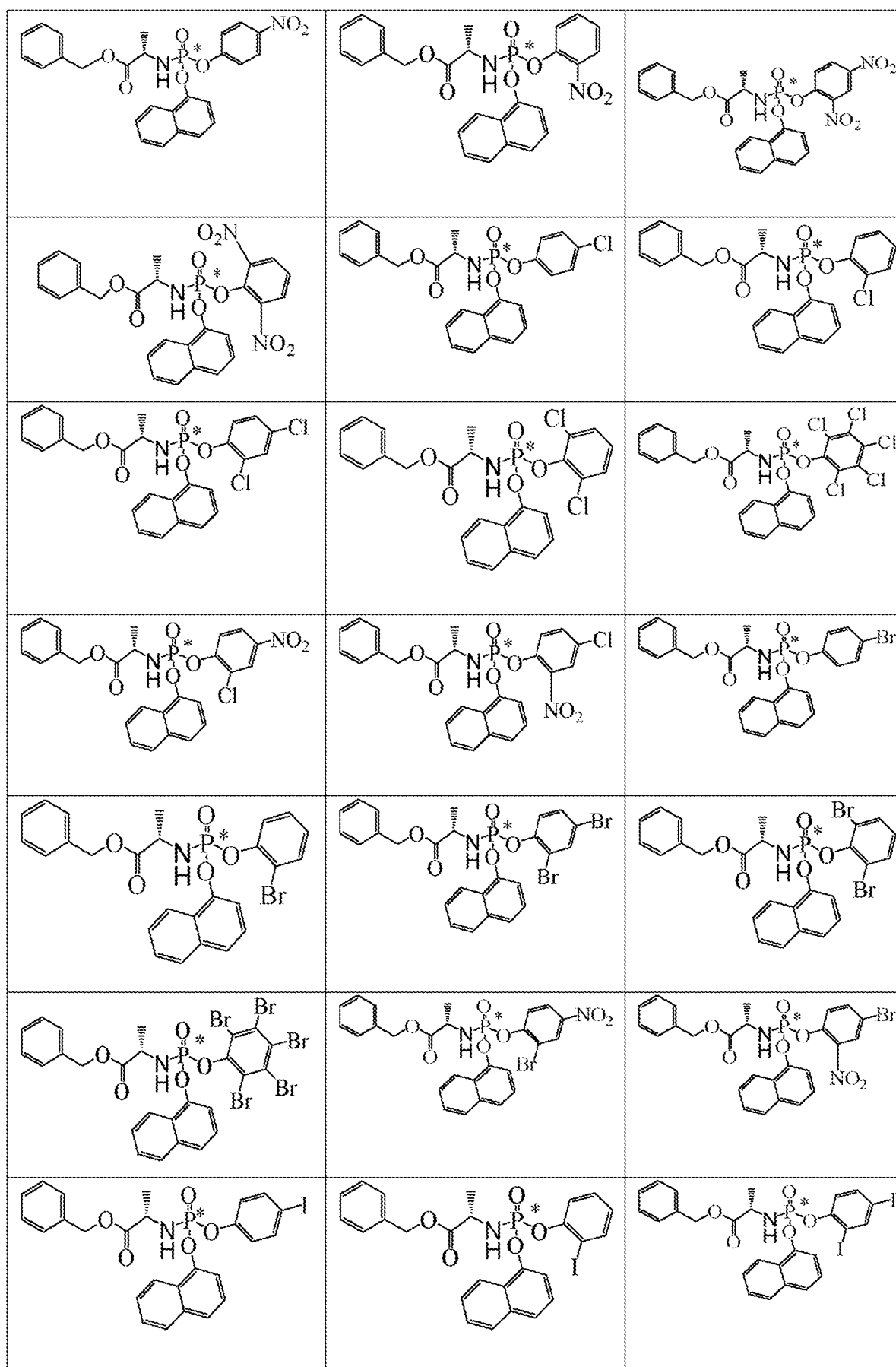
- 10 Los inventores han encontrado sorprendentemente que al tratar los compuestos de la Fórmula IVb con una base, se isomerizan, formando preferiblemente el diastereoisómero IVc sobre el diastereoisómero IVd. Así, el diastereoisómero IVd puede convertirse en el diastereoisómero IVc o una mezcla epimérica del diastereoisómero IVd y el diastereoisómero IVc puede convertirse en el diastereoisómero IVc. Esto aumenta la eficiencia neta de cualquier secuencia sintética para hacer el diastereoisómero (Sp) de NUC-3373.
- 15 La base (B3) puede seleccionarse del grupo formado por bases amínicas orgánicas (p. ej. aminas primarias, secundarias, terciarias, aminas cíclicas; las bases amínicas orgánicas ejemplares incluyen bases incluyen *N*-alquilimidazoles, (por ejemplo *N*-metil imidazol (NMI)), imidazol, piridinas opcionalmente sustituidas, (por ejemplo colidina, piridina, 2,6-lutidina) y trialquilaminas (por ejemplo, trietilamina y diisopropiltilamina)); o bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxido de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino, arilóxidos de metal alcalino). Preferiblemente, B3 es una amina terciaria. Así, B3 puede ser una trialquilamina. Más preferiblemente, B3 es trietilamina.

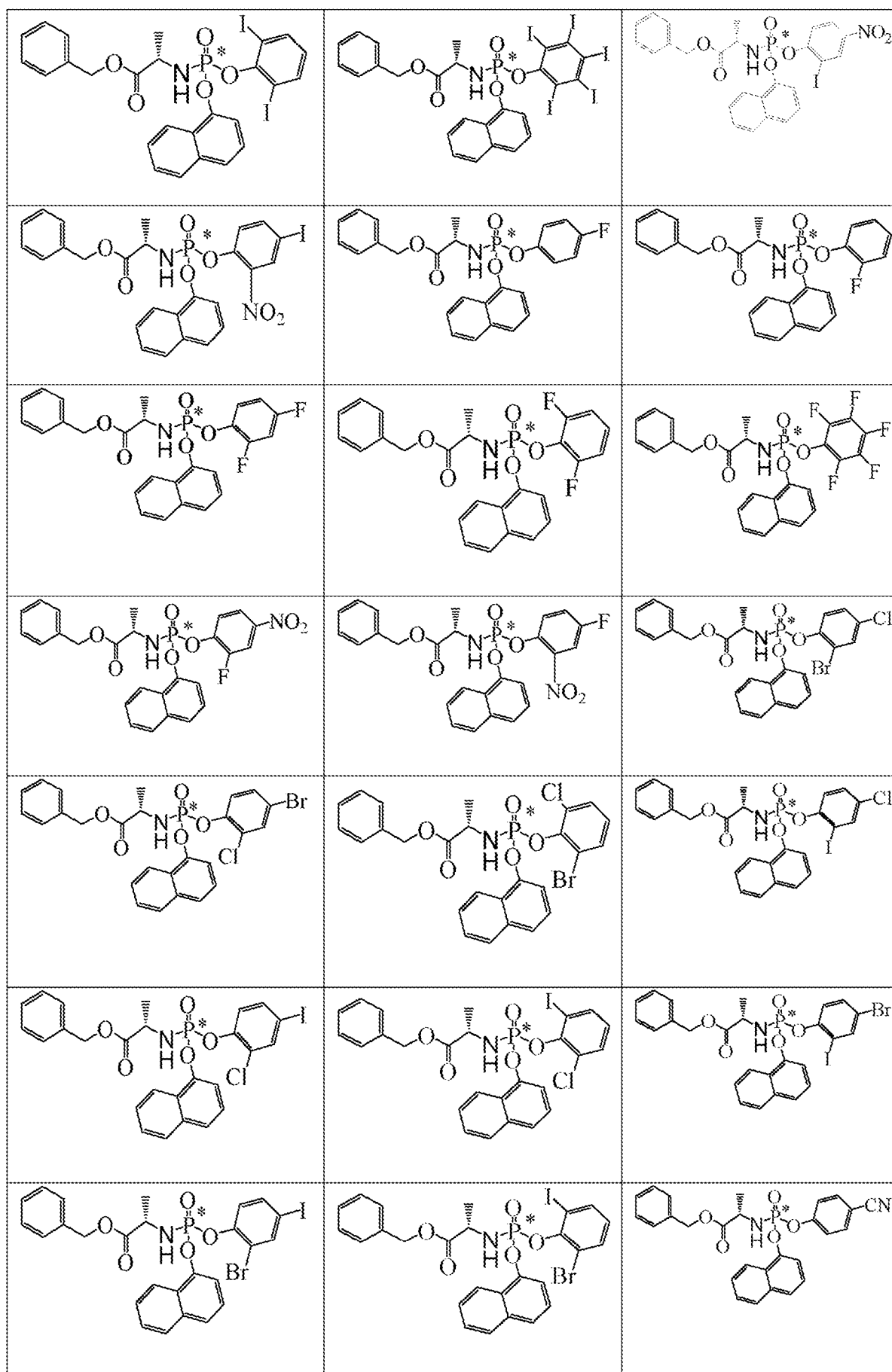
- 25 El disolvente S3 puede seleccionarse del grupo que consiste en amidas, éteres, ésteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos, disolventes halogenados, nitrilos, sulfóxidos, sulfonas y sus mezclas. S3 puede ser un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos incluyen, sin limitarse a, éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter, *t*-butilmetiléter); cetonas (p. ej., acetona y metil isobutil cetona); disolventes halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano); hidrocarburos (p. ej., ciclohexano, pentano, hexano, heptano); disolventes aromáticos (p. ej., benceno y tolueno); ésteres (p. ej., acetato de etilo) y amidas (p. ej. DMF, NMP); o mezclas de los mismos.

