



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ACTIVOS QUE CONTIENEN FÓSFORO

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ GILEAD PHARMASSET LLC

DOMICILIO _____ FOSTER CITY, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO _____ JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-195599- -00000-0000

Fecha: 2012-10-30 17:01:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

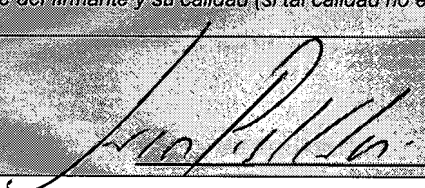
radicación

AS. 122.590

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/030762	Fecha 31.03.2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/123668	Fecha 06.10.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ACTIVOS QUE CONTIENEN FÓSFORO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. GILEAD PHARMASSET LLC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, No. TELÉFONO	
94404			
CIUDAD		Foster City	
CORREO ELECTRÓNICO			
DEPARTAMENTO/ESTADO		CA	
NACIONALIDAD O		US	
PAÍS DE RESIDENCIA		US	
LUGAR DE CONSTITUCIÓN			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ROSS		Bruce, S.	US
2. SOFIA		Michael, Joseph	US
3. PAMULAPATI		Ganapati, Reddy	IN
4. RACHAKONDA		Suguna	IN
5. ZHANG		Hai-Ren	US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. US		NJ	Plainsboro
2. US		PA	Doylestown
3. US		NJ	Plainsboro
4. US		OH	Twinsburg
5. US		MD	Ellicott City
DIRECCIÓN		8 Keppel Road, 08536	
3066 Antler Drive, 18902			
4608 Hunters Glen Drive, 08536			
1272 Sharonbrook Drive, 44087			
8680 Manahan Drive, 21043			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	
No. TELÉFONO		7442200	
CIUDAD		Bogotá, D.C.	
CORREO ELECTRÓNICO			
No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. US		US	61/319,513
2. US		US	61/319,548
3.			
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2010.03.31			
2010.03.31			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-105872, 12-108685	Fecha: 24.10.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 3-215		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 49		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2011/123668 A3

(43) International Publication Date
6 October 2011 (06.10.2011)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:

C07H 19/20 (2006.01) *C07H 19/06* (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01) *A61K 31/7072* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *A61K 31/664* (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01) *C07H 19/24* (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01) *C07H 19/04* (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01) *C07H 19/044* (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01) *C07H 19/052* (2006.01)
C07F 9/24 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2011/030762

(22) International Filing Date:

31 March 2011 (31.03.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/319,513 31 March 2010 (31.03.2010) US
61/319,548 31 March 2010 (31.03.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
PHARMASSET, INC. [US/US]; 303A College Road
East, Princeton, NJ 08540 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ROSS, Bruce, S.**
[US/US]; 8 Keppel Road, Plainsboro, NJ 08536 (US).
SOFIA, Michael, Joseph [US/US]; 3066 Antler Drive,
Doylestown, PA 18901 (US). **PAMULAPATI, Ganapati,**
Reddy [IN/US]; 4608 Hunters Glen Drive, Plainsboro NJ
08536 (GB). **RACHAKONDA, Suguna** [IN/US]; 1272
Sharonbrook Drive, Twinsburg, OH 44087 (US). **ZHANG,**

Hai-Ren [US/US]; 8680 Manahan Drive, Ellicott City,
MD 21043 (US).

(74) Agents: **KOWALCHYK, Katherine, M.** et al.; Merchant
& Gould P.C., P.O. Box 2903, Minneapolis, MN 55402-
0903 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(88) Date of publication of the international search report:

24 May 2012

WO 2011/123668 A3

(54) Title: STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF PHOSPHORUS CONTAINING ACTIVES

(57) Abstract: Disclosed herein are phosphorus-containing actives, their use as actives for treating diseases, and a stereoselective process for preparing the same. Also disclosed herein are useful synthetic intermediates and processes for preparing the same. A process for preparing a composition comprising an enantiomerically- or a diastereomerically-enriched phosphorus-containing active, salt, or pharmaceutically acceptable salt thereof, of formula I is disclosed: 1 which comprises a) reacting a protected or unprotected Active with a base to form a salt of said active and then reacting said salt with an enantiomerically- or a diastereomerically enriched compound of formula II wherein Group is as defined herein, W is an aryl or $-CCH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, where n is 2 or 3 and m is 0, 1, 2, or 3, and LG is a leaving group; b) optionally deprotecting the compound obtained in step a) and c) optionally subjecting the compound obtained in step a) or the compound obtained in step b) to chromatography, extraction, or crystallization to obtain the active.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2011/030762

