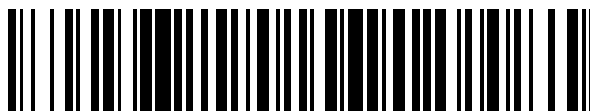


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 491**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013** **E 17169878 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 3235824**

54 Título: **Mezcla de RP/SP gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato**

30 Prioridad:

16.11.2012 GB 201220666
23.04.2013 GB 201307314

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.09.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS
LIMITED (100.0%)**
P.O. Box 497 30 - 36 Newport Road
Cardiff CF24 0DE, GB

72 Inventor/es:

MCGUIGAN, CHRISTOPHER y
PERTUSATI, FABRIZIO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 725 491 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

Mezcla de RP/SP gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación que se encuentre fuera del alcance de dichas reivindicaciones está destinada solamente a fines ilustrativos y no es parte de la presente invención.

5 La presente invención se refiere a compuestos químicos y a los compuestos químicos preparados mediante el presente proceso.

La síntesis química de un compuesto quiral habitualmente da lugar a una mezcla racémica del compuesto en la cual los enantiómeros R y S se encuentran presentes en cantidades iguales.

10 Sin embargo, muchos sistemas biológicamente activos involucran enantiómeros específicos o diaestereoisómeros de compuestos quirales. Tales sistemas biológicos quirales pueden reaccionar de modo diferente a los diferentes enantiómeros o diaestereoisómeros de un compuesto farmacéutico quiral.

15 Administrar a un paciente una mezcla racémica de un compuesto farmacéutico quiral puede significar que solamente un enantiómero del compuesto puede participar en la reacción terapéutica deseada. La síntesis de un compuesto farmacéutico quiral puede incluir pasos adicionales y costosos realizados sobre la mezcla racémica para enriquecer el producto final con el enantiómero deseado. Tales pasos incluyen, por ejemplo, cromatografía quiral. En procedimientos pasados se ha incurrido necesariamente en gastos, ya sea debido a la preparación de una mezcla racémica, sólo una parte de la cual es útil farmacéuticamente, o debido a los pasos adicionales del procedimiento que fueron realizados para retirar al menos algo del enantiómero no deseado de la mezcla racémica antes de la administración del compuesto a un paciente que la necesitaba.

20 Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar un procedimiento más económico para preparar un compuesto quiral para uso terapéutico donde el compuesto comprende al menos una porción enriquecida de un enantiómero deseado.

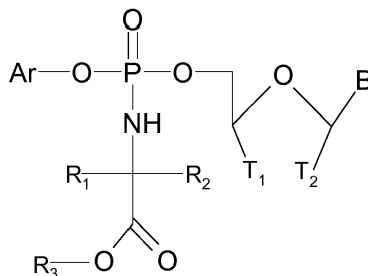
El documento WO 2005/012327A2 se refiere a derivados de fosforamidato de nucleótidos y su uso en el tratamiento de cáncer.

25 La presente invención provee los compuestos proporcionados por el presente procedimiento y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

En particular, el presente proceso proporciona un proceso para preparar fósforo-amidatos de nucleósidos en el cual se suministra, en una cantidad enriquecida, un enantiómero deseado tomando en cuenta el centro quiral asimétrico del átomo de fósforo P.

30 A lo largo de la presente solicitud, se sigue el sistema de nomenclatura de enantiómeros R/S. Un centro quiral que toma en consideración el átomo de fósforo P es etiquetado como R_P o S_P de acuerdo con un sistema en el cual a cada uno de los sustituyentes en el átomo P se asigna una prioridad con base en el número atómico, de acuerdo con las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog (CIP). Respecto de las reglas de CIP se hace referencia a "Advanced Organic Chemistry" de J. March publicado por John Wiley & Sons (2007) y las reglas IUPAC para la nomenclatura de química orgánica, sección E, estereoquímica (1974). Las reglas de CIP asignan la prioridad más baja al sustituyente directo en el centro quiral P que tiene el número atómico más bajo. En el caso de un fósforo-amidato, este sustituyente es N. El centro P se orienta luego de modo que el sustituyente N apunta desde el observador. Entonces se consideran los átomos o los átomos siguientes más cercanos, si están presentes, a los tres átomos de O directamente enlazados a P, de acuerdo con las reglas de CIP. Si estos átomos disminuyen el número atómico cuando se observan en una dirección en el sentido de las manecillas del reloj, el enantiómero se etiqueta como R_P. Si estos átomos disminuyen en número atómico en una dirección en el sentido contrario a las manecillas del reloj, el enantiómeros se etiqueta como S_P.

40 De acuerdo con la presente divulgación se provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I, en donde la Fórmula I es:

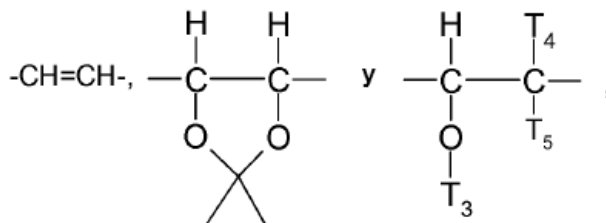


en la cual:

45 Ar se selecciona de arilo de C₆₋₃₀ y heteroarilo de C₆₋₃₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan, independientemente, de H y el grupo que consiste en alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} , alcoxi de C_{1-20} , alcoxi de C_{1-20} -alquilo de C_{1-20} , alcoxi de C_{1-20} -arilo de C_{6-30} , alquino de C_{2-20} , cicloalquilo de C_{3-20} -arilo de C_{6-30} , arilo de C_{6-30} y heterociclilo de C_{5-20} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

T_1 y T_2 están enlazados conjuntamente y conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



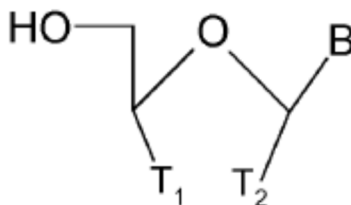
5

donde T_3 se selecciona del grupo que consiste en H y $-\text{COO}$ alquilo de C_{1-6} y T_4 y T_5 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH y metilo (CH_3);

y B se selecciona del grupo que consiste en un residuo heterocíclico derivado de purina y un residuo heterocíclico derivado de pirimidina;

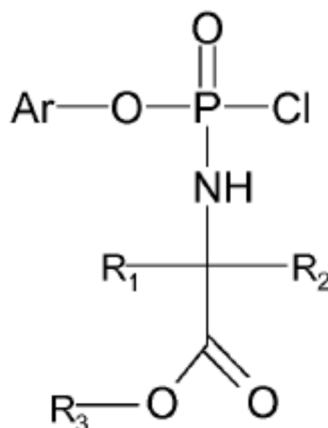
10 que comprende los pasos de:

(i) disolver un compuesto de fórmula II en un solvente seleccionado del grupo que consiste en un solvente de éter, acetonitrilo y mezclas de los mismos y mezclar el compuesto disuelto de fórmula II con una base, en cuyo caso la fórmula II es:



15 en la cual T_1 , T_2 y B tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I;

(ii) mezclar el producto del paso (i) con un compuesto de fórmula III, en cuyo caso la fórmula III es:



en la cual Ar, R_1 , R_2 y R_3 tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I,

20 en cuyo caso el paso (ii) tiene lugar en presencia de un catalizador que comprende una sal metálica seleccionada del grupo que consiste en sales de Cu, Fe, La e Yb.

De manera adecuada, se emplea un solvente de éter en el paso (i).

De manera adecuada, el catalizador se mezcla con el compuesto de nucleósido de fórmula II, antes de la disolución del compuesto de fórmula II en el solvente del paso (i).

De manera adecuada, el fósforo-cloridato de fórmula III se disuelve en un solvente. El solvente se selecciona de manera adecuada del grupo que consiste en un solvente de éter, acetonitrilo y mezclas de los mismos. De manera adecuada, el solvente es un solvente de éter.

Cuando se emplea un solvente para disolver el fosforoamidato de fórmula III, puede ser el mismo o puede ser diferente del solvente empleado para disolver el compuesto de fórmula II en el paso (i). De manera adecuada, es el mismo. De manera adecuada, es el mismo y es un solvente de éter.

La reacción del presente procedimiento se realiza de manera adecuada en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón o nitrógeno.

La reacción del presente procedimiento se lleva a cabo de manera adecuada en una atmósfera seca.

La reacción del presente procedimiento se lleva a cabo de manera adecuada con agitación.

El presente procedimiento puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Temperatura ambiente se define en la presente como una temperatura entre 15 y 25°C.

La reacción del presente procedimiento puede supervisarse mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento-presión).

Cuando concluye la reacción del presente procedimiento, se separa el compuesto deseado. Por ejemplo, puede evaporarse solvente a presión reducida y el residuo puede purificarse mediante cromatografía de columna.

Si se desea, sobre el producto del procedimiento anterior pueden efectuarse pasos adicionales tales como una cromatografía de columna quiral para mejorar aún más la relación $R_p:S_p$ del fosforoamidato nucleósido producido. Tales pasos adicionales pueden comprender técnicas estándar conocidas por aquellos especialistas en la técnica; por ejemplo, el uso de una columna de HPLC quiral.

Cuando los compuestos producidos mediante el presente procedimiento tienen dos o más centros quirales, estos pueden existir adicionalmente como diaestereoisómeros que en caso de necesidad pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa.

Según se desee, cualquiera o todos los pasos de procedimiento divulgados en la presente relacionados con la presente invención pueden emplearse en cualquier combinación.

Aunque los inventores no desean estar vinculados a ninguna teoría, se cree que el presente procedimiento incluye un mecanismo en el cual la sal metálica interactúa con el nucleósido de fórmula II de tal modo que el nucleósido está dirigido para reaccionar con el fósforocloridato de fórmula III de una manera y dia estereoespecífica seleccionada. En particular, se cree que se requiere el átomo O del anillo en el residuo de azúcar del nucleósido de fórmula II para facilitar a este mecanismo. También se cree, aunque los inventores no desean estar vinculados a ninguna teoría, que este mecanismo se facilita por la presencia de un residuo NH, donde N es un heteroátomo en un residuo de anillo aromático de B y/o, cuando B consiste en un residuo heterocíclico derivado de purina, por la presencia de un heteroátomo exocíclico seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y Cl, preferiblemente N, directamente enlazado en posición 2 del residuo de anillo aromático de B, por ejemplo, por la presencia en posición 2 de un sustituyente seleccionado de NH_2 , NH alquilo de C_{1-6} , OH, O-alquilo de C_{1-6} , SH, S-alquilo de C_{1-6} o Cl, y es preferiblemente NH_2 .

Mediante el uso de la presente invención, pueden prepararse mezclas de enantiómeros R_p y S_p en las cuales la proporción de $R_p:S_p$ no es igual a 1.

De manera adecuada, pueden prepararse mezclas de nucleósidos fosforamidados mediante el presente procedimiento, en donde la relación de $R_p:S_p$ es mayor que 1, de manera adecuada mayor que 2,5, de manera más adecuada mayor que 5, de manera aún más adecuada mayor de 7,5. Idealmente, el límite superior buscado para la relación de $R_p:S_p$ es 100:0. Prácticamente, el límite superior para la relación de $R_p:S_p$ disponible mediante el uso del procedimiento anterior puede ser menor que 100:0, pero muy útilmente podría ser tan alto como 20: 1. Si se desea, pueden llevarse a cabo pasos de procedimiento adicionales, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, para aumentar aún más la relación de $R_p:S_p$ de los enantiómeros producidos mediante el presente procedimiento para lograr, si se desea, una relación de 100:0.

En forma alternativa, el uso de la presente invención puede por ejemplo también producir una mezcla de nucleósidos fosforamidados, en donde la relación de $R_p:S_p$ es menor que 1, de manera adecuada menor que 2,5, de manera más adecuada menor que 5, de manera aún más adecuada menor que 7,5. Idealmente, el límite inferior buscado para la relación de $R_p:S_p$ es 0:100. Prácticamente, el límite inferior para la relación de $R_p:S_p$ disponible mediante el uso del procedimiento anterior puede ser mayor que 0:100, pero muy útilmente podría ser tan bajo como 1:20. Si se desea, pueden llevarse a cabo pasos de procedimiento adicionales, por ejemplo, cromatografía quiral, para aumentar aún más la relación de $R_p:S_p$ de los enantiómeros producidos mediante el presente procedimiento para lograr, si se desea, una relación de 0:100.

El presente procedimiento es aplicable a los fosforocloridatos de fórmula III. Sin embargo, se cree que el presente procedimiento es particularmente adecuado para uso con fosforocloridatos, en donde una o más de los residuos Ar, R₁, R₂ y R₃ comprenden residuos que son de manera relativa estéricamente grandes. Se cree que dichos fosforocloridatos interactúan favorablemente con los compuestos de fórmula II, especialmente cuando, como se mencionó anteriormente, B tiene un residuo NH como parte de su sistema de anillo aromático o, cuando B se deriva de un residuo purina, tiene en la posición 2 un heteroátomo exocíclico, tal como un sustituyente que comprende NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆, SH, S-alquilo de C₁₋₆ o Cl, de preferencia NH₂, enlazado directamente a su sistema de anillo aromático. Compuestos particularmente preferidos de fórmula III para uso en el presente procedimiento, incluyen aquellos en donde Ar es naftilo, uno de R₁ y R₂ es un grupo alquilo secundario o terciario y/o R₃ es un grupo alquilo terciario o bencilo. Particularmente se prefieren los compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es naftilo, uno de R₁ y R₂ es alquilo terciario y R₃ es alquilo terciario. De manera adecuada, Ar puede ser fenilo de manera alternativa, especialmente cuando uno de R₁ y R₂ es un grupo alquilo secundario o terciario, especialmente un grupo alquilo terciario, y R₃ es un grupo alquilo terciario o es bencilo, especialmente un grupo alquilo terciario. Particularmente se prefieren compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es fenilo, uno de R₁ y R₂ es alquilo terciario y R₃ es alquilo terciario. Compuestos particularmente preferidos de fórmula III para uso en el presente procedimiento incluye aquellos en los cuales Ar es naftilo, uno de R₁ y R₂ es un grupo alquilo secundario o terciario y/o R₃ es un grupo alquilo secundario, un grupo alquilo terciario o bencilo. Particularmente se prefieren compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es naftilo, uno de R₁ y R₂ es alquilo terciario y R₃ es alquilo terciario. De manera adecuada, Ar puede ser alternativamente fenilo, especialmente cuando uno de R₁ y R₂ es un grupo alquilo secundario o terciario, especialmente un grupo alquilo terciario, y R₃ es un grupo alquilo secundario, un grupo alquilo terciario o es bencilo, especialmente un grupo alquilo terciario. Particularmente se prefieren compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es fenilo, uno de R₁ y R₂ es alquilo terciario y R₃ es alquilo terciario. De manera alternativa, los compuestos preferidos de fórmula III tienen, en cualquier combinación, uno de R₁ y R₂ como un alquilo primario y uno de R₁ y R₂ como hidrógeno, tal como por ejemplo en L-alaninilo o D-alaninilo, R₃ como un grupo alquilo secundario, tal como por ejemplo en isopropilo, un grupo alquilo terciario, tal como por ejemplo en neopentilo, o bencilo y Ar como naftilo o fenilo. Ejemplos específicos de fósforocloridatos preferidos de fórmula III incluyen:

(oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo;

(oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo;

(bencil-D-alaninil)fosforocloridato de naftilo;

30 (bencil-L-valinil)fosforocloridato de naftilo;

(bencil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo;

(isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo; y

(isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo.