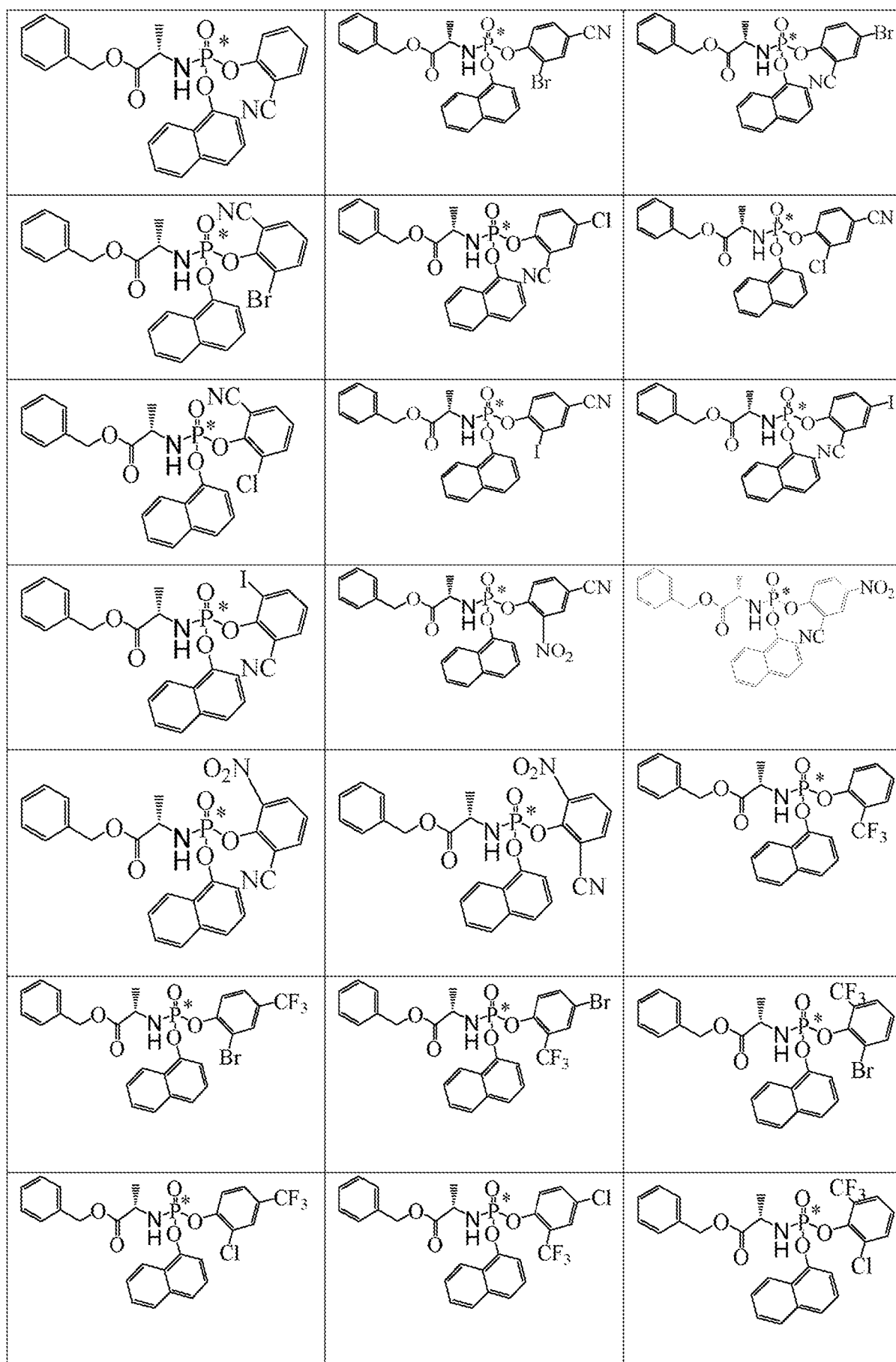
- 30 Preferiblemente, S3 es un hidrocarburo o es una mezcla que comprende un hidrocarburo. Cuando S3 es una mezcla, puede ser una mezcla que comprende más del 50% (por ejemplo, más del 70%) del hidrocarburo, S3 puede ser un hidrocarburo. El hidrocarburo puede ser hexano. El hidrocarburo puede ser heptano. S3 puede ser una mezcla de hexano o heptano y un disolvente orgánico relativamente más polar (por ejemplo, un éter, un éster, un alcohol o un disolvente halogenado). S3 puede ser una mezcla de hexano o heptano y un disolvente orgánico polar, en donde la mezcla comprende más de 50% (por ejemplo, más del 70%) en volumen de hexano o heptano. S3 puede ser una mezcla de hexano o heptano y acetato de etilo. S3 puede ser una mezcla de heptano y acetato de etilo. S3 puede ser una mezcla de hexano o heptano y acetato de etilo, en donde la mezcla comprende más del 50% (por ejemplo, más del 70%) en volumen de hexano o heptano. S3 puede ser una mezcla de heptano y acetato de etilo, en donde la mezcla comprende más del 50% (por ejemplo, más del 70%) en volumen de heptano. S3 puede ser una mezcla de hexano y metil-*terc*-butil-éter. S3 puede ser una mezcla de hexano y metil-*terc*-butil éter. S3 puede ser una mezcla de hexano o heptano y metil-*terc*-butil-éter, en donde la mezcla comprende más del 50% (por ejemplo, más del 70%) en volumen de hexano o heptano. S3 puede ser una mezcla de hexano y metil-*terc*-butil éter, en donde la mezcla comprende más del 50% (por ejemplo, más del 70%) en volumen de hexano.

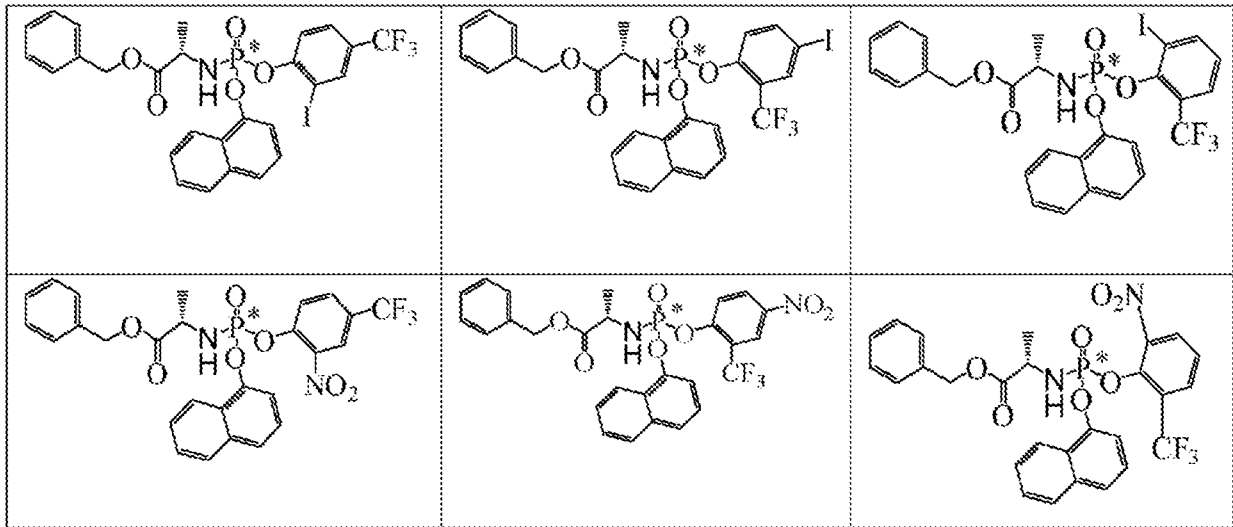
- 45 El paso y) puede implicar el agitar la mezcla del compuesto de la Fórmula IVb y la base B3 durante 24 h o más. El paso y) puede involucrar el agitar la mezcla del compuesto de la Fórmula IVb y la base B3 durante 48 h o más. El paso y) puede implicar el agitar la mezcla del compuesto de la Fórmula IVb y la base B3 durante 60 h o más. El paso y) puede implicar agitar la mezcla del compuesto de la Fórmula IVb y la base B3 durante 72 h o más. El paso y) puede implicar el agitar la mezcla del compuesto de la Fórmula IVb y la base B3 durante 100 h o más.