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO
1290 Avenue of the Americas
New York, NY 10104-3800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 July 2012 (10.07.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 03956.054900.PC	
International application No. PCT/US2011/030762	International filing date (day/month/year) 31 March 2011 (31.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address PHARMASSET, INC. 303A College Road East Princeton, NJ 08540 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address GILEAD PHARMASETT LLC c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned other: ☐		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Fahy Laurence e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
Facsimile No. +41 22 338 71 30	

SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ACTIVOS QUE CONTIENEN FÓSFORO

PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica la prioridad para US
 5 61/319,513, presentada el 31 de marzo de 2010 y US
 61/319,548, presentada el 31 de marzo de 2010, el tema de las
 cuales incorpora para referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

10 En la presente se describen activos que contienen
 fósforo, su uso como activos para tratar enfermedades, y un
 proceso estereoselectivo para preparar los mismos. En la
 presente también se describen intermedios sintéticos útiles y
 procesos para la preparación de los mismos.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El hígado es un órgano vital cuyas funciones
 incluyen, entre otras cosas, la desintoxicación, la síntesis
 de proteínas, mantener un suministro adecuado de glucosa y
 20 lípidos a los tejidos circundantes. R. Kahl's Capítulo 13
 titulado "The Liver," pp. 273-296 in H. Marquardt's
Toxicology (1999): Academic Press, San Diego, CA. Las
 enfermedades hepáticas crónicas tales como virus de hepatitis
 B y virus de hepatitis C, cáncer de hígado y ciertas
 25 enfermedades metabólicas pueden lesionar seriamente el

hígado. La lesión hepática seria puede dar lugar a una pérdida de cualquiera de ciertas funciones del hígado, que a su vez pueden conducir a insuficiencia hepática y muerte del organismo. Ciertos fármacos que pueden ser efectivos para
5 tratar enfermedades hepáticas identificadas pueden causar efectos secundarios no deseados y aún serios que limitan la utilidad del fármaco. Por lo tanto, la dirección de hígado específica es una consideración importante en el desarrollo de una sustancia farmacológica particular diseñada para
10 combatir ciertas enfermedades hepáticas.

M. D. Erion en "Prodrugs for Liver-targeted Drug Delivery," Biotechnology Pharmaceutical Aspects, 1, Volume V, Prodrugs, Part II, Part 5, Pages 541-572, explica que la utilización del hígado de ciertos nucleósidos y/o análogos de
15 nucleósido puede ser obstaculizada si la sustancia farmacológica es un sustrato pobre para ciertas enzimas de fosforilación generalmente conocidas como cinasas. La actividad biológica de algunos agentes farmacéuticamente activos puede ser obstaculizada por las pobres
20 características del sustrato para una o más de las cinasas necesarias para convertirlas a la forma de trifosfato activo o alternativamente para la introducción en una célula que requiere tratamiento. La formación del monofosfato por una nucleósido cinasa es generalmente vista como la etapa de
25 velocidad limitada de los tres eventos de fosforilación. Para

evitar la necesidad de la etapa de fosforilación inicial en el metabolismo de un activo al análogo de trifosfato, se ha reportado la preparación de profármacos de fosfato estables. Se ha mostrado que los profármacos de fosforamidato de nucleósido son precursores del trifosfato de nucleósido activo e inhiben la replicación viral cuando se administran a 5 viral células enteras infectadas (McGuigan, C, et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1748-1753; Valette, G., et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1981-1990; Balzarini, J., et al., *Proc. National Acad Sci USA*, 1996, 93, 7295-7299; Siddiqui, A. Q., et al., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4122-4128; Eisenberg, E. J., et al., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2001, 20, 1091-1098; Lee, W.A., et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49, 1898; Mehellou, Y., et al., 15 *ChemMedChem.*, 2009, 4, 1779-1791); US 2006/0241064; y WO 2007/095269. Erion además propone estrategias para eludir los problemas asociados con la cinasa. Por ejemplo, Erion identifica una variante de profármaco de adefovir, el cual es designado químicamente (2R,4S)-2-(2-(6-amino-9H-purin-9- 20 il)etoxi)-4-(3-clorofenil)-1,3,2-dioxafosfinano 2-óxido, fue diseñado para suministrar un adefovir que contiene una porción de fósforo al hígado. Erion describe otras estrategias para suministrar nucleósidos y análogos de nucleósido al hígado, pero no describe o sugiere los activos 25 que contienen fósforo.