El fosforocloridato se emplea de manera adecuada en el presente procedimiento en una cantidad que es el equivalente molar a la cantidad del nucleósido de fórmula II empleada. En la práctica, si se desea, la cantidad de fosforocloridato empleada puede estar en el intervalo de 0,5 a 1,5, de la manera más adecuada en el intervalo de 0,75 a 1,25 de la cantidad equivalente molar del nucleósido de fórmula II empleado. Si se desea, puede emplearse una cantidad de fosforocloridato en el presente procedimiento en una cantidad que es de hasta cinco veces, de preferencia hasta tres veces, la cantidad equivalente molar del nucleósido de fórmula II.

40 Cuando se emplea un "solvente de éter" para disolver el fosforocloridato, lo que se entiende es un solvente orgánico que contiene uno o más, de manera adecuada hasta dos, incluidos, residuos -C-O-C. De manera adecuada, las moléculas del solvente tienen un contenido máximo de 12 C. los ejemplos preferidos de tales solventes incluyen: DME, que es 1,2-dimetoxietano (CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₃); THF, que es tetrahidrofurano (C₄H₈O); 1,4-dioxano, que es 1,4-dioxaciclohexano (C₄H₈O₂); éter dietílico (C₂H₅-O-C₂H₅); éter difenílico (C₆H₅-O-C₆H₅); anisol, que es metoxibenceno (C₆H₅-O-CH₃); y dimetoxibenceno (C₆H₄(OCH₃)₂). Puede usarse un solo solvente de éter o puede usarse una mezcla de solventes de éter.

El catalizador que va a activarse en el presente procedimiento tiene que ser la sal de un metal. Se excluyen "óxidos" de la definición de sal, tal como se usa en la presente solicitud.

Salas metálicas particularmente preferidas para usar como catalizador son sales de cobre, y son útiles las sales tanto de Cu(I) como de Cu(II) en el presente procedimiento, aunque se prefieren las sales de Cu(II). Ejemplos particularmente preferidos de sales de cobre que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen Cu(OTf)₂, CuCl, CuBr, CuI, Cu(OAc)₂·H₂O y CuSO₄ anhidro. Ejemplos particularmente preferidos de sales de cobre que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen Cu(OTf)₂, CuCl, CuBr, CuI, Cu(OAc), Cu(OAc)₂·H₂O, CuSO₄ anhidro y Cu(OC(O)CF₃)₂. Especialmente se prefiere Cu(OTf)₂. También especialmente se prefiere Cu(OAc). Cu(OAc) es especialmente adecuado cuando B es un residuo heterocíclico derivado de pirimidina tal como, por ejemplo, se presenta en gemcitabina.

55 A lo largo de la presente solicitud, "OTf" significa el anión CF₃SO₃⁻, el cual es el anión de ácido trifluorometanosulfónico y "OAc" significa el anión CH₃CO₂⁻.

Catalizadores alternativos que pueden usarse en el presente procedimiento son sales metálicas en las cuales el metal tiene un estado de oxidación de más de uno y hasta, incluyendo, tres. Especialmente se prefieren sales metálicas de OTf en las cuales el metal tiene un estado de oxidación de más de uno. Ejemplos preferidos de tales sales incluyen Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, Fe(OTf)₃, y La(OTf)₃, en cuyo caso se prefiere Cu(OTf)₂. Otras sales metálicas preferidas, adecuadas para usar como catalizadores en el presente procedimiento, en las cuales el metal tiene un estado de oxidación de más de uno incluyen tris(acetilacetato)hierro (III) (fórmula: Fe(C₅H₇O₂)₃) y bis(acetilacetato)hierro (II) (fórmula: Fe(C₅H₇O₂)₂).

El catalizador se usa de manera adecuada en una concentración en el intervalo de 0,05 a 1,5 equivalentes molares, de manera más adecuada en el intervalo de 0,05 a 1,25 equivalentes molares, de manera aún más adecuada en el intervalo de 0,05 a 0,5 equivalentes molares, de manera aún más adecuada en el intervalo de 0,075 a 0,25 equivalentes molares, de manera aún más adecuada a una cantidad equivalente molar de 0,1, en relación con la cantidad molar del fósforocloridato de fórmula III empleado en el procedimiento presente.

La sal de metal del catalizador tiene que incluir uno o más aniones. Ejemplos de aniones adecuados incluyen CF₃SO₃⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, SO₄²⁻ o CF₃CO₂⁻. Otro ejemplo de un anión adecuado es el anión acetilacetato que tiene la fórmula (O-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-O)⁻. El componente de metal de la sal de metal puede estar presente en forma no coordinada, tal como se ejemplifica antes, o en forma de un complejo en el cual un componente de catión metálico está coordinado con uno o más ligandos. De manera adecuada 1, 2, 3 o 4 ligandos pueden estar enlazados al componente de catión metálico en el complejo. El componente de catión metálico en el complejo es preferiblemente un componente de catión de cobre. Ejemplos de ligandos adecuados incluyen MeCN y C₆H₆. Ejemplos de complejos adecuados incluyen (Cu(MeCN)₄)⁺ y (CuC₆H₆)⁺. Ejemplos de sales metálicas adecuadas que incluyen el componente de metal en forma de un complejo en el cual el componente de catión metálico está coordinado con uno o más ligandos incluyen Cu(MeCN)₄·CF₃SO₃ y Cu(C₆H₆)·CF₃SO₃.

De manera adecuada, el componente de metal del presente catalizador no está coordinado y el componente de metal del catalizador no está enlazado con uno o más ligandos. Se cree que el componente de metal del presente catalizador de manera adecuada no está coordinado con el fin de actuar como un catalizador. Aunque los inventores no desean ligarse por teoría alguna, se cree que los componentes de metal que no están enlazados a ligandos pueden interactuar más fácilmente con el átomo O del anillo del residuo de azúcar del nucleósido y también, posiblemente, el residuo NH y/o el residuo de heteroátomos exocíclico de B, tal como se ha discutido antes.

Cuando el solvente empleado en el paso (i) del presente procedimiento para disolver el nucleósido de fórmula II es un solvente de éter, se entiende por un solvente orgánico es que contiene uno o más, hasta e incluyendo de manera adecuada tres, de manera más adecuada hasta e incluyendo dos, residuos C-O-C. De manera adecuada las moléculas de solvente de éter tienen un contenido máximo de 12 C. Ejemplos preferidos de tales solventes incluyen: DME, el cual es 1,2-dimetoxietano (CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₃); THF, el cual es tetrahidrofurano (C₄H₈O); 1,4-dioxano, el cual es 1,4-dioxaciclohexano (C₄H₈O₂); éter dietílico (C₂H₅-O-C₂H₅); anisol, el cual es metoxibenceno (C₆H₅-O-CH₃); y dimetoxibenceno (C₆H₄(CH₃)₂). Puede usarse solo solvente de éter o puede usarse una mezcla de solventes de éter.

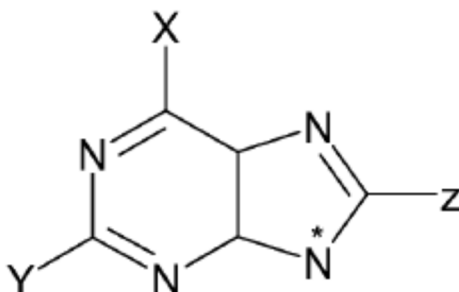
Se cree que la base empleada en el paso (i) del presente procedimiento debería seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en NR₄R₅R₆, en el cual R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y H, siempre y cuando al menos dos de R₄, R₅ y R₆ sean de modo independiente alquilo de C₁₋₃. Ejemplos adecuados de tales bases incluyen: DIPEA, el cual es N,N-diisopropiletilamina ((i-Pr)₂NEt); (i-Pr)₂NH; y N(Et)₃. Se prefieren DIPEA y (i-Pr)₂NH. Se prefieren DIPEA, (i-Pr)₂NH y N(Et)₃. De modo alternativo, pueden emplearse la base DBU, la cual es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (C₉H₁₆N₂).

La base empleada en el presente procedimiento se encuentra presente de manera adecuada en una cantidad entre 1 y 2 equivalentes molares, de manera más adecuada en una cantidad entre 1,25 y 1,75 equivalentes molares, en comparación con la cantidad de fósforocloridato empleado. De la manera más adecuada, la base se emplea en una cantidad de 1,5 equivalentes molares de la cantidad de fósforocloridato.

Con respecto a T₁ y T₂ en las fórmulas I y II, de manera adecuada T₁ y T₂ comprenden T₃, T₄ y T₅, tal como se ha expuesto antes, y de manera más adecuada comprenden T₄ que es igual a T₅, por ejemplo T₄ y T₅ pueden ser ambos F o H, o de manera alternativa, de manera más adecuada, T₄ y T₅ no son iguales; por ejemplo, T₄ es CH₃ o H y T₅ es OH o F, y son ejemplos particularmente preferidos T₄ como CH₃ en combinación con T₅ como OH, T₄ como H en combinación con T₅ como F y T₄ como H en combinación con T₅ como OH. De manera adecuada, si se encuentra presente, solamente uno de T₄ y T₅ es OH. De manera adecuada, T₃ es H o CO₂tBu, especialmente en combinación con cualquiera de las combinaciones inmediatamente precedentes, divulgadas para T₄ y T₅. Combinaciones particularmente preferidas de T₃, T₄ y T₅ incluyen: T₃ como H, T₄ como CH₃ y T₅ como OH; T₃ como H, T₄ como H y T₅ como H; T₃ como H, T₄ como H y T₅ como F; T₃ como H, T₄ como H y T₅ como OH; T₃ como H, T₄ como OH y T₅ como H; y T₃ como CO₂tBu, T₄ como F y T₅ como F. De manera adecuada, conjuntamente T₃ no es H, cada uno de T₄ y T₅ no es F y B no es 4-amino-pirimidina-2(1H)-ona en la cual el átomo N1 del residuo derivado de pirimidina está enlazado directamente con el átomo C1 del residuo de azúcar. De manera adecuada, conjuntamente T₃ no es H, cada uno de T₄ y T₅ no es F y B no es 4-amino-pirimidina-2(1H)-ona en la cual el átomo N1 del residuo derivado de pirimidina está ligado directamente con el átomo C1 del residuo de azúcar, en combinación con el catalizador que es Cu(OTf)₂ o cualquiera de Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, Fe(OTf)₃ y La(OTf)₃.

El presente procedimiento puede emplearse para preparar un compuesto de fórmula I en el cual B se deriva de un residuo de purina o un residuo de pirimidina.

Cuando B se deriva de un residuo de purina, de manera adecuada B del residuo de nucleósido del compuesto de fórmula II es tal como sigue, donde el átomo N marcado con * se enlaza directamente al átomo C1 del residuo de azúcar:



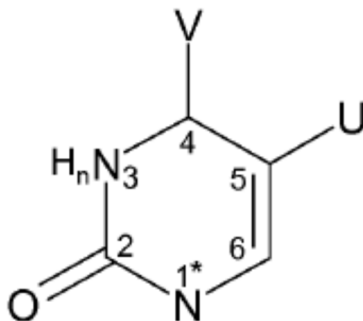
5

10

15

en la cual cada uno de X y Z se selecciona de manera independiente de H, OH, F, Cl, Br, I, O-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ y NR₇R₈, donde cada uno de R₇ y R₈ se selecciona de manera independiente de H y alquilo de C₁₋₆; e Y se selecciona de H, OH, O-alquilo de C₁₋₆, SH, S-alquilo de C₁₋₆, F, Cl, Br, I, alquilo de C₁₋₆, alquinilo de C₂₋₈, NR₉R₁₀ donde cada uno de R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁₋₆. De manera más adecuada, en combinación, X se selecciona de OCH₃, NH₂, NH(C₃H₅ cíclico), H, OH, F, Cl; Y se selecciona de H, NH₂, OH, F, Cl y alquinilo de C₂₋₈; y Z es H. Compuestos preferidos de fórmula II incluyen aquellos donde B se deriva de purina y: X es OCH₃, Y es NH₂ y Z es H; X es NH₂, Y es H y Z es H; X es NH(C₃H₅ cíclico), Y es NH₂ y Z es H; X es NH₂, Y es Cl y Z es H; X es Cl, Y es NH₂ y Z es H; X es NH₂, Y es F y Z es H; y X es NH₂, Y es alquinilo de C₂₋₈, preferiblemente alquinilo de C₂₋₆, y Z es H. Cuando Y es alquinilo de C₂₋₈, preferably Y es alquinilo lineal de C₂₋₆ y preferiblemente Y contiene un enlace triple C≡C en la posición alfa.