En ciertas realizaciones específicas, el compuesto de la Fórmula IVb es un compuesto seleccionado entre:



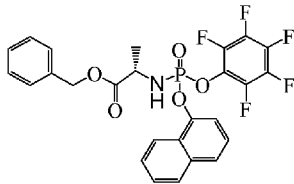




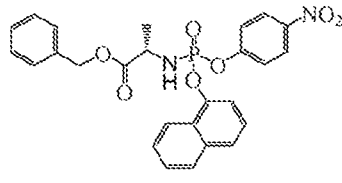


*representa el centro quiral en el fósforo

El compuesto de la Fórmula IVb puede ser el compuesto IVe:



5 El compuesto de la Fórmula IVb puede ser el compuesto IVf:



Formulaciones y usos de los productos de los métodos de la invención

La invención también puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de los aspectos quinto y sexto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también puede proporcionar un método para tratar el cáncer (por ejemplo, un tumor sólido o leucemia), en donde el método comprende el administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de los aspectos quinto y sexto de la invención.

15 Los compuestos de los aspectos quinto y sexto de la invención pueden ser de uso médico. Los compuestos de los aspectos quinto y sexto de la invención pueden ser para uso en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, un tumor sólido o leucemia).

Descripción detallada

Un grupo protector para un grupo hidroxilo (es decir R⁶) puede ser seleccionado independientemente entre grupo protector sililo, grupo protector éster, grupo protector carbonato, grupo protector bencilo opcionalmente sustituido -C(arilo)₃, y -alquilo C₁-C₂-O-alquilo C₁-C₄.

20 Los métodos de acceso a los compuestos protegidos de la Fórmula IIa, IIb o Va son conocidos en la técnica y/o pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula Va puede sintetizarse a partir de FUDR protegiendo los grupos hidroxilo con grupos protectores adecuados. Los grupos protectores pueden añadirse y eliminarse típicamente utilizando la metodología convencional de grupos protectores, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie (1973);
 25 "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5a edición, G. M. Wuts (2014); y "Protecting Groups", 3a edición P. J Kocienski (1995).

- Típicamente será necesario preparar los compuestos de la Fórmula Va protegiendo primero el grupo 5'-hidroxi de FUDR con un grupo protector que sea ortogonal a los que se utilizarán para proteger el 3' hidroxilo (es decir, un grupo que pueda eliminarse del grupo 5'-hidroxilo sin eliminar también el grupo protector del 3'-hidroxilo deseado). Simultánea o posteriormente, los grupos 3'-hidroxilo se protegen con el/los grupo(s) protector(es) deseado(s) y el grupo protector de 5'-hidroxilo puede eliminarse para generar el compuesto de la Fórmula Va. Determinados grupos protectores pueden introducirse simultáneamente en el 3'-hidroxilo y en el 5'-hidroxilo y luego eliminarse selectivamente del grupo 5' hidroxilo sin eliminarse del grupo 3' hidroxilo.
- Un grupo protector sililo es típicamente un grupo $-\text{Si}(\text{alquilo } C_1- C_6)_3$ opcionalmente sustituido. Un grupo protector sililo también puede ser un grupo *t*-butildimetilsililo. El grupo opcionalmente sustituido $-\text{Si}(\text{alquilo } C_1- C_6)_3$ puede ser un grupo $-\text{Si}(\text{alquilo } C_1-C_4)_3$. El grupo es (es decir, los grupos alquilo son) preferiblemente no sustituido. Los ejemplos ilustrativos incluyen el trietilsililo, triisopropilsililo y *t*-butildimetilsililo.
- Un grupo protector éster puede seleccionarse entre $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo } C_1- C_6$ opcionalmente sustituido y $-\text{C}(\text{O})-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido.
- El grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo } C_1- C_6$ opcionalmente sustituido puede ser un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo } C_1- C_6$.
- El grupo (es decir, el grupo alquilo) es preferiblemente no sustituido. Los ejemplos ilustrativos incluyen acetilo y propionilo.
- El grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido puede ser un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{fenilo}$. Los grupos $-\text{C}(\text{O})-\text{fenilo}$ también pueden denominarse grupos benzoilo protectores. El grupo (es decir, el grupo fenilo) puede ser sustituido o no sustituido. Ejemplos ilustrativos son el benzoilo y el 4-clorobenzoilo.
- Un grupo protector carbonato puede seleccionarse entre $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo } C_1- C_6$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O } CH_2-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alilo}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-CH_2-\text{fluorenilo}$.
- El grupo opcionalmente sustituido $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo } C_1- C_6$ puede ser un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{O } C_1-C_4-\text{alquilo}$. El grupo (es decir, el grupo alquilo) es preferiblemente no sustituido. Ejemplos ilustrativos son $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{metilo}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{etilo}$. Un ejemplo particularmente preferido es $\text{OC}(\text{O})t\text{Bu}$. El grupo $-\text{C}(\text{O})\text{O } CH_2-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido es preferiblemente un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ bencilo opcionalmente sustituido. Ejemplos ilustrativos incluyen $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ bencilo y $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(4-\text{metoxibencil})$.
- Un grupo bencilo protector es un grupo $-(C_1-\text{alquileo})-\text{arilo}$ opcionalmente sustituido. El grupo opcionalmente sustituido $-(C_1-\text{alquileo})-\text{arilo}$. los ejemplos ilustrativos incluyen el bencilo, el 1-etilbenceno ($-\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$), el 4-metoxibencilo, el 4-nitrobencilo, el 4-bromobencilo, el 2,3- dimetoxibencilo y el 2,4-dimetoxibencilo.
- El grupo opcionalmente sustituido $-\text{alquilo } C_1-C_2-\text{O}-\text{alquilo } C_1-C_4$ puede ser un $-\text{alquilo } C_1-C_2-\text{O}-$ grupo alquilo C_1-C_2 . El grupo es (es decir, los grupos alquilo son) preferiblemente no sustituidos. Los ejemplos ilustrativos incluyen metoximetilo (MOM) y el 2-metoxietoximetilo (MEM).
- El grupo opcionalmente sustituido $-\text{C}(\text{arilo})_3$ puede ser un grupo $-\text{C}(\text{fenilo})_3$. Los ejemplos ilustrativos incluyen el tritilo.
- Los reactivos de Grignard ejemplares incluyen haluros de *t*-butilmagnesio como *t*-BuMgCl, *t*-BuMgBr. Preferiblemente, la base B1 es *t*-BuMgCl.
- Las bases nitrogenadas ejemplares incluyen *N*-alquilimidazoles, (por ejemplo, *N*-metilimidazol (NMI)), imidazol, piridinas opcionalmente sustituidas, (por ejemplo, colidina, piridina, 2,6-lutidina) y trialquilaminas (por ejemplo, trietilamina y diisopropiletilamina).
- Los agentes sililantes (SA1) ejemplares incluyen cloruros de sililo, sililsulfonatos (por ejemplo, triflato) y hexametildisilazano.
- Los ácidos de Lewis ejemplares incluyen SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{OR})_4$, AlMe_3 , AlMe_2Cl , AlMeCl_2 , AlCl_3 , fuentes de BF_3 (p. ej. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$), BCl_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, FeCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, InBr_3 y tioureas.
- Los fenoles ejemplares que pueden usarse como ácidos en los métodos de ciertos aspectos de la invención incluyen los que tienen grupos que retiran electrones unidos al anillo bencénico. Los ejemplos incluyen pentafluorofenol, 2-nitrofenol, 3-nitrofenol y 4- nitrofenol.
- Los ácidos carboxílicos ejemplares incluyen los ácidos alquilcarboxílicos, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico y los ácidos arilcarboxílicos, por ejemplo, el ácido benzoico.
- Los ácidos sulfónicos ejemplares incluyen el ácido alcanfor sulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico.
- A lo largo de esta especificación, "forma diastereoisoméricamente enriquecida" y "forma sustancialmente diastereoisoméricamente pura" significan una pureza diastereoisomérica superior al 95%. Por "forma

diastereoisoméricamente enriquecida" y "forma sustancialmente diastereoisoméricamente pura" puede entenderse una pureza diastereoisomérica superior al 98%, superior al 99% o superior al 99.5%.