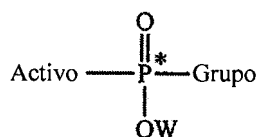
También limitantes de la utilidad de los activos como agentes terapéuticos viables son sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas algunas veces pobres. Estas propiedades pobres pueden limitar la absorción intestinal de un agente y limitar la captación en el tejido o célula objetivo. Para mejorar sus propiedades, se han empleado profármacos de activos. Se ha demostrado, en ciertos casos, que la preparación de los fosforamidatos de nucleósidos mejora la absorción sistémica de un nucleósido y además, la porción de fosforamidato de estos "pronucleótidos" se enmascara con grupos lipofílicos neutrales para obtener un coeficiente de partición adecuado para optimizar la captación y transporte en la célula mejorando dramáticamente la concentración intracelular del análogo de monofosfato de nucleósido con relación a la administración del nucleósido progenitor solo. La hidrólisis mediada por enzimas de la porción de éster de fosfato produce un monofosfato de nucleósido en donde la fosforilación inicial de velocidad limitada es innecesaria. Este concepto se ha demostrado para ciertos compuestos descritos en US 2010/0016251. Aquí, ciertos fosforamidatos de 2'-desoxi-2'- α -F-2'- β -C-metiluridina son capaces de ser absorbidos a través del tracto intestinal, y luego, suministrados al hígado donde la porción de fosforamidato es escindida para producir un monofosfato de 2'-desoxi-2'- α -F-2'- β -C-metiluridina. Es

concebible que el procedimiento de fosforamidato dirigido al hígado se puede aplicar a activos diferentes de los fosforamidatos de 2'-desoxi-2'- α -F-2'- β -C-metiluridina mencionados anteriormente. Tal procedimiento aprovecharía la capacidad del hígado para metabolizar la porción de fosforamidato al monofosfato y en el caso de un no nucleósido perder el grupo fosfato finalmente liberando al agente activo.

Sin embargo, un factor de complicación potencial es que los fosforamidatos asimétricamente sustituidos pueden existir ya sea como mezclas enantioméricas o diastereoméricas. Estas mezclas se pueden purificar para proporcionar composiciones enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidas, pero la purificación adicional puede aumentar los costos generales de producción del activo derivado de fosforamidato. En un esfuerzo por reducir o eliminar el factor de complicación potencial, se ha desarrollado una metodología para preparar los reactivos de fosforamidato enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidos, los cuales luego se pueden utilizar como materiales de partida útiles para la preparación de activos que contienen fosforamidato enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido.

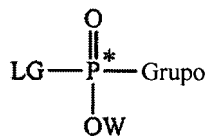
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente se describe un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o
5 sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:



I

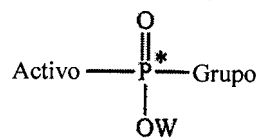
el cual comprende hacer reaccionar un activo
10 protegido o no protegido con una composición que comprende un compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido de fórmula II:



II

15 en la presencia de una base; en donde Activo comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace a P; Grupo, Q, y LG son como se definen en la presente.

En la presente también se describe una composición
20 que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:



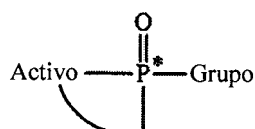
I

25

7

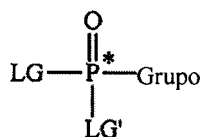
en donde Activo comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace a P; Grupo y W son como se definen en la presente.

En la presente también se describe un proceso para preparar un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III:



III

el cual comprende hacer reaccionar un activo protegido o no protegido con un compuesto de fórmula IV:

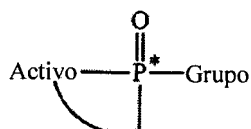


IV

en la presencia de una base

en donde Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P; Grupo es como se define en la presente; y cada uno de LG y LG', independiente uno de otro, es un grupo saliente.

En la presente se describe un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III:

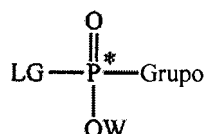


III

25

en donde Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P; y Grupo es como se define en la presente.

En la presente también se describe una composición que comprende un compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, hidrato, solvato, sal, o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula II:



II

en donde LG, Grupo, y W son como se definen en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

15 Definiciones

La frase "un" o "una" entidad como se utiliza en la presente se refiere a una o más de esta entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden utilizar intercambiabilmente en la presente.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se utiliza en la presente significa que un evento o circunstancia posteriormente descrita puede pero no debe ocurrir, y que la descripción incluye casos donde ocurre el

evento o circunstancia y casos en los cuales no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede o no puede estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles, o triples.