Cuando B se deriva de un residuo de pirimidina, B del residuo de nucleósido del compuesto de fórmula II es de manera adecuada tal como sigue, donde el átomo N marcado con * se enlaza directamente con el átomo C1 del residuo de azúcar:



20

en la cual U se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, F, Cl, Br y I; y n es 0 o 1, en cuyo caso cuando n es 0, V es -NH₂ y existe un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4, y cuando n es 1, V es =O. Los compuestos preferidos de fórmula II incluyen aquellos en los cuales B se deriva de pirimidina y tienen en combinación: U como H y V como NH₂; U como F y V como =O; y U como CH₃ y V como =O.

25

Compuestos de fórmula II particularmente adecuados para usar en el presente procedimiento pueden comprender compuestos que tienen las opciones preferidas respectivas para B derivado de un residuo de purina o de un residuo de pirimidina, tal como se ha expuesto antes, en combinación con cualquiera de las opciones preferidas para T₁ y T₂, tal como se ha expuesto antes.

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula II adecuados para usar en el presente procedimiento incluyen, los siguientes nucleósidos, donde el nombre común se da primero, seguido en paréntesis por el nombre IUPAC,:

2'CM₆OMeG (2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetilo)-3-metiloxolan-3,4-diol);

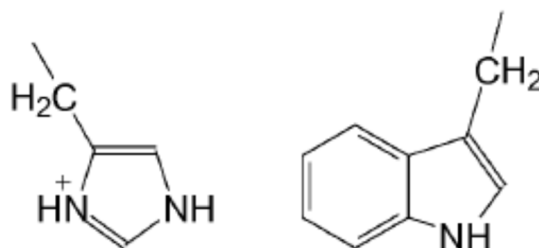
30

nelarabina (2R,3S,4R,5R-2-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-5-(hidroximetilo)oxolan-3,4-diol);

2',3'iPrA (2',3'-isopropilideno adenosina);

gemcitabina (4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-ona);

- 3'-boc gemcitabina (4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-3'-tert-butoxicarbonil-(3-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-ona));
- FUDR (5-Fluoro-1-[4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1H-pirimidina-2,4-diona);
- d4T (1-((2R,5S)-5-(hidroximetilo)-2,5-dihidrofuran-2-il)-5-metilopirimidina-2,4(1H,3H)-diona);
- 5 cladribina (5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2-(hidroximetil)oxolan-3-ol);
- isocladribina (2-amino-6-cloro-2'-desoxiguanosine);
- fludarabina (ácido [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-oxolan-2-il]metoxifosfónico);
- clofarabina (5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)oxolan-3-ol);
- fluorodesoxiuridina (2'-fluoro-2'-desoxiuridina);
- 10 citarabina (4-amino-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il] pirimidin-2-ona);
- citidina (4-amino-1-[3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il] pirimidin-2-ona); y
- 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-Cmetilocitidina (4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metilotetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona).
- Preferiblemente R₁ y R₂ se seleccionan de tal manera que corresponden a las cadenas laterales de un aminoácido natural.
- 15 Preferiblemente uno de R₁ y R₂ es Me y uno de R₁ y R₂ es H, de tal modo que el átomo de C que porta R₁ y R₂ tienen X quiralidad L como en alanina natural.
- Preferiblemente R₃ es alquilo, más preferiblemente R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, 2-propilo, 2-butilo, -CH₂-C(CH₃)₃ y bencilo, aún más preferiblemente R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo (-CH₃) y bencilo (-CH₂C₆H₅).
- 20 Por "heteroarilo de C₆₋₃₀" para Ar se entiende un sistema de anillo aromático de seis a treinta miembros que puede contener uno o más heteroátomos en el sistema de anillo, tal como se define adicionalmente más adelante.
- Las entidades Ar preferidas incluyen fenilo, piridilo, naftilo y quinolilo, cada una de las cuales puede estar sustituida o no sustituida. Como Ar especialmente se prefiere naftilo, particularmente naftilo no sustituido. El piridilo es -C₅NH₄.
- 25 Cada uno de Ar, R₁, R₂ y R₃ puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende residuos donantes de electrones y extractores de electrones.
- Los sustituyentes en Ar pueden estar localizados en posición orto, meta, para o de alguna otra manera en los grupos aromáticos. Los sustituyentes en Ar se seleccionan independientemente de manera adecuada del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, carboxilo, ésteres de C₁₋₆, aldehídos de C₁₋₆, ciano, alquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-arilo de C₅₋₁₀, cicloalquilo de C₅₋₇, cicloalquilo de C₅₋₁₁-alquilo de C₁₋₆, cicloalquenilo de C₅₋₇, cicloalquinilo de C₅₋₇, arilo de C₅₋₁₁-alquilo de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-arilo de C₅₋₁₁, arilo de C₅₋₁₁, fluoroalquilo de C₁₋₆, fluoroalquenilo de C₂₋₆, SO₃H, SH y SR', en cuyo caso R' se seleccionan independientemente del mismo grupo que se expuso en la presente para R₁. Cada sustituyente puede estar sustituido por cualquier otro sustituyente. Sustituyentes preferidos en Ar son F, Cl, CF₃ y NO₂. Cuando Ar es fenilo, la posición preferida para un sustituyente individual, que es preferiblemente F, Cl, CF₃ o NO₂, es la posición para-.
- 30 Los sustituyentes en R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, carboxi, ésteres de C₁₋₆, aldehídos de C₁₋₆, ciano, alquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo, cicloalquilo de C₅₋₇, cicloalquenilo de C₅₋₇, cicloalquinilo de C₅₋₇, arilo de C₅₋₁₁, aril de C₅₋₁₁-alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de C₅₋₂₀, SO₃H, SH y SR' en cuyo caso R' se selecciona independientemente del mismo grupo expuesto en la presente para R₁. Cada sustituyente puede estar sustituido por cualquier otro sustituyente.
- 40 De manera adecuada R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alcoxi de C₂₋₁₀-alquilo de C₁₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀-arilo de C₆₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₂₀, cicloalquenilo de C₃₋₂₀, cicloalquinilo de C₄₋₂₀, y heterociclilo de C₅₋₁₀.
- 45 R₁ y/o R₂ son preferiblemente una cadena lateral de un aminoácido natural seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparaginas, glutamina, cisteína y metionina. Específicamente, R₁ y/o R₂ se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en H, CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂Ph, -CH₂Ph-OH, -CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)(OH), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₃⁺, -CH₂CH₂CH₂NHC(=NH₂⁺)NH₂, -CH₂C(O)O-, -CH₂CH₂C(O)O-, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,



Preferiblemente, la estereoquímica en el centro asimétrico $-CR_1R_2$ corresponde a un L-aminoácido. La estereoquímica en el centro asimétrico $-CR_1R_2$ puede corresponder, sin embargo, a un D-aminoácido. De manera alternativa, pueden emplearse mezclas de compuestos que tienen centros asimétricos correspondientes a L y D aminoácidos.

- 5 Sin embargo, la presente divulgación no se limita a compuestos que tienen un residuo correspondiente a un aminoácido de ocurrencia natural. La presente divulgación específicamente incluye compuestos que tienen un residuo que corresponde a un aminoácido de ocurrencia no natural tales como, por ejemplo, aquellos en los cuales $R_1=R_2$ =alquilo, o, en los cuales conjuntamente con el átomo de C al cual están unidos, R_1 y R_2 proporcionan un residuo cíclico. Preferiblemente con respecto al compuesto de fórmula I, el residuo R_3OCOCH_2NH- corresponde a OC deriva de un aminoácido de ocurrencia no natural.

R_3 se selecciona de manera adecuada del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alcoxi de C_{1-10} , alcoxi de C_{1-10} -alquilo de C_{1-10} , alcoxi de C_{1-10} -arilo de C_{6-10} , alquino de C_{2-10} , cicloalquilo de C_{3-20} , cicloalqueno de C_{3-20} , cicloalquino de C_{4-20} , y heterocíclico de C_{5-20} .

R_3 se selecciona de manera más adecuada del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-20} y bencilo.

- 15 Todas las combinaciones posibles para las opciones preferidas para cada uno de Ar, R_1 , R_2 , R_3 , T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , T_5 y B se divulgan en la presente, como todas las combinaciones dichas conjuntamente con todas las opciones preferidas expuestas en la presente para los pasos de procedimiento para realizar el presente procedimiento.

- 20 Tal como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena recta o ramificado, cíclico o acíclico, que tiene el número de átomos de carbono tal como se ha indicado (o cuando no se haya indicado, un grupo de alquilo acíclico preferiblemente tiene 1-20, más preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono y un grupo de alquilo cíclico preferiblemente tiene 3-20, preferiblemente 3-10, más preferiblemente 3-7 átomos de carbono), opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 y R_3 . A manera de ejemplos no limitantes, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo y dodecilo. Especialmente se prefieren radicales de alquilo terciario, que incluyen t-butilo y $-CH_2-C(CH_3)_3$.

- 30 Tal como se usa en la presente, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, insaturado, de cadena recta o ramificado, acíclico o cíclico, que tiene uno o más enlaces dobles $C=C$ y que tiene el número de átomos de carbono tal como se ha indicado (o cuando no se haya indicado, un grupo alqueno acíclico tiene preferiblemente 2-20, más preferiblemente 2-6, más preferiblemente 2-4 átomos de carbono y un grupo alqueno cíclico tiene preferiblemente 4-20, más preferiblemente 4-6 átomos de carbono), opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 y R_3 . A manera de ejemplos no limitantes, los grupos alqueno adecuados incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

- 35 Tal como se usa en la presente, el término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, insaturado, de cadena recta o ramificada, acíclico o cíclico, que tiene uno o más enlaces triples $C\equiv C$ y que tiene el número de átomos de carbono tal como se ha indicado (o cuando no se ha indicado, un grupo alquino acíclico tiene preferiblemente 2-20, más preferiblemente 2-6, más preferiblemente 2-4 átomos de carbono y un grupo alquino cíclico tiene preferiblemente 7-20, más preferiblemente 8-20 átomos de carbono), opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R_1 , R_2 y R_3 .

Tal como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere al grupo alquilo-O-, en el cual alquilo es tal como se ha definido en la presente y en el cual el residuo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes para alquilo. A manera de ejemplos no limitantes, los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

- 45 Tal como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere al grupo arilo-O-, en el cual arilo es tal como se ha definido en la presente y en el cual el residuo de arilo puede sustituirse opcionalmente por uno, dos, tres o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes con respecto al grupo Ar.

Tal como se usa en la presente, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente alcoxi. El enlace es a través del grupo alquilo. El residuo alquilo y el residuo alcoxi son tal como se han definido en la presente con respecto a las definiciones de alquilo y alcoxi, respectivamente. Cada uno de los residuos alcoxi y alquilo pueden estar sustituidos por uno, dos, tres o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes con respecto a la definición de alquilo.

- 5 Tal como se usa en la presente, el término "alcoxiarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alcoxi. El enlace es a través del grupo arilo. El residuo alcoxi y el residuo arilo son tal como se han definido en la presente con respecto a las definiciones de alcoxi y arilo, respectivamente. Los residuos de alcoxi y arilo pueden estar sustituidos, cada uno, por uno, dos, tres o más sustituyentes, tal como se ha definido en la presente con respecto a las definiciones de alcoxi y arilo, respectivamente.
- 10 Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente de alquilo cíclico. El enlace es a través del grupo arilo. El residuo de cicloalquilo y el residuo de alquilo son tal como se han definido en la presente con respecto a las definiciones de cicloalquilo y arilo, respectivamente. El residuo cicloalquilo y el residuo arilo pueden estar sustituidos, cada uno, por uno, dos, tres o más sustituyentes tal como se ha expuesto en la presente con respecto a las definiciones de alquilo y arilo, respectivamente.
- 15 Tal como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente insaturado que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos, preferiblemente uno, dos o tres anillos, que pueden estar fusionados o ser bicíclicos. Un grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno, dos, tres o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes con respecto a sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el grupo Ar. Grupos arilo preferidos son: un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono; un sistema de anillo aromático bicíclico
- 20 of fusionado que contiene 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono; o un sistema de anillo aromático tricíclico que contiene 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo y naftilo. Grupos sustituyentes preferidos se seleccionan independientemente de hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, carboxilo, ciano, alquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo, SO₃H, SH, SR' en cuyo caso R' se seleccionan independientemente de los mismos grupos que R₁.
- 25 Tal como se usa en la presente, el término "heteroarilo de C₆₋₃₀" se refiere a un radical de 6 a 30 miembros, aromático, insaturado, monovalente, que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos aromáticos, preferiblemente uno, dos o tres anillos aromáticos, que pueden estar fusionados o ser bicíclicos y que tienen, contenidos dentro del anillo aromático, al menos uno y hasta seis, de manera adecuada hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los átomos disponibles de carbono y/o heteroátomos en el sistema de anillo de heteroarilo pueden
- 30 estar sustituidos en el anillo con uno o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo Ar. Los grupos heteroarilo preferidos son: un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene seis miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo aromático monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un anillo aromático bicíclico o fusionado que tienen nueve miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N
- 35 adicionales; o un anillo aromático bicíclico que tiene diez miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N. Ejemplos incluyen y no se limitan a piridilo y quinolilo.

- Tal como se usa en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos, preferiblemente uno, dos o tres anillos, que pueden estar fusionados o ser bicíclicos, y que tiene, contenido dentro del anillo o los anillos, al menos uno y hasta seis, de manera adecuada hasta tres, miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El sufijo "C₅₋₂₀" o "C₅₋₁₀" usado con el heterociclilo significa respectivamente un sistema de anillo de cinco a veinte o de cinco
- 40 a diez miembros, al menos uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en N, O y S. Sistemas de heterociclilos preferidos son: un sistema de anillo monocíclico que tiene cinco miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente un átomo de O adicional o uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un sistema de anillo bicíclico que tiene nueve miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; o un sistema de anillo bicíclico que tiene diez miembros, de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N. Ejemplos incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-
- 45 dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.
- 50

- Átomos disponibles de carbono y/o heteroátomos de los sistemas de anillo de "heterociclilo" descritos antes pueden estar sustituidos en el anillo con uno o más heteroátomos. Cuando el/los anillo(s) está(n) sustituidos con uno o más heteroátomos, los heteroátomos sustituyentes se seleccionan de oxígeno, nitrógeno, azufre y halógeno (F, Cl, Br e I). Cuando el/los anillo(s) está(n) sustituidos con uno o más heteroátomos, preferiblemente hay 1, 2, 3 o 4 heteroátomos
- 55 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y/o halógeno. Los grupos sustituyentes preferido se seleccionan independientemente de hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, carboxilo, ciano, alquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo, SO₃H, SH y SR' en cuyo caso R' se selecciona independientemente de los mismos grupos que R₁.

- Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la presente divulgación pueden ser útiles para el tratamiento terapéutico de homo sapiens y animales, preferiblemente homo sapiens, en el tratamiento de cáncer, que incluye el
- 60

- tratamiento de cánceres sólidos tales como cáncer de mama, de colon o de próstata y el tratamiento de leucemia que es una malignidad de la sangre y como agentes antivirales con respecto a, por ejemplo, VIH, VHB, VHC y CMV. Un ejemplo particular de un compuesto que puede prepararse útilmente mediante el proceso de la presente invención es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metilo-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O-[α-naftil-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananil)] fosfato, el cual es útil en el tratamiento de VHC.
- Otros ejemplos específicos de compuestos de fórmula I que pueden prepararse de manera adecuada mediante el procedimiento de la presente divulgación incluyen nucleósidos fosforoamidados preparados a partir de los compuestos de fórmula III, los cuales son cualquiera de los ejemplos específicos de los fosforocloridatos preferidos, listados antes, en combinación con compuestos de fórmula II que son cualquiera de los ejemplos específicos de los nucleósidos preferidos, listados antes. Ejemplos particulares de tales compuestos son los nucleósidos fosforoamidados correspondientes a los productos de los ejemplos 1 a 4, 6, 7, 10 a 14, 16 a 21, 23, 26 a 27, 29 a 37, 39 a 42 y 44 a 46 más adelante, ya sea en las relaciones respectivas de $R_P:S_P$ ilustradas en los ejemplos más adelante, y en las relaciones de $R_P:S_P$ obtenidas mediante variantes de los procesos ejemplificados que cumplen con el procedimiento de la presente invención. Un ejemplo particular adicional de dichos compuestos es (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metilo-tetrahidrofuran-2-il]metoxi-fenoxi-fosforil]amino]propanato de isopropilo.
- Un compuesto producido mediante el presente procedimiento, o una sal o un éster o un solvato farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto puede usarse para preparar composiciones farmacéuticas combinando el compuesto, o la sal o el éster o el solvato del mismo, con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refiere a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas salinas farmacéuticamente aceptables, aprobadas por la FDA (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., enero de 1977, 66 (1)) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas, farmacéuticamente aceptables.
- Sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.
- Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, potasio, procaína, sodio y zinc.
- Los derivados de éster farmacéuticamente aceptables en los cuales uno o más grupos hidroxilo libres son esterificados en la forma de un éster farmacéuticamente aceptable, son particularmente ésteres de profármaco que pueden ser convertibles mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en los compuestos de la presente invención que tienen grupos hidroxilo libres.
- Las composiciones farmacéuticas que incorporan compuestos producidos por el presente procedimiento, o las sales, los ésteres con los solvatos de los mismos, pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan procesar los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Estas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse en una manera que es conocida por sí misma; por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, producción de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, entrapado o liofilización convencionales. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.
- El compuesto que tiene fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene fórmula I de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un paciente que puede ser homo sapiens o un animal, mediante cualquier medio adecuado. Dichos medicamentos pueden administrarse mediante las vías oral o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vía aérea (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).
- Para administración oral, las composiciones farmacéuticas se proporcionarán generalmente en la forma de tabletas o cápsulas, como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión acuosa.
- Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes dulcificantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y preservantes. Diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes de desintegración adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina duras en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y las cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aerosol que contienen además del ingrediente activo tales vehículos como se conocen en la técnica que serán apropiados.

10 Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención se proveerán generalmente en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas en su pH hasta un pH e isotonicidad apropiados. Vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de conformidad con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente mojante tal como lecitina. Preservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

15 Los compuestos de la invención también pueden presentarse como formulaciones de liposomas.

En general, una dosis adecuada estará en el intervalo de 0,1 a 300 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis inferior preferida es 0,5 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, y una dosis inferior más preferida es 1 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis adecuada está de preferencia en el intervalo de 1 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, y más preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada se presenta de preferencia como dos, tres, cuatro, cinco o seis o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas sub-dosis pueden administrarse en formas unitarias de dosificación, por ejemplo, que contienen 10 a 1500 mg, de preferencia 20 a 1000 mg, y más preferiblemente 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma unitaria de dosificación.

25 La presente invención se describirá ahora a modo de ejemplo solamente con referencia a los siguientes ejemplos y las siguientes figuras, en las que:

La figura 1 muestra el espectro de HPLC del producto del ejemplo 1.

La figura 2 muestra el espectro de HPLC del producto del ejemplo 42.

La figura 3 muestra el esquema de reacción y el espectro de HPLC del producto del ejemplo 43;

La figura 4 muestra el esquema de reacción y el espectro de HPLC del producto del ejemplo 44;

30 La figura 5 muestra el esquema de reacción y el espectro de HPLC del producto del ejemplo 45;

La figura 6 muestra el esquema de reacción y el espectro de HPLC del producto del ejemplo 46;

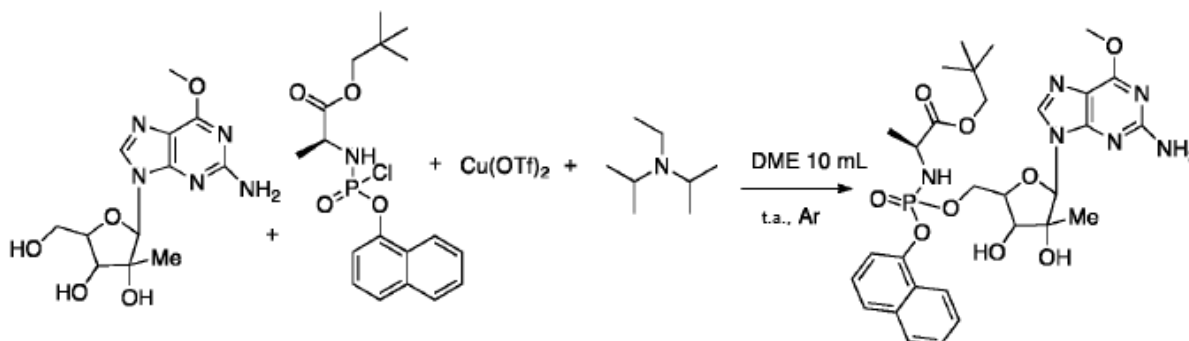
La figura 7 muestra el espectro de HPLC del producto del ejemplo 47; y

La figura 8 muestra el espectro de HPLC del producto del ejemplo 48.

35 El siguiente ejemplo expone el procedimiento experimental que se empleó en cada uno de los ejemplos para los cuales se exponen datos a continuación.

Procedimiento experimental

Ejemplo:

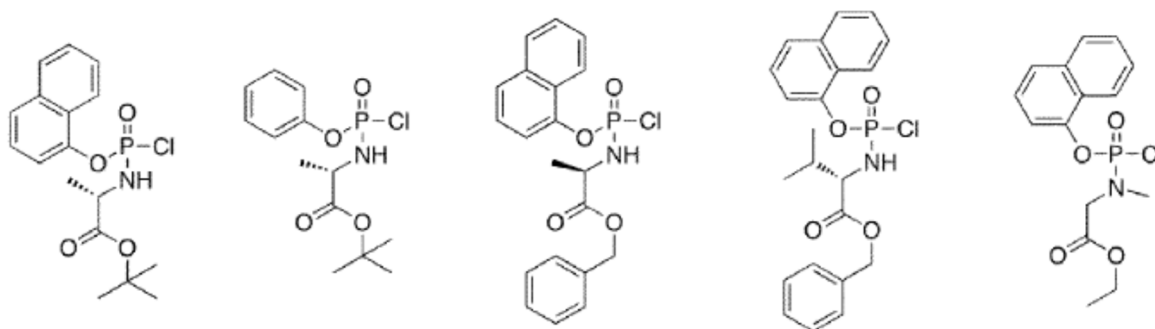


Un matraz seco de fondo redondo se carga con una barra de agitación magnética, 2'-C metil-6-0-metilguanosina (2'CM60MeG) (106,0 mg, 0,34 mmoles) y una cantidad catalítica de trifluorometansulfonato de cobre (II) (12,32 mg, 0,34 mmoles, 0,1 equivalentes). El matraz se sella con un septo de caucho y se purga con argón seco. Se añade 1,2-dimetoxietano (DME, 10 mL) anhidro por medio de jeringa, y la solución azul claro resultante se agita a temperatura ambiente por 5 a 10 minutos. En un vial separado, se prepara una solución de (Oneopentil-L- valaninil)fosforocloridato de naftilo (131 mg, 0,34 mmoles, 1 equivalente) en 2 a 3 mL de THF anhidro. A la solución de nucleósido se añade entonces N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (62,3 mg 0,48 mmoles, 84,0 μ L, 1,5 equivalentes) seguida de la adición, gota a gota, de la solución de fosforocloridato preparada previamente. Tras la adición de la base, la solución cambia de azul claro a verde oscuro y aparece un precipitado blanco. La adición de la solución de fosforocloridato causa la desaparición del precipitado, y el color de la solución cambia a azul oscuro. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se supervisa mediante HPLC, de acuerdo con el siguiente protocolo: Una alícuota de 0,1 a 0,2 mL de la solución se retira del matraz, bajo argón, por medio de jeringa, y se diluye con metanol grado HPLC, se filtra y se diluye adicionalmente con una mezcla de acetonitrilo/agua 10:90. La solución resultante se inyecta entonces en HPLC y se analiza (columna C-18 de fase invertida, eluyendo con H₂O/MeCN de 90/10 a 0/100 en 30 minutos, flujo = 1 mL/min, λ = 254 nm y λ = 280 nm). Se estiman un rendimiento de 38% y una relación diastereomérica de S_p a R_p de 1:8 por la integración del producto y los picos del material inicial. Cuando la reacción concluye, el solvente se evapora a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice con elución de gradiente de DCM: MeOH de 98:2 a 94:6. El residuo de la columna se lleva a diclorometano y se lava con HCl 0.5 M (3 x 10 mL). La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento aislado: 40 mg, 20%). La relación de isómeros obtenida fue de 1:5 en favor del isómero R_p según se juzgó a partir de la HPLC del compuesto puro, como se muestra en la figura 1.

El procedimiento resumido antes fue seguido en los siguientes ejemplos.

Ejemplos 1 a 5

Se siguió el procedimiento anterior empleando 2'CM60MeG, como se ha expuesto antes, como el nucleósido, y cada uno de los fosforocloridatos cuyas estructuras se exponen inmediatamente a continuación, dispuestos en orden del ejemplo 1 al ejemplo 5, y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente, CU(OTf)₂ 0,1 equivalente, DIPEA 1,5 equivalentes, DME 10 mL, temperatura ambiente, 12 a 18 horas. El ejemplo 5 es un ejemplo de referencia.



Los resultados de los procedimientos preparativos en términos de la relación R_p:S_p de enantiómeros aislados y el rendimiento de la HPLC logrado, se dan en el cuadro 1 siguiente. "2'CM6G" en la tabla 1 representa "2'CM60MeG", tal como se ha expuesto anteriormente.

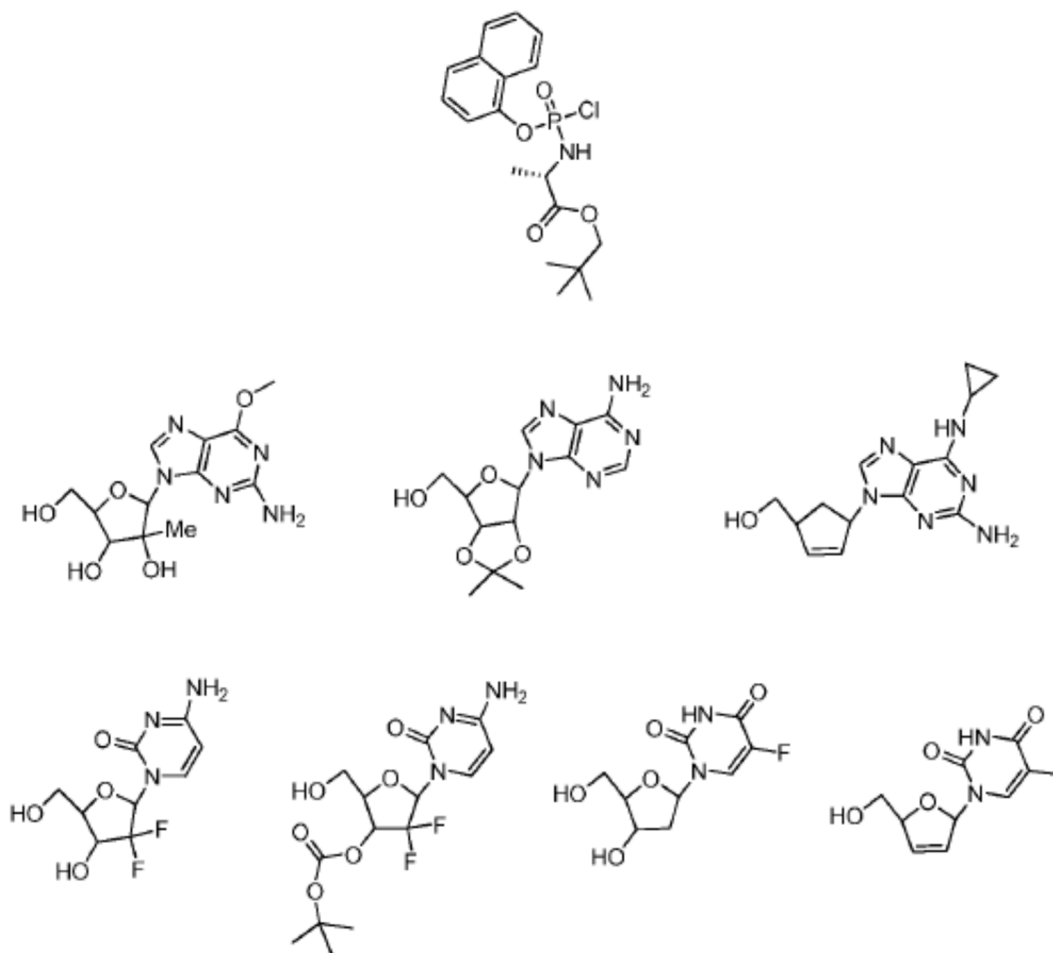
Tabla 1 Variación del fosforocloridato

Ejemplo	Nucleósido	Fosforocloridato	Relación	Rendimiento
1	2'CM6G	L-Ala neopentilo, naftilo	1:8	38%
2	2'CM6G	L-Ala neopentilo, fenilo	1:3	32%
3	2'CM6G	D-Ala bencilo, naftilo	1:1.1	8%
4	2'CM6G	L-Val bencilo, naftilo	1:7.5	41%
5	2'CM6G	Sarcosina etilo, naftilo	-	trazas

Ejemplos 6 a 12

Siguiendo el procedimiento experimental expuesto anteriormente, un equivalente de (Oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo se hizo reaccionar con una gama de nucleósidos en las siguientes condiciones: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente, Cu(OTf)₂ 0,1 equivalentes, DIPEA 1,5 equivalentes, DME 10 mL, temperatura ambiente, 12 a 18 horas. El ejemplo 8 es un ejemplo de referencia.