- 5 Cualquiera de los grupos alquilo y arilo (por ejemplo, fenilo, incluidos los grupos fenilo de los grupos bencilo) antes mencionados, están opcionalmente sustituidos, siempre que sea químicamente posible, por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre el grupo consistente en: oxo, =NR^a, =NOR^a, halo, nitro, ciano, NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aCONR^aR^a, NR^aCO₂R^a, OR^a, SR^a, SOR^a, SO₃R^a, SO₂R^a, SO₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; en donde R^a se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre H, C₁-C₄ alquilo y haloalquilo C₁-C₄.

Puede ser que cualquiera de los grupos alquilo antes mencionados sea no sustituido.

- 10 Puede ocurrir que cualquiera de los grupos arilo antes mencionados (por ejemplo, fenilo, incluidos los grupos fenilo de los grupos bencilo) estén opcionalmente sustituidos, cuando sea químicamente posible, por 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre los siguientes grupos formado por: halo, nitrato, ciano, NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aCONR^aR^a, NR^aCO₂R^a, OR^a, SR^a, SOR^a, SO₃R^a, SO₂R^a, SO₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquenilo C₂-C₄ y C₁-C₄ haloalquilo; en donde R^a se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo C₁-C₄ y C₁-C₄ haloalquilo.

Puede ser que cualquiera de los grupos arilo antes mencionados (por ejemplo, fenilo, incluidos los grupos fenilo en grupos bencilo) estén opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes que son cada uno independientemente en cada ocurrencia seleccionados del grupo que consiste en: halo, nitro, OR^a; alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄; en donde R^a es independientemente en cada ocurrencia seleccionado entre H, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

- 20 Los grupos arilo tienen de 6 a 20 átomos de carbono, según sea apropiado para satisfacer los requisitos de valencia. Los grupos arilo son grupos carbocíclicos que cumplen la regla de Huckel (es decir, contienen un sistema de anillos carbocíclicos con 2(2n + 1) electrones π). Los grupos arilo pueden ser grupos fenilo opcionalmente sustituidos, grupos bifenilo opcionalmente sustituidos, grupos naftalenilo opcionalmente sustituidos o grupos antraceno opcionalmente sustituidos. Igualmente, los grupos arilo pueden incluir porciones carbocíclicas no aromáticas. Preferiblemente, un grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Los grupos alquilo pueden ser de cadena recta o ramificada. Así, por ejemplo, un grupo alquilo C₄ puede ser *n*-butilo, *i*-butilo o *t*-butilo.

Los grupos alquilenos son bi-radicales alquilo. Los ejemplos incluyen -CH₂- y -CH₂CH₂-. Un grupo alquilenos C₁- puede ser -CH₂- o -CHMe-.

- 30 Los disolventes orgánicos incluyen, pero no están limitados a, acetonitrilo, éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, metil-*tert*-butil éter); cetonas (por ejemplo, acetona y metil isobutil cetona); disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano); y amidas (por ejemplo, DMF, NMP); o mezclas de los mismos.

- 35 Cuando el paso d) del primer aspecto se realiza en presencia de una base nitrogenada, el disolvente orgánico es más preferiblemente un disolvente halogenado o una amida.

El paso d) se realiza típicamente a una temperatura adecuada, por ejemplo, de -5°C a 40°C aproximadamente. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. La reacción puede agitarse durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 16 horas y preferiblemente de aproximadamente 30 min a aproximadamente 60 min.

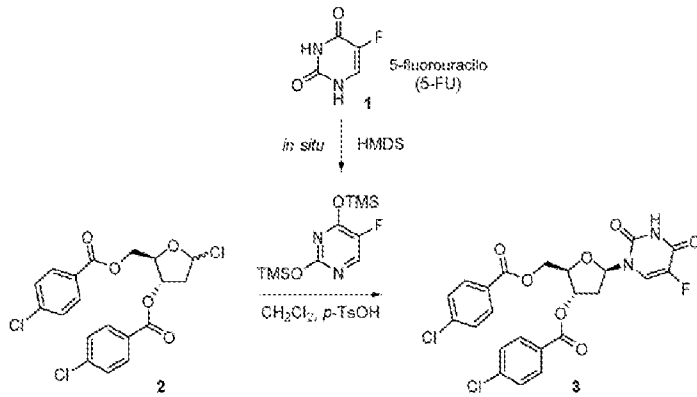
- 40 Los procesos de la invención también pueden implicar la desprotección de los grupos protectores hidroxilo.

Puede ser que el paso de desprotección (paso b) se lleve a cabo sin purificar el producto del paso a). Puede ser que el paso de desprotección (paso e) se lleve a cabo sin purificar el producto del paso d).

- 45 Cuando un grupo protector es lábil al ácido (por ejemplo, tritilo, C(O)OfBu, MOM, MEM, 2,4-dimetoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, -C(Me)₂-), el paso de desprotección puede ser realizado utilizando un ácido adecuado. El ácido puede ser un ácido de Bronsted (por ejemplo, TFA, ácido fosfórico, HCl o ácido fórmico) o un ácido de Lewis (por ejemplo, ZnBr₂, CeCl₃). Los ácidos de Lewis (por ejemplo, ZnBr₂) son menos preferidos. El HCl también es menos preferido. Preferiblemente, el ácido es TFA.

- 50 Cuando un grupo protector es sensible a la base, por ejemplo acetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, el paso de desprotección puede realizarse utilizando una base adecuada, por ejemplo NH₃ acuoso, solución metanólica de amoníaco, NaOH acuoso. Los grupos sensibles a bases pueden ser menos preferidos para R⁶.

- Cuando un grupo protector es un grupo sililo (por ejemplo, trietilsililo o *t*-butildimetilsililo), el paso de desprotección puede realizarse utilizando un ácido adecuado (por ejemplo, TFA) o utilizando una fuente de fluoruro adecuada (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorosilícico, HF).
- 5 Cuando un grupo protector es un grupo bencilo o un grupo C(O)O bencilo, el paso de desprotección puede realizarse utilizando H₂ y un catalizador adecuado (por ejemplo, Pd/C). Tales grupos protectores pueden ser menos preferidos.
- Cuando un grupo protector es un 4-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, 2,4- dimetoxibencilo o C(O)O-(4-metoxibencilo) el paso de desprotección puede realizarse utilizando un agente oxidante adecuado (por ejemplo, ácido *meta*-cloroperbenzoico).
- 10 Cuando un grupo protector es -C(O)-O-alilo, el paso de desprotección puede realizarse utilizando (PPh₃)₄Pd y un captor nucleofílico apropiado para el catión alílico, como NaBH₄ o ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico.
- Cuando un grupo protector es -C(O)-O-CH₂-fluorenilo, el paso de desprotección puede realizarse con piperidina.
- 15 El paso de desprotección puede realizarse en un disolvente orgánico o en una mezcla de los mismos. Los disolventes orgánicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano); alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol) y éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico).
- Cuando el paso de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido (por ejemplo, TFA), el disolvente orgánico es preferiblemente un disolvente halogenado, por ejemplo diclorometano.
- 20 La reacción de desprotección puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, entre -10°C y aproximadamente 30°C, por ejemplo, a aproximadamente 10°C. Una temperatura conveniente para llevar a cabo la reacción es de -5°C a 5°C. La reacción puede agitarse durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 16 horas y preferiblemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, y más preferiblemente de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.
- Cuando la desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido (por ejemplo, TFA), el aislamiento del producto obtenido tras la desprotección se realiza típicamente apagando con una base apropiada el exceso de ácido utilizado en el paso de desprotección, y extrayendo el producto con un disolvente orgánico inmiscible en agua y recuperando el producto por evaporación del disolvente orgánico.
- 25 Ejemplos de disolventes orgánicos inmiscibles en agua útiles en la extracción incluyen ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares; disolventes clorados como diclorometano, cloroformo y similares; disolventes de hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno y similares; preferiblemente acetato de etilo.
- 30 En ciertas realizaciones, puede todavía ser deseable purificar el producto de todos y cada uno de los pasos de la reacción. Los métodos de purificación son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cromatografía por ejemplo, cromatografía en columna), recristalización y destilación. En otras realizaciones, no es necesaria la purificación.
- 35 Se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones a las realizaciones aquí descritas. Por lo tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como limitante, sino simplemente como una ejemplificación de las realizaciones preferidas. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo de operación de la presente invención tienen únicamente fines ilustrativos. Otros arreglos y métodos pueden ser implementados por los expertos en la técnica, sin apartarse del alcance y espíritu de esta invención. Además, los expertos en la técnica podrán imaginar otras modificaciones dentro del alcance y espíritu de la especificación anexa.
- 40 A lo largo de esta especificación se utilizan las siguientes abreviaturas:
- Ejemplos
- La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.
- 45 Ejemplo 1: Preparación de 3',5'-di-O-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-2'-β-desoxiuridina 3 (un ejemplo ilustrativo de un compuesto de la Fórmula IIIa).