- 5 La estructura del (Oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo y las estructuras de los nucleósidos, dispuestos en orden del ejemplo 6 al ejemplo 12, se dan a continuación:



Los resultados en términos de la relación de R_p:S_p y el rendimiento logrado, se dan en la tabla 2 siguiente.

10

Tabla 2 Variación del nucleósido

Ejemplo	Nucleósido	Fosforocloridato	Relación	Rendimiento
6	2'CMeG	L-Ala neopentilo, naftilo	1:8	38%
7	2',3'iPr A	L-Ala neopentilo, naftilo	1:1.1	12%
8	Abacavir	L-Ala neopentilo, naftilo	-	-
9	Gemcitabina	L-Ala neopentilo, naftilo	1:1	Trazas
10	Boc Gemcitabina	L-Ala neopentilo, naftilo	1:2.2	5%
11	FUDR	L-Ala neopentilo, naftilo	1:2.5	30%
12	d4t	L-Ala neopentilo, naftilo	1:1.8	50%

Ejemplos 13 a 14

Catalizador de cobre

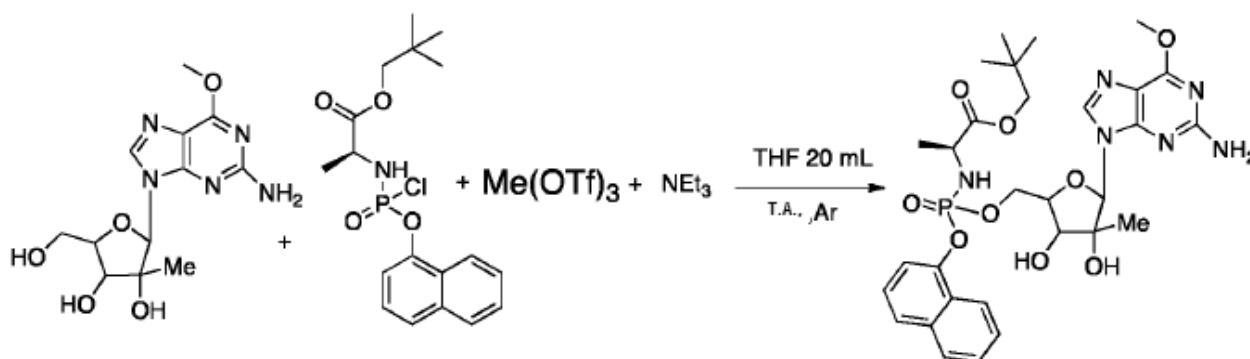
5 Siguiendo el procedimiento experimental expuesto anteriormente y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente, Cu(X)_2 0,1 equivalentes, NEt_3 1,5 equivalentes, THF 20 mL, temperatura ambiente, 12 a 18 horas, otras sales de cobre en lugar de Cu(OTf)_2 se pusieron a prueba como el catalizador. Las sales de cobre empleadas y los resultados en términos de la relación de $R_p:S_p$ de enantiómeros y el rendimiento logrado se dan en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3 Selección de sales de cobre

Ejemplo	Sal de Cu (equiv.)	Relación (HPLC)	(HPLC rendimiento)
13	$\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.1)	1:2.1	(34%)
14	CuI (0.1)	1: 3.2	(22%)

Ejemplos 15 a 18

10 Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se seleccionaron 2'CM6OMeG como el nucleósido, (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo como el fosforocloridato, y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente, Me(OTf)_3 0,1 equivalentes, NEt_3 1.5 equivalentes, THF 20 mL, temperatura ambiente, atmósfera de N_2 , 12 a 18 horas, y triflatos de metal diferentes del triflato de cobre. La reacción se expone a continuación. El ejemplo 15 es un ejemplo de referencia.



15

Los resultados en términos de la relación de $R_p:S_p$ de enantiómeros y el rendimiento logrado, se exponen en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4 Selección de otros triflatos de metal

Ejemplo	Me(OTf)_2 (equiv.)	Relación isomérica	(% rendimiento)
15	Ag(OTf) 1 equiv.	/	No reaction
16	Yb(OTf)_3 (0.1)	1: 2	22%
17	Fe(OTf)_3 (0.1)	1: 2	13%
18	La(OTf)_3 (0.1)*	1.1:1	19%
* la relación de isómeros de $R_p:S_p$ fue ligeramente invertida (resultados de dos pruebas)			

20 Además, TiCl_4 así como $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$ se pusieron a prueba también como catalizador. Con tetracloruro de titanio no se observó diastereoselectividad (relación 1: 1 entre los dos isómeros en 11% de rendimiento), mientras que con tris(pentafluorofenil)boro no se observó ninguna reacción.

Ejemplos 19 a 22

25 Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se seleccionaron 2'CM6OMeG como el nucleósido, (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo como el fosforocloridato, y las siguientes condiciones ambientales: Nucleósido: 100 mg, 1 equivalente; Cu(OTf)_2 0,1 equivalentes; fosforocloridato 1 equivalente; base 1,5 equivalentes; THF

20 mL, temperatura ambiente, 12 horas, diferentes bases. Las bases usadas y los resultados obtenidos en términos de la relación de R_p:S_p de enantiómeros y el rendimiento logrado, se exponen en la tabla 5 siguiente. El ejemplo 22 usa DMAP, la cual es 4-dimetilaminopirimidina, como la base, y es un ejemplo de referencia.

Tabla 5 Variación de la base

Ejemplo	Cu(OTf) ₂ (Equiv.)	Base (1.5 equiv.)	Relación (rendimiento)
19	0.1	DIPEA	1: 2.5 (47%)
20	0.1	(<i>i</i> -pr) ₂ NH	1: 2.9 (42%)
21	0.1	DBU	B. 1: 3.3 (5%)
22	0.1	DMAP	Trazas (1:2.5)

5

Ejemplos 23 a 28

Selección de solvente

Siguiendo el procedimiento experimental anterior y usando 2'CM₆OMeG como el nucleósido y (oneopentil-L - alaninil)fosforocloridato de naftilo como el fosforocloridato y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido: 100 mg, 1 equivalente; Cu(OTf)₂ 0,1 equivalentes; fosforocloridato 1 equivalente; NEt₃ 1,5 equivalentes; solvente 20 mL, temperatura ambiente, 12 horas, se investigó la variación del medio de solvente para su uso en el paso (i) para disolver el compuesto de nucleósido, y el catalizador de sal de metal. Los resultados en términos de la relación de R_p:S_p de enantiómeros y el rendimiento logrado, se exponen en el cuadro 6 siguiente. Los ejemplos 24, 25, 27 y 28 son ejemplos de referencia. "DCM" representa diclorometano (CH₂Cl₂).

10

15

Tabla 6 Selección del solvente

Ejemplo	Cu(OTf) ₂ (Equiv.)	Solvente (20mL)	Relación (Rendimiento)
23	0.1	DME	1:5 (14%)
24	0.1	DCM	Trazas
25	0.1	Etilenglicol	Sin reacción
26	0.1	1,4 dioxano	1:2.5 (38%)
27	0.1	Tolueno	1:1.5 (trazas)
28	0.1	Piridina	Sin reacción

Ejemplos 29 a 35

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó gemcitabina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Para cada ejemplo, se usaron el catalizador (MX), la base y el solvente tal como han sido expuestos en el esquema de reacción y en la tabla 7 siguiente. El ejemplo 29 empleó 10 ml de THF y 2 ml de MeCN. La tabla 7 indica, para cada ejemplo, el rendimiento total y la relación de R_p:S_p de enantiómeros obtenida. El ejemplo 31, que emplea Ti(OiPr)₄ como catalizador, es un ejemplo de referencia. En la tabla 7, AA indica el residuo de aminoácido que corresponde a – CNHCR₁R₂CO₂⁻.

20

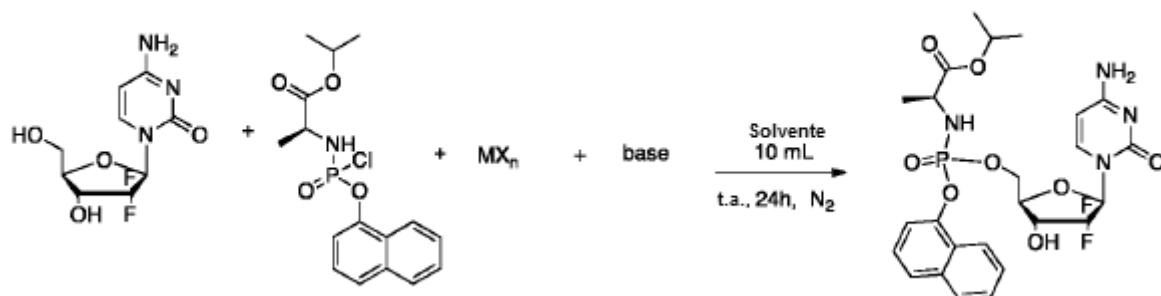


Tabla 7 Gemcitabina como el nucleósido

Ej.	AA OR ₃	MX (eq.)	Base 1.5 eq.	Solvente	Rendimiento (%)	Relación R _P :S _P
29	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	NEt ₃	THF/2mL MeCN	10	1:5
30	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	NEt ₃	MeCN	4-5	1: 2.8
31	L-Ala iPr	Ti(OiPr) ₄	NEt ₃	MECN	2	1:3.5
32	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	NEt ₃	THF/ MeCN 1:1	10	1:4.1
33	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.6)	NEt ₃	DME	10	1:5.2
34	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	DIPEA	THF/MeCN 10 mL/2 mL	12	1:8.4
35	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.5)	NEt ₃	THF	4	1:5.3

Ejemplos 36 a 42

- 5 Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó 2'desoxi-2'fluorouridina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (iso-propil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. El catalizador, la base y el solvente para cada ejemplo se exponen en la tabla 8 siguiente. En cada caso, la reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en nitrógeno y durante 24 horas. Los ejemplos 38 y 41 son ejemplos de referencia.

Tabla 8 2'desoxi-2' fluoro-uridina como el nucleósido

Ejemplo	M(X)n (eq.)	Base (1.5 eq.)	Solvente 10 mL	Relación isomérica (rendimiento %)
36	CuSO ₄ (1)	NEt ₃	THF	1: 3 (50%)
37	CuSO ₄ (1)	NEt ₃	THF	1: 2.6 (50%)
38	CuSO ₄ (1)	Ag ₂ CO ₃	THF	/
39	Cu(MeCN) ₄ ·CF ₃ SO ₃ (0.5)	DIPEA	DME	1: 2.3 (56%)
40	Cu(OTf)·C ₆ H ₆ (0.5)	DIPEA	DME	1: 2.1 (34%)
41	Ti(OiPr) ₄	DIPEA	DME	
42	Cu(I)OAc (0.5)	DIPEA	DME	1: 5.6 (36%)

10

El espectro de HPLC para el producto del ejemplo 42 se muestra en la figura 2.

Ejemplo 43

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó nelarabina como el nucleósido (100 mg), y se empleó un (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se empleó $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0,1 equivalentes) como el catalizador. NEt_3 (1,5 equivalentes) fue empleado como la base y 10ml de THF fueron empleados como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en argón durante 12 horas.

- 5 El producto de reacción nelarabina fosforamida se produjo con un rendimiento de 80%, y comprendió una relación de enantiómeros de R_p:S_p de 3,6: 1.

El esquema de reacción para la síntesis diastereoselectiva del prótido por medio de la catálisis con el metal con respecto a la nelarabina del presente ejemplo y la HPLC del producto de reacción, se exponen en la figura 3 y en el Esquema A. En la figura 3, A/B se refiere a $R_p:S_p$.

- ## 10 Ejemplo 44

Usando el procedimiento experimental anterior, se empleó clofarabina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se empleó $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0,1 equivalentes) como el catalizador. Se empleó NEt_3 (1,5 equivalentes) como la base, y se emplearon 10 ml de THF como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en argón por 12 horas.

- 15 El producto de reacción clofarabina fosforamida se produjo con un rendimiento de aproximadamente 40%, y comprendió una relación de enantiómeros de R_p:S_p de 1:1.5.

El esquema de reacción para la síntesis diastereoselectiva del prótido por medio de la catálisis con el metal con respecto a la clofarabina del presente ejemplo y el espectro de la HPLC del producto de reacción se exponen en la figura 4 y el esquema B. En la figura 4, A/B se refiere a $R_p:S_p$.

- 20 Ejemplo 45

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó 2'desoxi-2'fluorouridina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (iso-propil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se emplearon 0,2 equivalentes molares de $\text{Cu}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$ como el catalizador. Se usaron 1.5 equivalentes molares de NEt_3 como la base. Se usaron 10 ml de DME como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en nitrógeno

- 25 como la base. Se usaron 10 ml de DMF como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en nitrógeno por 12 horas.

El producto de reacción 2'-desoxi-2'-fluoruridina fósforoamidado se produjo con un rendimiento de 35% y comprendió una proporción de enantiómeros R_P:S_P de 1:5.3.

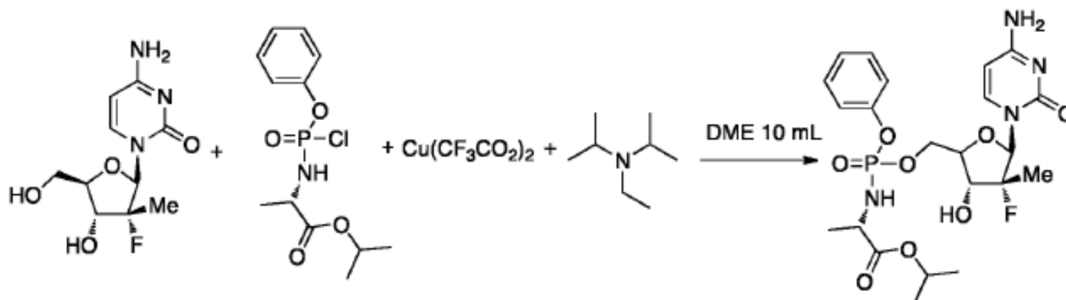
El esquema de reacción del presente ejemplo y el espectro de HPLC del producto de reacción se exponen en la figura 5.

- ### Ejemplo 46

- 30 Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó Boc gemcitabina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (iso-propil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se usaron 0,2 equivalentes molares de $\text{Cu}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$ como el catalizador. Se empleó NEt_3 (1,5 equivalentes) como la base. Se emplearon 50 ml de DME como el solvente. La reacción tuvo lugar en nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas

- 35 El producto de reacción gemcitabina fosforamida se produjo con un rendimiento de 9% y comprendió una relación de enantiómeros de $R_p:S_o$ de 1:9.

El esquema de reacción del presente ejemplo y el espectro de HPLC del producto de reacción se exponen en la figura 6.

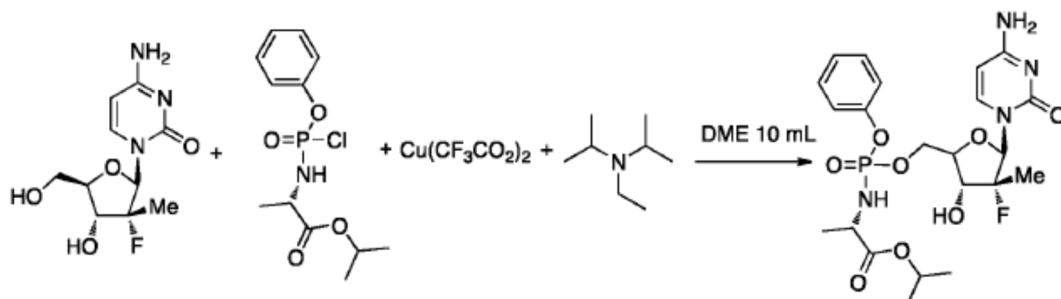


- ### Ejemplo 47

- Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó 4-amino-1-((2 R, 3 R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (100 mg) como el nucleósido, y se emplearon 2 equivalentes molares de (isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo (150 mg) como el fosforocloridato. Se emplearon 0,5 equivalentes

moles de $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ (30 mg) como el catalizador. Se emplearon 1,5 equivalentes moles de DIPEA (55 microlitros) como la base, y se emplearon 10 ml de DME como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente por 24 horas.

El esquema de reacción del presente ejemplo se expone a continuación.



5

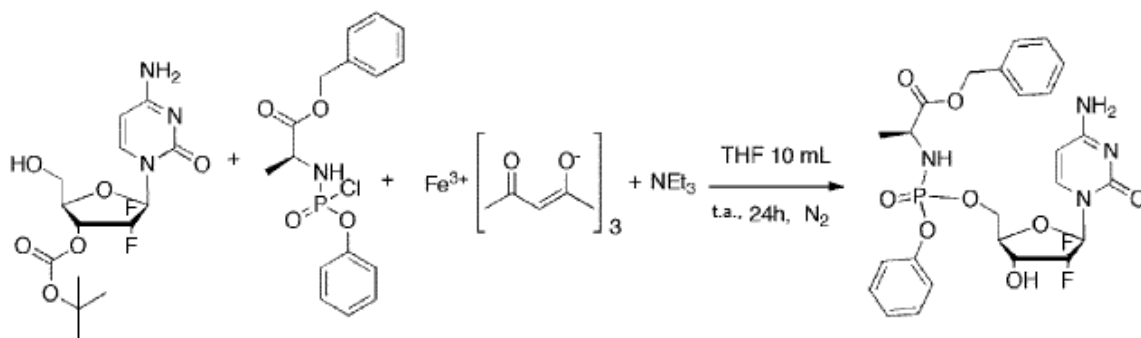
El producto de reacción fosforoamidado fue producido con un rendimiento de 20% y comprendió una proporción de enantiómeros $R_P:S_P$ de 1:66.

El HPLC del producto de reacción fosforoamidado reaction product se expone en la figura 7.

Ejemplo 48

10 Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó 3'-Boc gemcitabina (100 mg) como el nucleósido, y se emplearon 2 equivalentes moles de (bencil-L-alaninil)fosforamidato de fenilo (150 mg) como el fosforocloridato. Se emplearon 0,5 equivalentes moles de tris(acetilacetionato) Fe^{III} (56 mg) como el catalizador. Se emplearon 1,5 equivalentes moles de DIPEA (55 microlitros) como la base, y se emplearon 10 ml de THF como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en nitrógeno por 24 horas.

15 El esquema de reacción del presente ejemplo se expone a continuación.

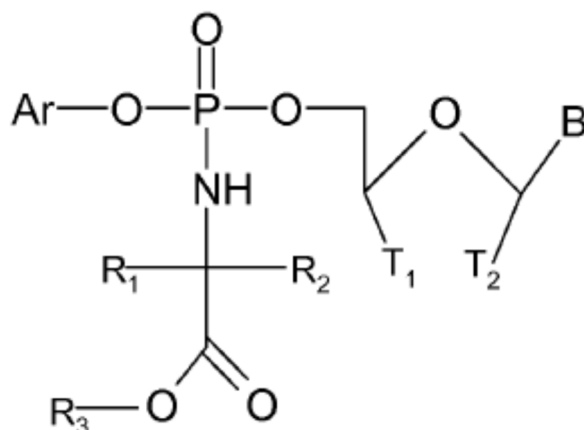


El producto de reacción fosforoamidado fue producido con un rendimiento de 45% y comprendió una relación de enantiómeros $R_P:S_P$ de 3:1.

El HPLC del producto fosforoamidado de reacción se expone en la figura 8.

20 La presente solicitud divulga además las siguientes cláusulas numeradas:

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, en cuyo caso la fórmula I es:

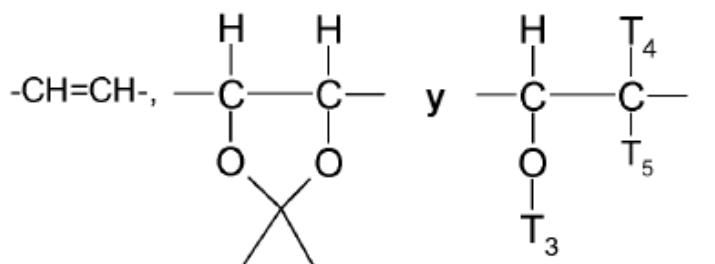


en la cual:

Ar se selecciona de arilo de C₆₋₃₀ y heteroarilo de C₆₋₃₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

5 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₂₀, alqueno de C₂₋₂₀, alcoxi de C₁₋₂₀, alcoxi de C₁₋₂₀-alquilo de C₁₋₂₀, alcoxi de C₁₋₂₀-arilo de C₆₋₃₀, alquino de C₂₋₂₀, cicloalquilo de C₃₋₂₀-arilo de C₆₋₃₀, arilo de C₆₋₃₀ y heterociclo de C₅₋₂₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

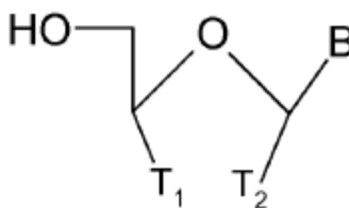
T₁ y T₂ están unidos conjuntamente y conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



10 en cuyo caso T₃ se selecciona del grupo que consiste en H y -COOalquilo de C₁₋₆ y T₄ y T₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH y metilo (CH₃); y

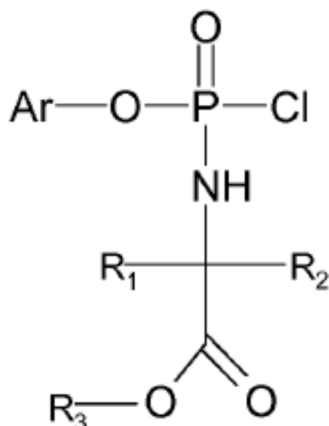
B se selecciona del grupo que consiste en un residuo heterocíclico derivado de purina y un residuo heterocíclico derivado de pirimidina; que comprende los pasos de:

15 (i) disolver un compuesto de fórmula II en un solvente seleccionado del grupo que consiste en un solvente de éter, acetonitrilo y mezclas de los mismos y mezclar el compuesto disuelto de fórmula II con una base, en cuyo caso la fórmula II es:



en la cual T₁, T₂ y B tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I;

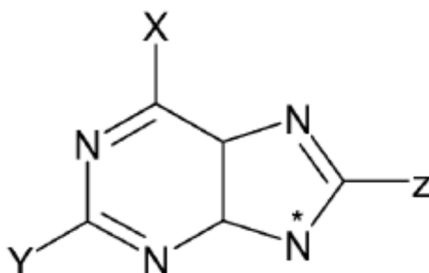
(ii) mezclar el producto del paso (i) con un compuesto de fórmula III, en cuyo caso la fórmula III es:



en la cual Ar, R₁, R₂ y R₃ tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I,

en cuyo caso el paso (ii) tiene lugar en la presencia de un catalizador que comprende una sal de metal y la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en sales metálicas de Cu, Fe, La e Yb.

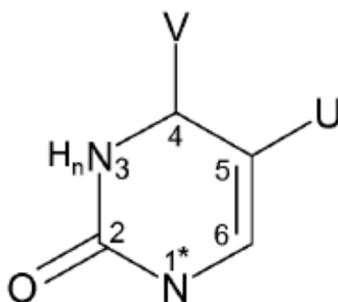
- 5 2. El procedimiento de la cláusula 1 en el cual el catalizador se mezcla con el compuesto de nucleósido de fórmula II, antes de la disolución del compuesto de fórmula II en el solvente del paso (i).
3. El procedimiento de la cláusula 1 o de la cláusula 2 en el cual el catalizador es una sal de cobre.
4. El procedimiento de la cláusula 3 en el cual el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Cu(OTf)₂, CuCl, CuBr, CuI, Cu(OAc)₂ y CuSO₄, y preferiblemente, es Cu(OTf)₂.
- 10 5. El procedimiento de la cláusula 3 en el cual el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Cu(OAc)₂ y Cu(OC(O)CF₃)₂.
6. El procedimiento de la cláusula 1 o de la cláusula 2 en el cual el catalizador es una sal de metal con un metal en un estado de oxidación de más de 1.
7. El procedimiento de la cláusula 6 en el cual la sal de metal es una sal de OTf.
- 15 8. El procedimiento de la cláusula 7 en el cual la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, Fe(OTf)₃ y La(OTf)₃ y, preferiblemente, es Cu(OTf)₂.
9. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 3 en el cual el catalizador comprende una sal de metal en la cual un componente de metal se encuentra en forma de un complejo donde un componente del catión metálico está coordinado con uno o más ligandos.
- 20 10. El procedimiento de la cláusula 9 en el cual la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en Cu(MeCN)₄·CF₃SO₃ y Cu(OTf)·C₆H₆.
11. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 10 en el cual B en los compuestos de fórmulas I y II es el residuo derivado de purina donde los átomos de N marcados con * se enlazan directamente con el átomo C1 del residuo de azúcar:



donde cada uno de X y Z se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, I, O-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ y NR₇R₈, donde cada uno de R₇ y R₈ se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₆; y

Y se selecciona de H, OH, O-alquilo de C₁₋₆, SH, S-alquilo de C₁₋₆, F, Cl, Br, I, alquilo de C₁₋₆, alquino de C₂₋₈ y NR₉R₁₀ donde cada uno de R₉ y R₁₀ se selecciona independientemente de H y alquilo de C₁₋₆.

12. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 10 en el cual B en los compuestos de fórmulas I y II es el residuo derivado de pirimidina, donde el átomo de N marcado con * se enlaza directamente con el átomo de C1 del residuo de azúcar:



donde U se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₆, F, Cl, Br e I; y

n es 0 o 1,

en cuyo caso

10 cuando n es 0, V es -NH₂ y existe un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4; y cuando n es 1, V es = O.

13. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 12 en el cual B comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un residuo NH, donde N es un heteroátomo en un residuo de anillo aromático de B, y one o más heteroátomos exocíclicos se seleccionan del grupo que consiste en N, O, S y Cl enlazados directamente a un residuo de anillo aromático de B.

15 14. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 13 en el cual los compuestos de fórmulas I y II tienen T₁ y T₂ que comprenden T₃, T₄ y T₅.

15. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 14 en el cual los compuestos de fórmulas I y III tienen Ar como naftilo o fenilo y, preferiblemente, naftilo.

20 16. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 15 en el cual R₁ se selecciona del grupo que consiste en un residuo de alquilo terciario y bencilo.

17. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en el cual al menos uno de R₂ y R₃ es un residuo de alquilo secundario o terciario.

25 18. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 17 en el cual el solvente de éter empleado en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, anisol, dimetoxibenceno y mezclas de los mismos.

19. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 18 en el cual la base empleada en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en: NR₄R₅R₆, donde R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y H, siempre cuando al menos dos de R₄, R₅ y R₆ sean independientemente de alquilo de C₁₋₃; y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

30 20. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 19 que incluye otros pasos de retirar el solvente y someter el residuo a cromatografía de columna.