1-cloro-3,5-di-(4-clorobenzoil)-
2-desoxi-D-ribosa (Clororibosa)

3',5'-di-O-(4-clorobenzoil)-
5- fluoro-2'- P-desoxiuridina

5 En un recipiente de 1 l a 30 °C se añadió bis(trimetilsilil)amina [HMDS] (100 ml, 2 v/p con respecto a 1), 5-fluorouracilo 1 (16.65 g, 0.128 moles) y se agitó durante 10-20 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4-6 h, tras lo cual se enfrió a 75 °C y el HMDS que no había reaccionado se eliminó al vacío (600 mm de Hg, 75°C). La reacción fue transformada en azeotrópica enfriando el recipiente a 35 °C, añadiendo clorobenceno (100 ml, 2 v/p) que se destiló al vacío (600 mm de Hg, 75 °C); este procedimiento se repitió dos veces. La masa de reacción se enfrió a 25 °C, se añadió CH_2Cl_2 (225 ml., 4 v/p de la masa anterior), y a continuación la reacción se enfrió a 5 °C.

10 Se añadió 1-cloro-3,5-di-(4-clorobenzoil)-2-desoxi-d-ribosa 2 (50 g, 0.0582 mol es 25 g 0.1168 mol es 50 g) y más CH_2Cl_2 (25 ml, 0.5 v/p) y la mezcla de reacción se agitó durante 15-30 min a 5 °C. se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (2.214 g, 0.01164 moles) a 5 °C, se elevó la temperatura a 12 ± 3 °C y posteriormente se agitó durante 20-24 h (si la temperatura aumenta por encima de 15 °C aumenta la proporción del anómero α).

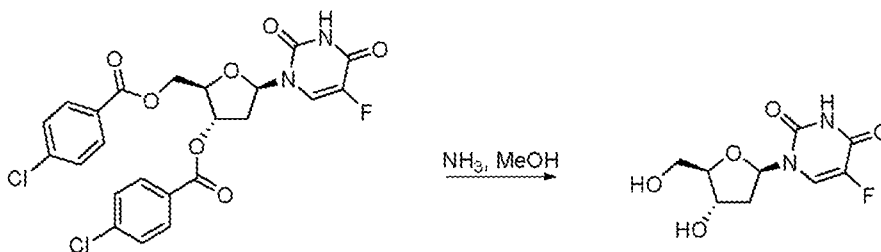
15 Una vez completada la reacción, según lo determinado por HPLC, se transfirió a un matraz de 2 l que contenía isopropanol ($^i\text{PrOH}$) (250 ml, 5 v/p) a 25 °C, utilizando $^i\text{PrOH}$ adicional (500 ml) para ayudar a la transferencia. La pasta líquida de la reacción se agitó durante 2-3 h a 25 °C, tras lo cual se filtró al vacío y se lavó con $^i\text{PrOH}$ (100 ml a 25 °C). La torta de filtración húmeda se recrystalizó de ácido acético (750 ml, 15 v/p) a 80 °C enfriando a 25 °C gradualmente durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a 25 °C, después se filtró y se lavó con ácido acético (100 ml, 2 v/p), $^i\text{PrOH}$ (100 ml, 2 v/p), y se secó al vacío a 55 °C para dar 3:

20 Resultado:

Peso del compuesto 3: 38.5 g
Rendimiento: 63 %
Pureza HPLC: 99.49 % (anómero α 0.1%)

25 Los datos de caracterización de 3 son consistentes con los publicados anteriormente en Aoyama *et al.* (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, 60, 2073-2077).

Ejemplo 2: Preparación de 2'-desoxi-5-fluorouridina (FUDR).



3',5'-di-O-(4-clorobenzoil)-
5- fluoro-2'- P-desoxiuridina

FUDR
2'-desoxi-5-fluorouridina

30 A una solución de amoníaco metanólico (10-12% p/p; 500 ml, 10 v/p) a 10 °C se añadió se añadió 3',5'-di-O-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-2'- β -desoxiuridina 3 (50 g, 0.0955 mol). La mezcla de reacción se elevó a 25 °C durante 1-2 h y se mantuvo a esta temperatura durante 20-24 h. Cuando la reacción se completó, según se determinó por HPLC, se filtró a través de Celite® a 25 °C. Se lavó el Celite® con MeOH (100 ml, 2 v/p) y el filtrado combinado se concentró a 50-100 ml al vacío (600 mm de Hg, <45 °C). Se añadió acetato de etilo (100 ml, 2 v/p) y se concentró al vacío hasta aproximadamente 50-100 ml. Se añadió más acetato de etilo (350 ml, 7 v/p) y se mantuvo la pasta líquida resultante

35

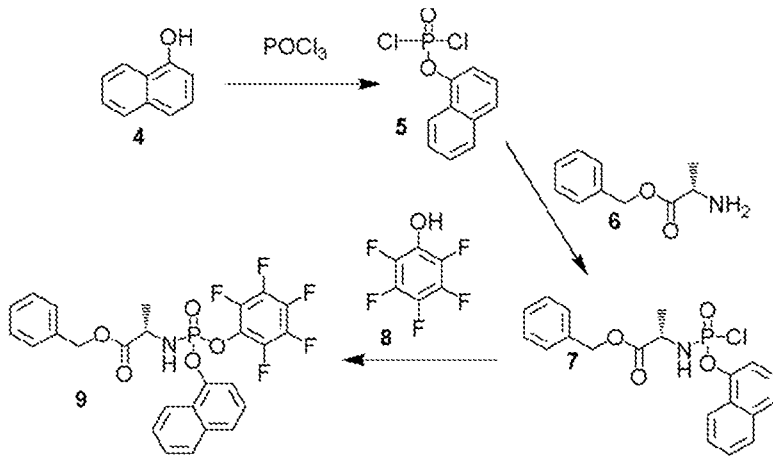
a 30 °C durante 2-3 h. A continuación, la pasta líquida de la reacción se filtró al vacío y se lavó con acetato de etilo (100 ml, 2 v/p). El sólido resultante se trituró con acetato de etilo (150 ml, 3v) a 30 °C, se filtró bajo vacío, se lavó con más con acetato de etilo (100 ml, 2 v/p) y se secó al vacío para obtener FUDR como sólido:

Resultado:

5	Peso del compuesto FUDR:	20.2 g
	Rendimiento:	86.2%.
	Pureza HPLC:	99.94

Los datos de caracterización del FUDR son consistentes con los publicados anteriormente, por ejemplo en Aoyama *et al.* (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987, 60, 2073-2077).

- 10 Ejemplo 3: Preparación de la mezcla diastereoisomérica del éster 9 bencílico del ácido 2-[(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)-nafto-1-oxifosforil amino] propiónico 9 (Un ejemplo ilustrativo de un compuesto de la Fórmula IVb).



- 15 El alfa-naftol 4 (100 g) se disolvió en DCM (1 l) a 25°C y se añadió POCl₃ (1.1 eq) a 25°C y se agitó durante 10 min antes de enfriar la mezcla a -70°C y se agitó durante 10 min. Se añadió lentamente trietilamina (1.1 eq.) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C y la mezcla se agitó durante 1 h a -70°C. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 1 h antes de enfriarse a -50°C. Se añadió el éster bencílico de L-alanina 6 (sal de HCl; 1 eq.) a la mezcla, que se agitó durante 10 min antes de añadir trietilamina (2.2 eq.) en DCM (200 ml) a -50°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 1 h a -50°C antes de calentarla a 25°C y agitarla durante 1 h más. La mezcla se enfrió a -10°C y se agitó durante 10 min antes de añadir lentamente a la masa de reacción pentafluorofenol 8 en DCM (200 ml) a menos de -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min antes de añadir trietilamina (1,1 eq.) durante 30 min a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min antes de añadir trietilamina (1,1 eq.) durante 30 min a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min antes de añadir trietilamina (1,1 eq.) durante 30 min a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min antes de añadir trietilamina (1,1 eq.) durante 30 min a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min antes de añadir trietilamina (1,1 eq.) durante 30 min a -10°C. La mezcla se calentó hasta 25°C y se agitó durante 5-10 min antes de separar la capa orgánica. La capa acuosa fue sometida a extracción con DCM (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato sódico al 7 % (2X1 l) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro antes de ser concentrado al vacío.