21. El producto del procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 20, en el cual el producto comprende una relación de enantiómeros de R_P a S_P que no es 1: 1

35 22. El producto de la cláusula 21, en el cual el producto comprende una relación de enantiómero R_P a enantiómero S_P que es mayor o menor que 1, preferiblemente mayor o menor que 2, más preferiblemente mayor o menor que 5, incluso más preferiblemente mayor o menor que 7,5.

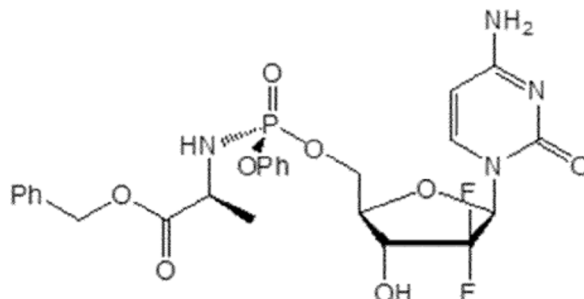
23. Una composición farmacéutica que comprende el producto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 22 junto con vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 24. La composición farmacéutica de la cláusula 23 para uso en un método de tratamiento de un cáncer o una infección vírica, de manera adecuada en homo sapiens.

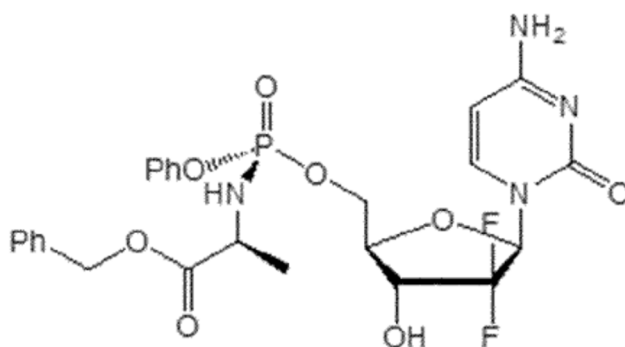
25. La composición farmacéutica de la cláusula 24, en la que el producto es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O- [α-naftil-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananinil)]fosfato para uso en el tratamiento de VHC.
26. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1, 2, 3 y, cuando dependen de la cláusula 3, 11 a 20, en el que la sal metálica es Cu(OAc).
- 5 27. El producto del procedimiento de la cláusula 26 en el que el producto comprende una relación de enantiómeros de R_p a S_p que no es 1:1.
28. El producto de la cláusula 27 en el que el producto comprende una relación de enantiómero R_p a enantiómero S_p que es mayor o menor que 1, preferiblemente mayor o menor que 2, más preferiblemente mayor o menor que 5, incluso más preferiblemente mayor o menor que 7,5.
- 10 29. Una composición farmacéutica que comprende el producto de una cualquiera de las cláusulas 26 a 28 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
30. La composición farmacéutica de la cláusula 29 para uso en un método de tratamiento de cáncer o infección viral, de manera adecuada en homo sapiens.
- 15 31. La composición farmacéutica de la cláusula 30, en la que el producto es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O- [α-naftil]-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananinil)]fosfato para uso en el tratamiento de VHC.
32. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1, 2, 6 y, cuando se encuentre en dependencia de las cláusulas 6, 11 a 20, en el cual la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en tris(acetilacetato) hierro (III) y bis(acetilacetato) hierro (II).
- 20 33. El producto del procedimiento de la cláusula 32 en el que el producto comprende una relación de enantiómeros de R_p a S_p que no es 1:1.
34. El producto de la cláusula 33 en el que el producto comprende una relación de enantiómero R_p a enantiómero S_p que es mayor o menor que 1, preferiblemente mayor o menor que 2, más preferiblemente mayor o menor que 5, incluso más preferiblemente mayor o menor que 7,5.
- 25 35. Una composición farmacéutica que comprende el producto de una cualquiera de las cláusulas 32 a 34 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
36. La composición farmacéutica de la cláusula 35 para uso en un método de tratamiento de cáncer o infección viral, de manera adecuada en homo sapiens.
37. La composición farmacéutica de la cláusula 36 en la que el producto es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O- [α-naftil]-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananinil)]fosfato para uso en el tratamiento de VHC.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato en forma de una mezcla de gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-(S)-fosfato:

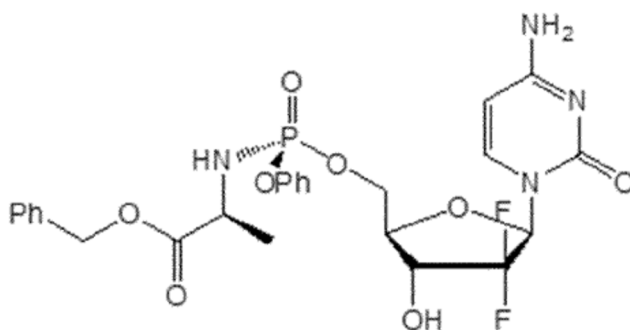


5 y gemcitabina-[fenil-(Benciloxi-L- alaninil)]- (R)-fosfato:



en el que la relación del epímero (R) al epímero (S) es de al menos 20:1.

2. Gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato de la reivindicación 1, es decir 100% de gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-(R)-fosfato:



10

3. Gemcitabina- [fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso en el tratamiento del cáncer.

4. Gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato para uso de la reivindicación 3, en el que el cáncer es un cáncer sólido.

15

5. Gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato para uso de la reivindicación 4, en el que el cáncer sólido se selecciona de cáncer de mama, de colon y de próstata.

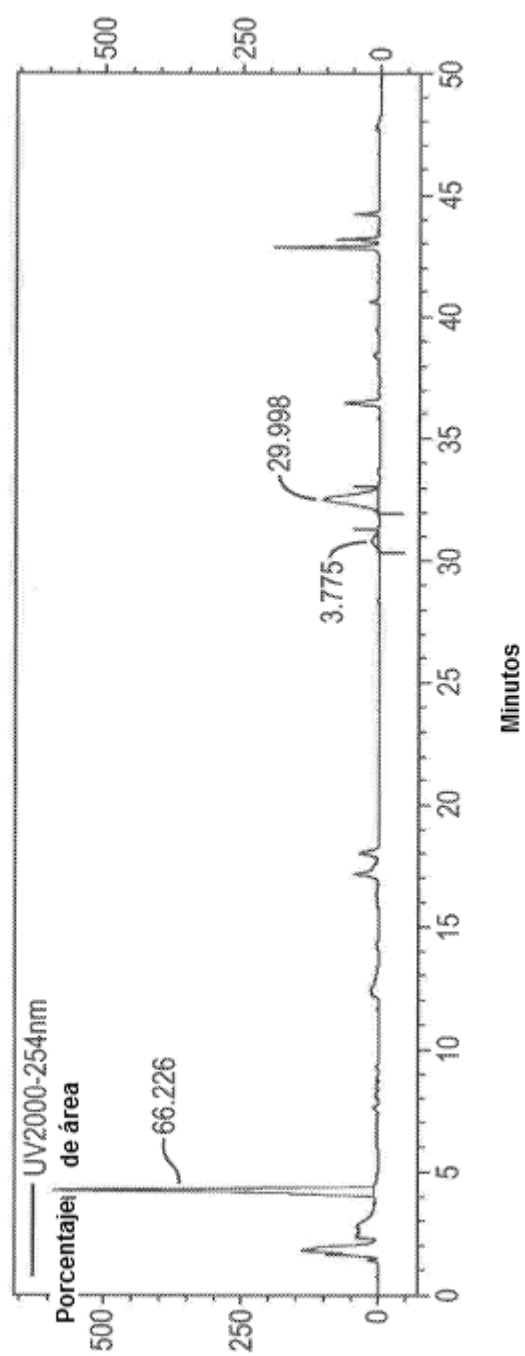
6. Una composición farmacéutica que comprende el gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso intravenoso.

8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la composición comprende una solución acuosa estéril.

9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la solución acuosa es solución de Ringer o cloruro de sodio isotónico.
10. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la composición es para uso en el tratamiento del cáncer.
- 5 11. Una composición para uso de la reivindicación 10, en la que el cáncer es un cáncer sólido.
12. Una composición para uso de la reivindicación 11, en la que el cáncer sólido se selecciona de cáncer de mama, de colon y de próstata.

FIG. 1



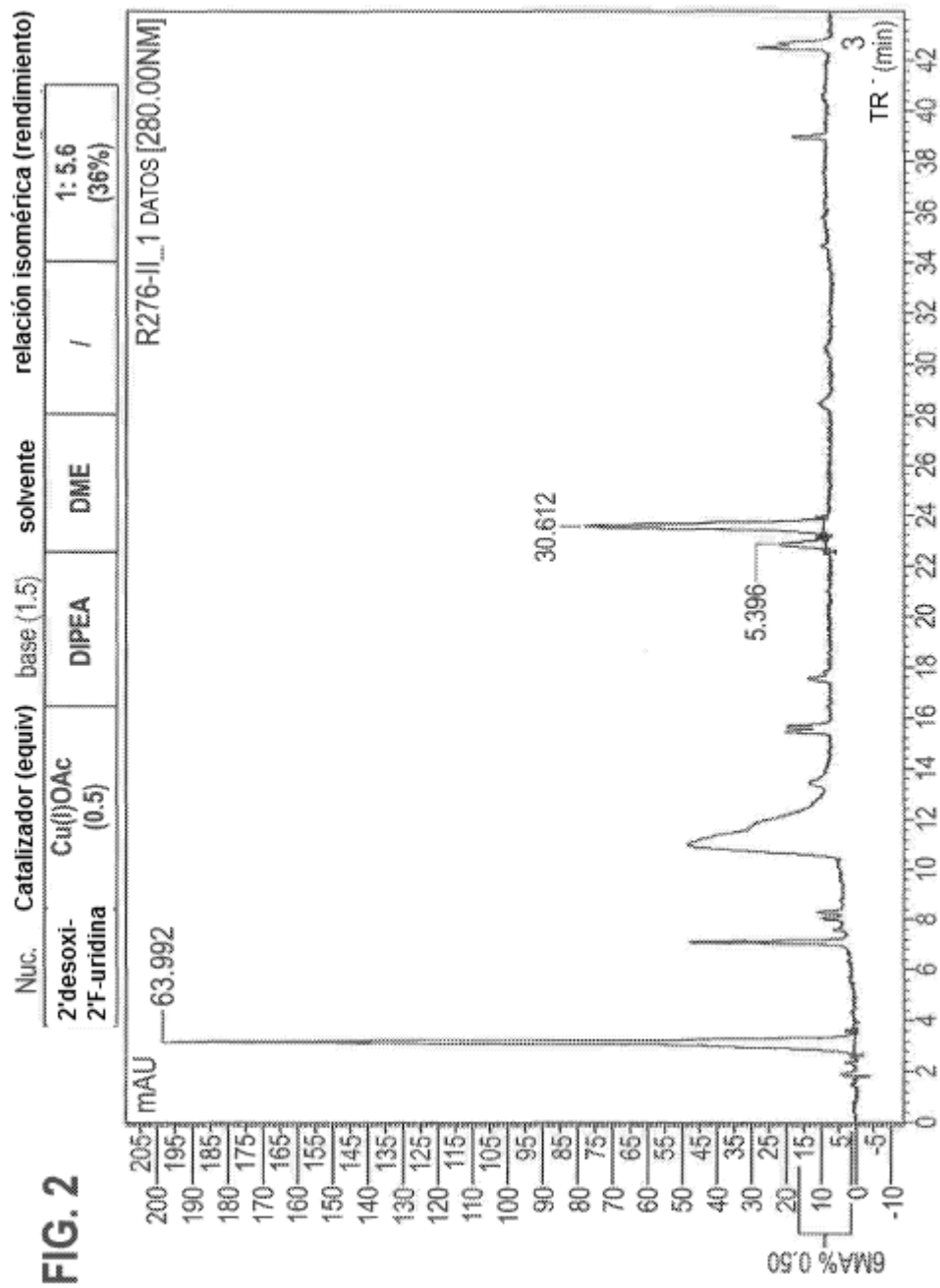


FIG. 3

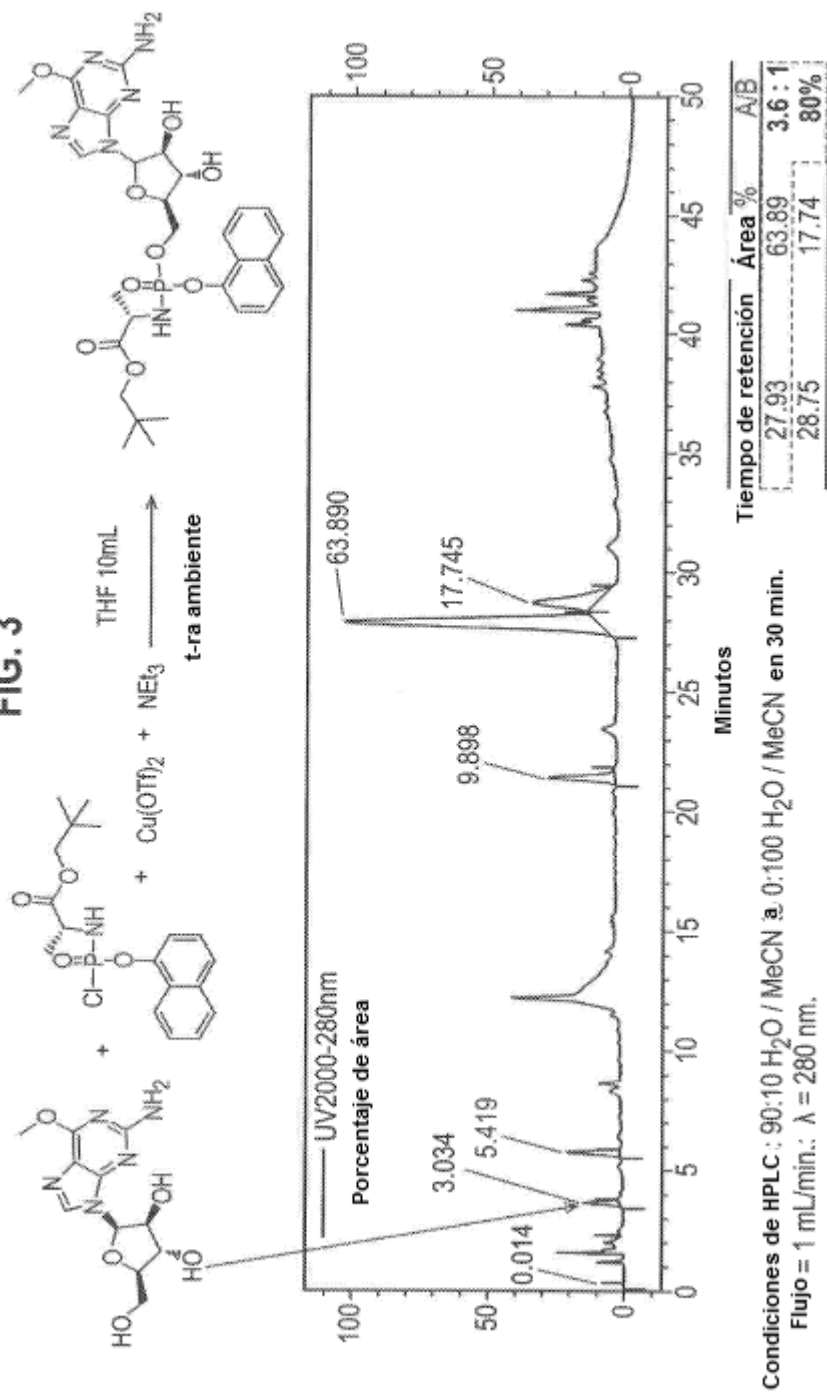


FIG. 4

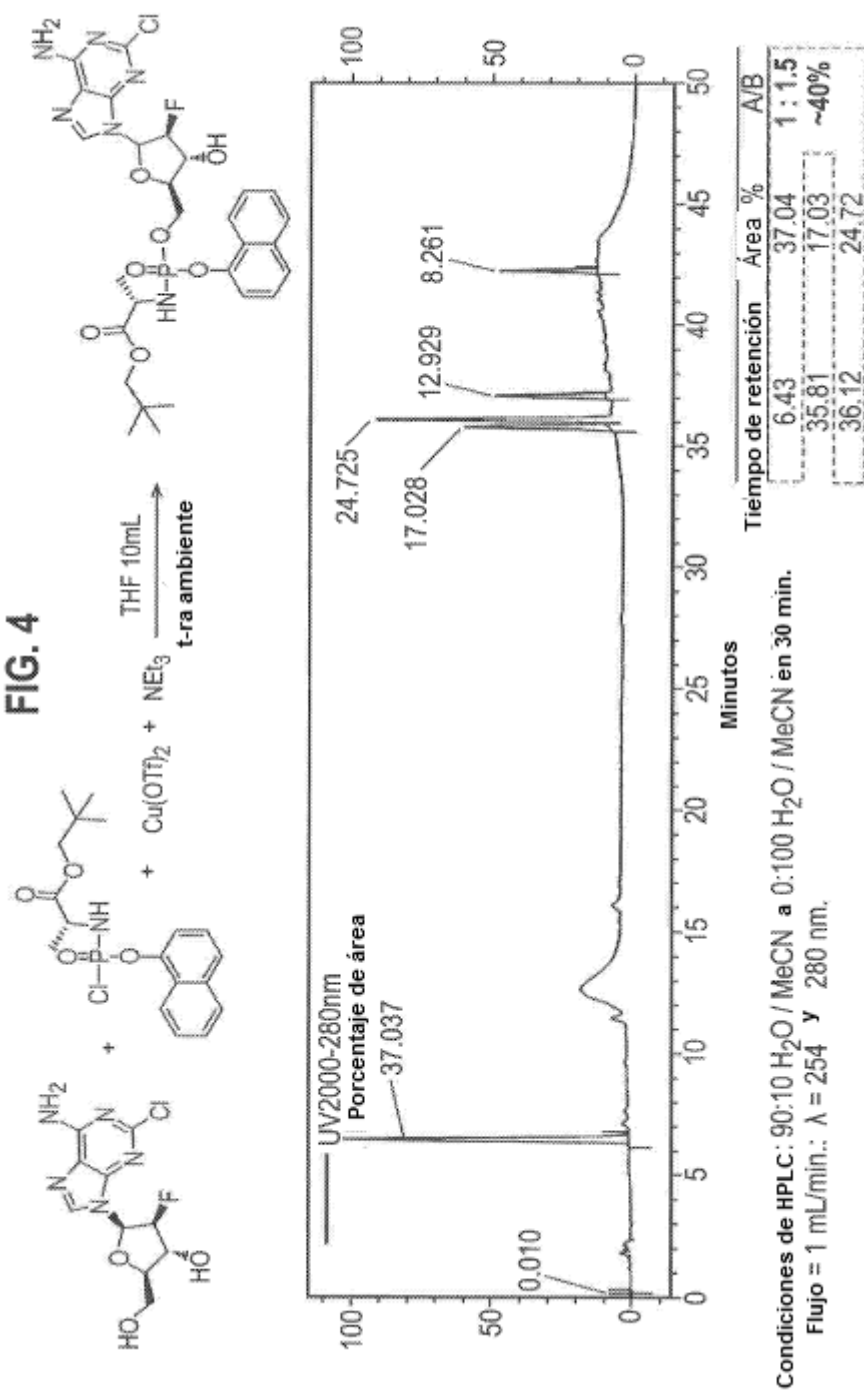


FIG. 5

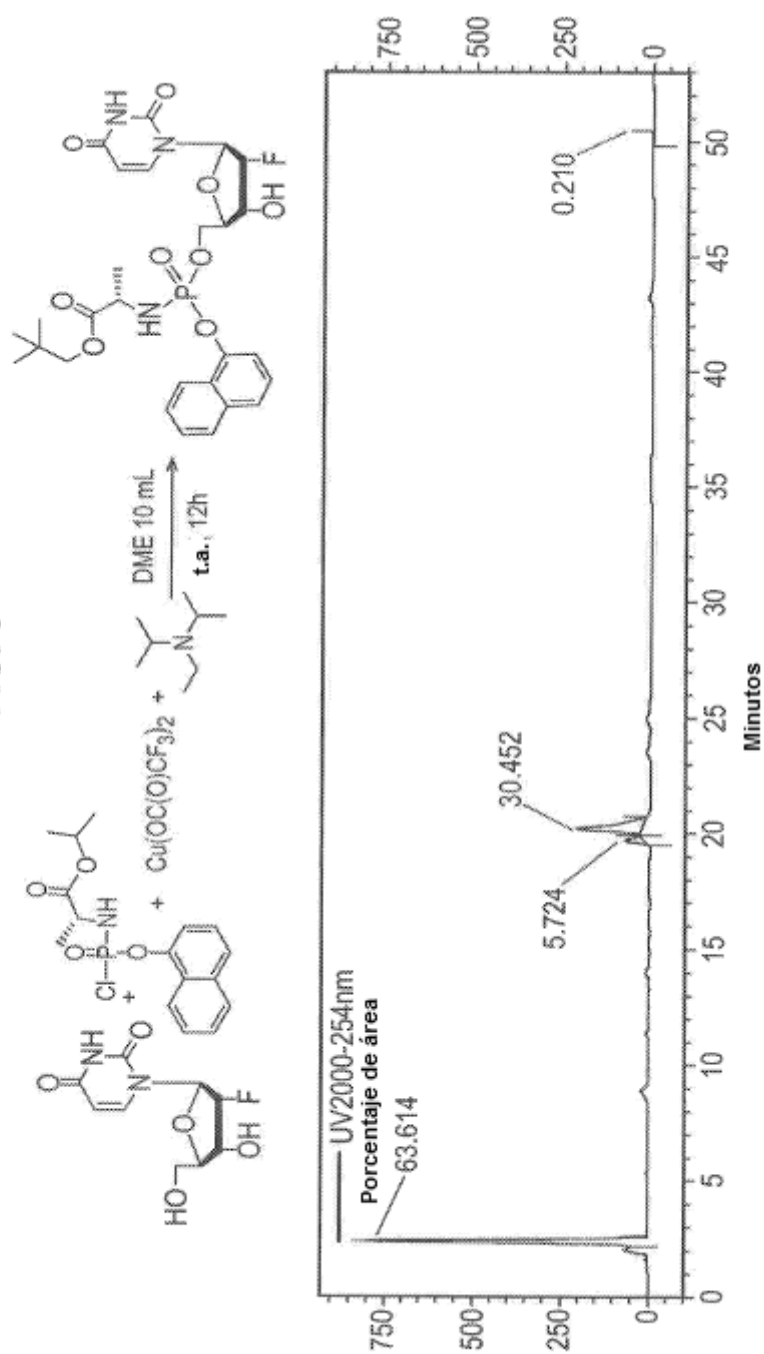


FIG. 6

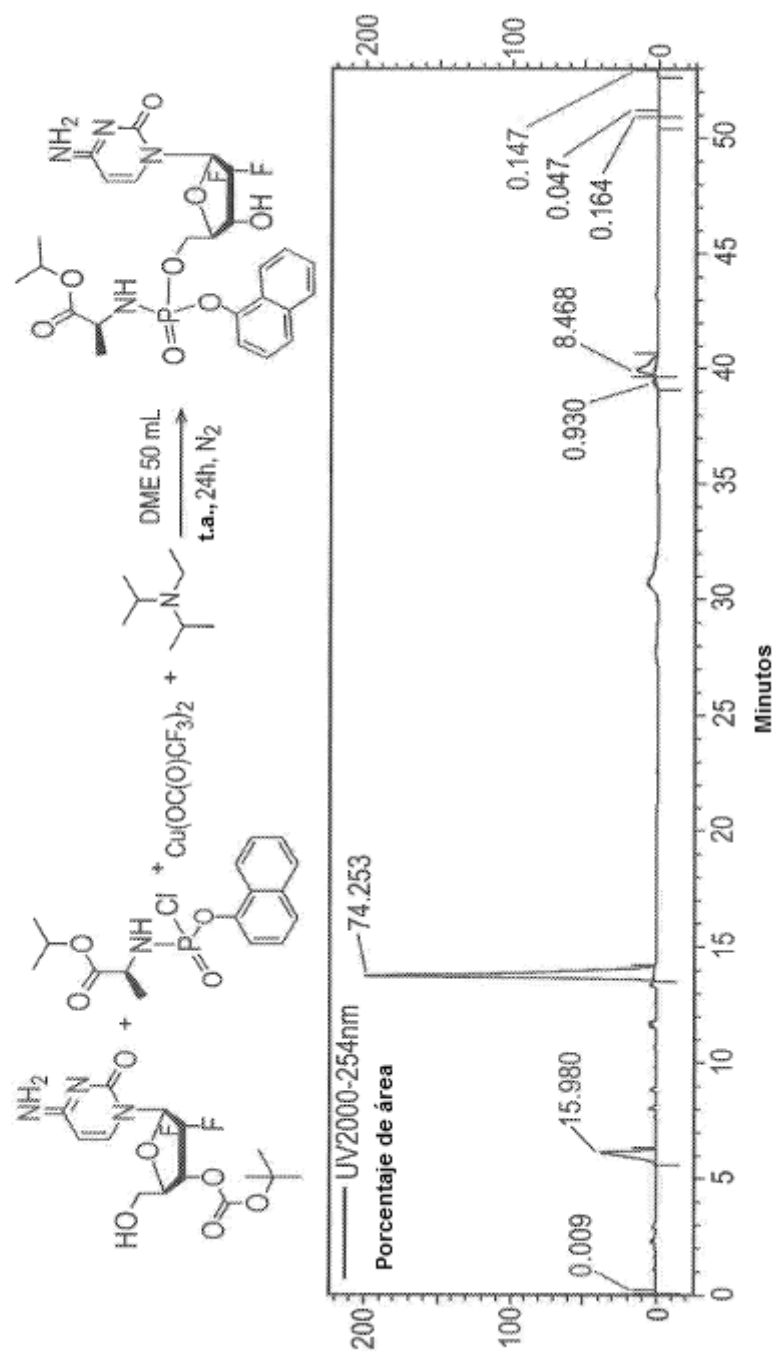


FIG. 7

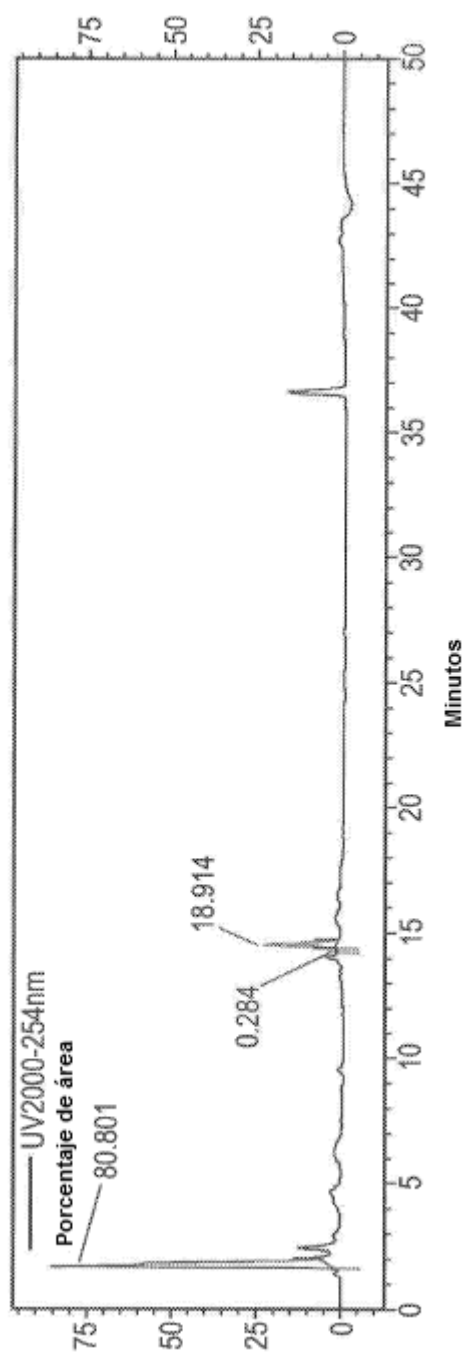


FIG. 8