- 25 Se añadió IPA/agua al 50% (2.4 l) al compuesto crudo y se agitó durante 1 h a 25°C. El compuesto sólido se filtró y la torta húmeda se lavó con IPA/agua 50% (500 ml) antes de secalarla al vacío. De nuevo, se añadió IPA/agua al 50% (2.4 l) al compuesto crudo y se agitó durante 1 h a 25°C antes de filtrarlo y se lavó de nuevo la torta húmeda con IPA al 50%/agua (500 ml) antes de secar al vacío. El compuesto semiseco se lavó con ciclohexano (10 v/p) a 25-30°C durante 1 h antes de lavar el compuesto sólido con ciclohexano (2 l) y el compuesto húmedo 9 se secó al vacío a 55-60°C durante 12 h

Resultados:

35	Peso del compuesto 9:	252 g
	Rendimiento global:	66%
	Pureza HPLC:	98,31 % (la proporción diastereoisomérica es 1:1)

³¹P RMN (202 MHz, CDCl₃): δ_p -1.35, -1.41; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H 8.13-8.10 (1H, m, H-Ar), 7.90 – 7.88 (1H, m, H-Ar), 7.73 (1H, d aparente, J = 8.5 Hz, H-Ar), 7.62 - 7.55 (3H, m, H-Ar), 7.45 – 7.41 (1H, m, H-Ar), 7.36 – 7.28 (5H, m, H-Ar), 5.01 (1H, s aparente, CH₂Ph), 5.12 (1H, q, J = 12.5 Hz, CH₂Ph), 4.38 – 4.31 (1H, m, NHCHCH₃), 4.17 - 4.08 (1H, m, NHCHCH₃), 1.49, 1.47 (3H, 2 x d, J = 3.5 Hz, NHCHCH₃); MS (ES⁺) m/z: 574 (M + Na⁺, 100%), Masa exacta:

$C_{26}H_{19}F_5NO_5P$ requerido 551.40 encontrado 574.05 ($M + Na^+$); HPLC en fase inversa, eluyendo con $H_2O/MeOH$ en 20/80 en 35 min, $F = 1$ ml/min, $\lambda = 254$, dos picos para dos diastereoisómeros con $t_R = 12.96, 14.48$ min.

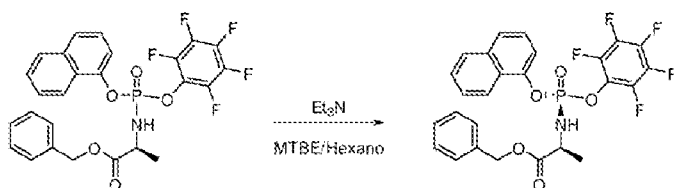
Los diastereoisómeros del compuesto 9 se separaron por HPLC con Biotage Isolera utilizando un cartucho C18 SNAP Ultra (30 g) con una mezcla de $MeOH/H_2O$ (70%/30%) como un eluyente para dar: el isómero de elución rápida (se cree que es el diastereoisómero Rp) y el isómero de elución lenta (se cree que es el diastereoisómero Sp).

Nota: Los isómeros se denominan de elución rápida (FE) y de elución lenta (SE) sobre la base del tiempo de retención en el cartucho C18 (fase inversa) y en la columna analítica de HPLC.

Isómero de elución rápida (se cree que es el diastereoisómero Rp): ^{31}P RMN (202 MHz, $CDCl_3$): $\delta_p - 1.41$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.02 (1H, dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, *H-Ar*), 7.79 (1H, dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, *H-Ar*), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, *H-Ar*), 7.53 – 7.45 (3H, m, *H-Ar*), 7.33 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.28 – 7.23 (5H, m, *H-Ar*), 5.09 (s, 2H, CH_2Ph), 4.29 – 4.21 (1H, m, $NHCHCH_3$), 4.02 – 3.97 (1H, m, $NHCHCH_3$), 1.38 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $NHCHCH_3$); MS (ES+) m/z : MS (ES+) m/z : 574 ($M + Na^+$, 100%), Masa exacta: $C_{26}H_{19}F_5NO_5P$ requerido 551.40 encontrado 574.05 ($M + Na^+$); HPLC en fase inversa, eluyendo con $H_2O/MeOH$ en 20/80 en 35 min, $F = 1$ ml/min, $\lambda = 254$, $t_R = 12.96$.

Isómero de elución lenta (se cree que es el diastereoisómero Sp): ^{31}P RMN (202 MHz, $CDCl_3$): $\delta_p - 1.36$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.14 – 8.11 (1H, m, *H-Ar*), 7.90 – 7.87 (1H, m, *H-Ar*), 7.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.58 – 7.55 (2H, m, *H-Ar*), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.34 – 7.30 (5H, m, *H-Ar*), 5.12 (2H, q, $J = 12.5$ Hz, CH_2Ph), 4.35 – 4.29 (1H, m, $NHCHCH_3$), 4.04 – 4.00 (1H, m, $NHCHCH_3$), 1.48 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $NHCHCH_3$); MS (ES+) m/z : MS (ES+) m/z : 574 ($M + Na^+$, 100%), Masa exacta: $C_{26}H_{19}F_5NO_5P$ requerida 551.40 encontrada 574.05 ($M + Na^+$); HPLC en fase inversa, eluyendo con $H_2O/MeOH$ en 20/80 en 35 min, $F = 1$ ml/min, $\lambda = 254$, $t_R = 14.48$.

Ejemplo 4: Enriquecimiento del diastereoisómero Sp del diastereoisómero Sp del éster bencílico del ácido 2-[[2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi]-nafto-1-oxifosforil amino] propiónico (9)



9 (mezcla 1:1 Sp y Rp)

9 (diastereoisómero Sp)

Se disolvió una mezcla diastereoisomérica 1:1 del compuesto 9 (25 g) en MTBE al 10% / *n*-hexano (500 ml) y se añadió trietilamina (2.5 ml) a la masa de reacción a 25 °C. La mezcla se agitó durante 80 h a 30 °C. La mezcla se filtró y la torta húmeda se lavó con MTBE/*n*-hexano al 10% (75 ml) antes de secarla al vacío 30 min.

Se añadió un 50% de IPA/agua (200 ml) al compuesto crudo anterior y se agitó durante 1 h a 25-35°C antes de filtrar. La torta húmeda se lavó con IPA/agua al 50% (100 ml) antes de secarla al vacío a 55-60°C durante 12 h para dar XX en forma enriquecida en el diastereoisómero:

Resultado:

Peso del compuesto Sp-9:	17 g
Rendimiento:	68 %
Pureza HPLC:	97.66 %

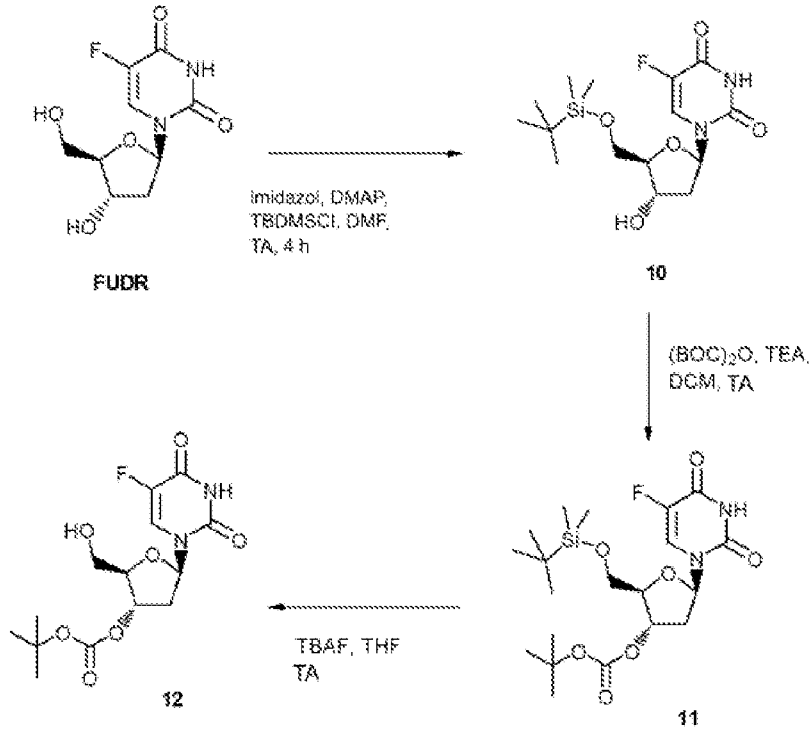
Isómero de elución lenta (se cree que es diastereoisómero Sp): ^{31}P RMN (202 MHz, $CDCl_3$): $\delta_p - 1.36$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 8.14 – 8.11 (1H, m, *H-Ar*), 7.90 – 7.87 (1H, m, *H-Ar*), 7.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.58 – 7.55 (2H, m, *H-Ar*), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, *H-Ar*), 7.34 – 7.30 (5H, m, *H-Ar*), 5.12 (2H, q, $J = 12.5$ Hz, CH_2Ph), 4.35 – 4.29 (1H, m, $NHCHCH_3$), 4.04 – 4.00 (1H, m, $NHCHCH_3$), 1.48 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $NHCHCH_3$); MS (ES+) m/z : MS (ES+) m/z : 574 ($M + Na^+$, 100%), Masa exacta: $C_{26}H_{19}F_5NO_5P$ requerida 551.40 encontrada 574.05 ($M + Na^+$); HPLC fase inversa, eluyendo con $H_2O/MeOH$ en 20/80 en 35 min, $F = 1$ ml/min, $\lambda = 254$. $t_R = 14.48$.

La estereoquímica (*Rp* vs *Sp*) de los dos isómeros del compuesto 9 descritos anteriormente ha sido asignada tentativamente sobre la base de la comparación del desplazamiento químico de ^{31}P , los espectros de RMN de 1H y los tiempos de retención por HPLC de los isómeros de NUC-3373 fabricados usando los isómeros del compuesto 9 con los de otros ProTides conocidos en la literatura. Como se ha mencionado anteriormente, la estereoquímica del estereocentro del fosfato se invierte durante el proceso de la invención, por lo que el diastereoisómero (S) del compuesto 9 formará el diastereoisómero (S) de NUC-3373 y, del mismo modo, el diastereoisómero (R) del compuesto 9 formará el diastereoisómero (R) de NUC-3373. La asignación estereoquímica está respaldada por la difracción de

rayos X en polvo y la calorimetría de barrido diferencial que se ha llevado a cabo en los dos isómeros del compuesto 9, pero esto no es definitivo en sí mismo.

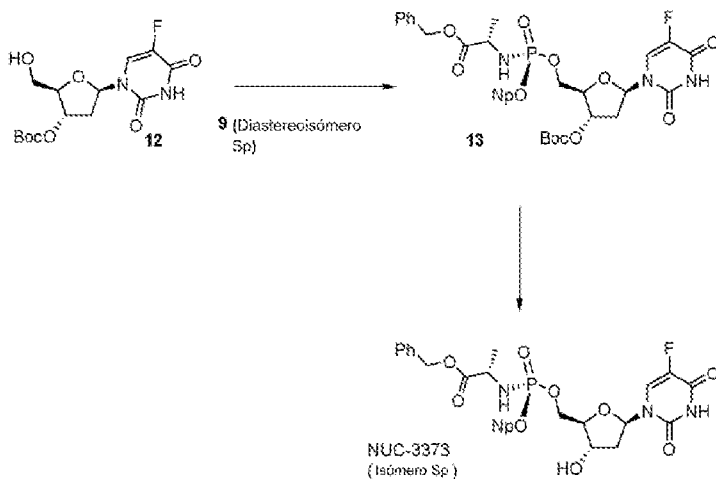
Ejemplo 5 - Formación de isómeros Sp y Rp de NUC-3373

5 El FUDR 12 protegido con 3'-BOC (un ejemplo ilustrativo de un compuesto de la Fórmula Va) puede fabricarse según el esquema siguiente.



A continuación, el compuesto 12 puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula IVb.

Ejemplo 6: Preparación del isómero Sp de Nuc-3373 a partir de 12 y del isómero Sp del compuesto 9.



10

El compuesto 12 (1g) y el isómero Sp del compuesto 9 (1.2 eq) se disolvieron en THF (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de *t*-butil-magnesio (2.5 eq., 2,0 M en THF) a la mezcla a lo largo de 15 min. La mezcla se calentó y se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió solución de cloruro amónico sat. (10 ml). Se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua desionizada (5 ml)

15

ES 2 980 271 T3

seguido de una solución de cloruro sódico al 20% (5 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de concentrar al vacío para obtener 2.16 g del compuesto 13 (rendimiento bruto del 100%).

5 El compuesto 13 crudo (1 g) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente TFA (2 ml) a la mezcla, manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se calentó hasta 30°C y se agitó durante 6 h. La
mezcla se enfrió hasta 10 °C y se añadió lentamente agua desionizada (5 ml), manteniendo la temperatura por debajo
de 20 °C. Tras agitar durante 10 minutos, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (5 ml). Las
capas orgánicas combinadas se lavaron con agua desionizada (2 X 5 ml), solución de bicarbonato sódico al 7% (2 X
5 ml) y solución de cloruro sódico (5 ml) antes de secar con sulfato sódico anhidro (1 p/p) y concentrar al vacío. El
10 compuesto crudo se purificó con cromatografía en columna en acetato de etilo / DCM utilizando gel de sílice (malla
100-200). El compuesto puro se eluyó en acetato de etilo / DCM al 50% hasta acetato de etilo al 100%. Las fracciones
puras combinadas se concentraron al vacío antes de que la pasta líquida del compuesto se lavara con ciclohexano (5
ml) para dar NUC-3373.

Resultado:

Peso de NUC-3373 (isómero Sp): 9.3 g

15 Rendimiento global: 70 %

Pureza HPLC: 96.86

1H-RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8.16 - 8.14 (m, 1H, *H*-Ar), 7.90 - 7.80 (m, 1H, *H*-Ar), 7.72 - 7.70 (m, 2H, *H*-Ar), 7.54 -
7.49 (m, 3H, *H*-Ar, *H*-6), 7.43 (t aparente, 1H, *J* = 8.0 Hz, *H*-Ar), 7.35 - 7.27 (m, 5H, *H*-Ar), 6.16 - 6.13 (m, 1H, *H*-1'),
5.11 (sistema AB, *J* = 30 12.0 Hz, 2H, O CH₂Ph), 4.35 - 4.33 (m, 2H, 2 x *H*-5'), 4.30 - 4.28 (m, 1H, *H*-3'), 4.14 - 4.08
20 (m, 1H, CHCH₃), 4.07 - 4.04 (m, 1H, *H*-4'), 2.14 - 2.09 (m, 1H, *H*-2'), 1.74 - 1.68 (m, 1H, *H*-2'), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H,
CHCH₃);

13C-RMN (125 MHz, MeOD): δ_C 174.92 (d, ³*J*_{C-P} = 3.75 Hz, C=O, éster), 159.37 (d, ²*J*_{CF} = 25.9 Hz, C=O, base), 150.54
(d, ⁴*J*_{CF} = 4.0 Hz, C=O, base), 147.99 (d, ²*J*_{C-P} = 7.1 Hz, C-Ar, Naph), 141.75 (d, ¹*J*_{CF} = 232.1 Hz, CF-base), 137.18.
136.29 (C-Ar), 129.59. 129.36. 128.90. 127.91 (CH-Ar), 127.83 (d, ³*J*_{C-P} = 5.4 Hz, C-Ar, Naph), 127.59. 126.52,
25 126.50, 126.18 (CH-Ar), 125.54 (d, ²*J*_{CF} = 34.1 Hz, CH-base), 122.64 (CH-Ar), 116.29 (d, ³*J*_{C-P} = 2.75 Hz, CH-
Ar, Naph), 86.95 (C-1'), 86.67 (d, ³*J*_{C-P} = 8.1 Hz, C-4'), 72.12 (C-3'), 68.05 (O CH₂Ph), 67.85 (d, ²*J*_{C-P} = 5.3 Hz,
C-5'), 51.96 (CHCH₃), 40.84 (C-2'), 20.52 (d, ³*J*_{C-P} = 7.5 Hz, CHCH₃).

³¹P-RMN (202 MHz, MeOD): δ_P 4.62;

¹⁹F RMN (470 MHz, MeOD): δ_F -167.19;

30 (ES+) *m/z* Hallado: (M + Na⁺) 636.1520. Requerido C₂₉H₂₉N₃O₉FNaP: (M⁺), 613.15.

HPLC inversa (Varian Pursuit XRs 5 C18. 150 x 4.6 mm) eluyendo con (H₂O/AcCN de 90/10 a 0/100) en 35 min,
t_R 16.61 min.

Se puede acceder al isómero *R_p* del NUC-3373 realizando el proceso anterior pero partiendo del
diastereoisómero *R_p* del compuesto 9:

35 1H-RMN (500 MHz, MeOD): δ_H 8.17 - 8.15 (m, 1H, *H*-Ar), 7.91 - 7.88 (m, 1H, *H*-Ar), 7.72 - 7.69 (m, 2H, *H*-Ar), 7.56
- 7.52 (m, 2H, *H*-Ar, *H*-6), 7.50 - 7.48 (m, 1H, *H*-Ar), 7.39 (t aparente, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-Ar), 7.35 - 7.28
(m, 5H, *H*-Ar), 6.16 - 6.09 (m, 1H, *H*-1'), 5.13 (s, 2H, O CH₂Ph), 4.35 - 4.25 (m, 3H, 2 x *H*-5', *H*-3'), 4.14 - 4.08 (m, 1H,
CHCH₃), 4.05 - 4.03 (m, 1H, *H*-4'), 2.15 - 2.10 (m, 1H, *H*-2'), 1.74 - 1.68 (m, 1H, *H*-2'), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H,
CHCH₃);

40 13C-RMN (125 MHz, MeOD): δ_C 174.58 (d, ³*J*_{C-P} = 5.0 Hz, C=O, éster), 159.38 (d, ²*J*_{CF} = 26.3 Hz, C=O), 150.48
(C=O base), 147.80 (d, ²*J*_{C-P} = 6.5 Hz, C-Ar, Naph), 141.67 (d, ¹*J*_{CF} = 232.5 Hz, CF-base), 137.15, 136.26 (C-Ar),
129.62, 129.40, 129.36, 128.96, 127.89 (CH-Ar), 127.84 (d, ³*J*_{C-P} = 5.5 Hz, C-Ar, Naph), 127.59, 126.57, 126.55,
45 126.21 (CH-Ar), 125.61 (d, ²*J*_{CF} = 34.0 Hz, CH-base), 122.62 (CH-Ar), 116.55 (d, ³*J*_{C-P} = 3.75 30 Hz, CH-Ar, Naph),
86.97 (C-1'), 86.66 (d, ³*J*_{C-P} = 7.5 Hz, C-4'), 72.01 (C-3'), 68.07 (O CH₂Ph), 67.84 (d, ²*J*_{C-P} = 5.0 Hz, C-5'), 51.83
(CHCH₃), 40.89 (C-2'), 20.42 (d, ³*J*_{C-P} = 7.5 Hz, CHCH₃).

³¹P-RMN (202 MHz, MeOD): δ_P 4.27;

¹⁹F RMN (470 MHz, MeOD): δ_F -167.27;

(ES+) *m/z* hallado: (M + Na⁺) 636.1520. Requerido C₂₉H₂₉N₃O₉FNaP: (M⁺), 613.15

50 HPLC inversa (Varian Pursuit XRs 5 C18, 150 x 4,6 mm) eluyendo con (H₂O/MeOH de 90/10 a 0/100) en 35 min., *t_R*
16.03 min.

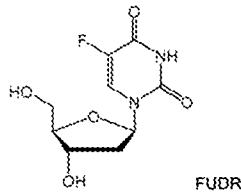
ES 2 980 271 T3

La estereoquímica (*Rp* frente a *Sp*) de los dos isómeros del NUC-3373 descritos anteriormente se ha asignado tentativamente sobre la base de la comparación del desplazamiento químico de ^{31}P , los espectros de RMN de ^1H y los tiempos de retención en HPLC con los de otros ProTides conocidos en la literatura.

5 La estereoquímica del compuesto 9 se ha asignado tentativamente sobre la base de qué isómero de NUC-3373 forma ese isómero del compuesto 9.

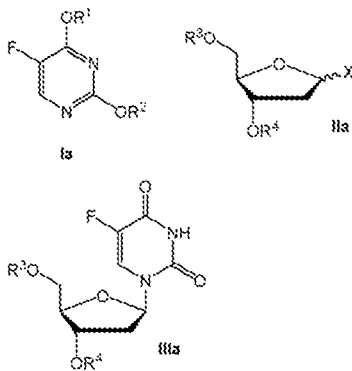
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de FUDR con una pureza diastereoisomérica superior al 95%:



en donde el proceso comprende el paso a) y, opcionalmente, el paso b):

5 a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula Ia con un compuesto de la Fórmula IIa en presencia de un ácido A1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula IIIa con una pureza diastereoisomérica superior al 95%:



en donde R¹ y R² son cada uno independientemente grupos trialkilsililo; R³ y R⁴ son cada uno un grupo benzoilo sustituido o no sustituido; y X es un grupo saliente; y

10 b) eliminar el grupo R³ y R⁴ protector del compuesto de la Fórmula IIIa para proporcionar FUDR en una pureza diastereoisomérica superior al 95%;

en donde el paso de reacción de un compuesto de la Fórmula Ia con un compuesto de la Fórmula IIa se lleva a cabo a una temperatura T1 comprendida en el intervalo de 9 °C a 15 °C.

15 2. Un proceso de la reivindicación 1, en donde el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula Ia con un compuesto de la Fórmula IIa se lleva a cabo en un disolvente S1 seleccionado entre acetonitrilo (ACN), 1,2-dicloroetano (DCE) y diclorometano (DCM).

3. Un procedimiento de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el ácido A1 se selecciona entre un ácido de Lewis, un ácido sulfónico y un ácido carboxílico.

4. Un proceso de la reivindicación 3, en donde el ácido es un ácido sulfónico.

20 5. Un proceso de la reivindicación 4, en donde el ácido es ácido *p*-toluenosulfónico.

6. Un proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el paso de reaccionar un compuesto de la Fórmula Ia con un compuesto de la Fórmula IIa se lleva a cabo en un disolvente S1 que es diclorometano (DCM).

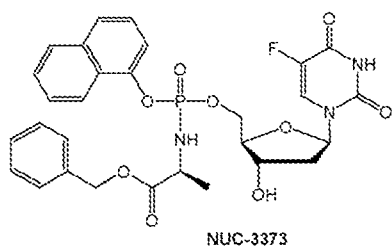
7. Un procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en donde R¹ y R² son cada uno trimetilsililo.

8. Un procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en donde R³ y R⁴ son cada uno un grupo 4-clorobenzoilo.

25 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R³ y R⁴ se eliminan utilizando solución de amoníaco metanólico.

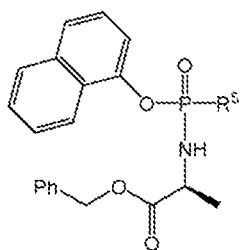
10. Un proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde X es Cl.

11. Un proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el proceso comprende además convertir el FUDR en NUC-3373:

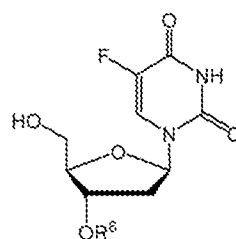


12. Un proceso de la reivindicación 11, en donde el FUDR se convierte en NUC-3373 en un proceso que comprende el paso d) y opcionalmente comprende las pasos c) y e):

- 5 c) conversión opcional de FUDR en un compuesto de la Fórmula Va en la cual R^6 es un grupo protector;
- d) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula IVa; con un compuesto de la Fórmula Va en presencia de una base (B2) para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIa; en donde R^5 es un grupo saliente y R^6 se selecciona independientemente entre H (en cuyo caso el compuesto de la Fórmula Va es FUDR) y un grupo protector:

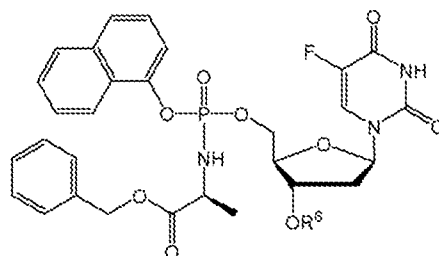


Fórmula IVa



Fórmula Va

10



Fórmula VIa

e) donde R^6 es un grupo protector, eliminando opcionalmente el grupo R^6 protector del compuesto de la Fórmula VIa para proporcionar NUC-3373.