5 El término "aproximadamente" (también representado por ~) significa que el valor numérico citado es parte de un intervalo que varía dentro del error experimental estándar.

El término "P*" significa que el átomo de fósforo es quiral y que tiene una designación de Cahn-Ingold-Prelog
10 correspondiente de "R" o "S" los cuales tienen sus significados simples aceptados.

Los términos "enantioméricamente enriquecido" y "diastereoméricamente enriquecido", como se utiliza en la presente se refieren a un caso donde, debido a la quiralidad
15 en el fósforo, la cantidad de moles de un enantiómero o diastereómero (R_p o S_p) excede la cantidad de moles del otro enantiómero o diastereómero (S_p o R_p). Reconociendo que el átomo de fósforo en un compuesto de fórmula I, un compuesto de fórmula II, un compuesto de fórmula III es quiral, uno de
20 experiencia ordinaria entenderá que una composición, comprendida de un compuesto de fórmula I, un compuesto de fórmula II o un compuesto de fórmula III, comprende una mezcla de enantiómeros (cuando los sustituyentes Activo/Grupo, ArO y LG carecen de quiralidad) o una mezcla de
25 diastereómeros (cuando al menos un sustituyente Activo/Grupo,

ArO y LG posee quiralidad).

Por consiguiente, "enantioméricamente enriquecido" o "diastereoméricamente enriquecido" como se utiliza en la presente, abarca una composición que tiene al menos

5 aproximadamente 51% mol de un enantiómero o un diastereómero (R_p o S_p) y a lo sumo aproximadamente 49% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero (S_p o R_p). Dentro de este significado, "enantioméricamente enriquecido" o "diastereoméricamente enriquecido" incluye una composición

10 comprendida de aproximadamente 51% mol a aproximadamente 100% mol, y todos los enteros en medio, de un enantiómero o un diastereómero (R_p o S_p) y aproximadamente 49% mol a aproximadamente 0% mol, y todos los enteros en medio, del otro enantiómero o el otro diastereómero (S_p o R_p). También

15 dentro de este significado, "enantioméricamente enriquecido" o "diastereoméricamente enriquecido" incluye una composición comprendida de al menos aproximadamente 60% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 40% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 70%

20 mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 30% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 80% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 20% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 90% mol de un enantiómero o un

25 diastereómero a aproximadamente 10% mol del otro enantiómero

o el otro diastereómero, aproximadamente 95% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 5% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 96% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 4% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 97% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 3% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 98% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 2% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 99% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 1% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 99.5% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 0.5% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 99.8% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 0.2% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente 99.9% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 0.1% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, y aproximadamente 99.99% mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente 0.01% mol del otro enantiómero o el otro diastereómero.

El término "purificado", como se describe en la presente, se refiere a la pureza de un compuesto dado. Por ejemplo, un compuesto es "purificado" cuando el compuesto

46

dado es un componente principal de la composición, es decir, al menos 50% p/p puro. Así, "purificado" abarca al menos 50% p/p de pureza, al menos 60% p/p de pureza, al menos 70% de pureza, al menos 80% de pureza, al menos 85% de pureza, al menos 90% de pureza, al menos 92% de pureza, al menos 94% de pureza, al menos 96% de pureza, al menos 97% de pureza, al menos 98% de pureza, al menos 99% de pureza, al menos 99.5% de pureza, y al menos 99.9% de pureza, en donde "sustancialmente puro" abarca al menos 97% de pureza, al menos 98% de pureza, al menos 99% de pureza, al menos 99.5% de pureza, y al menos 99.9% de pureza.

El término "sustancialmente anhidro" significa que una sustancia contiene a lo sumo 10% en peso de agua, a lo sumo 1% en peso de agua, a lo sumo 0.5% en peso de agua, o a lo sumo 0.1% en peso de agua.

El término "halo" o "halógeno" como se utiliza en la presente, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El término "grupo bloqueador" o "grupo protector", el cual se deriva de un "compuesto protector", se refiere a un grupo protector químico el cual tiene su significado simple y ordinario, es decir, al menos un grupo protector o bloqueador se une a al menos un grupo funcional (por ejemplo, -OH, -NH₂, etc.) que permite la modificación química de una parte no protegida de un compuesto. El grupo debe reaccionar selectivamente con buen rendimiento para producir un

substrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas (ver Protective Grupos in Organic Synthesis, 3nd ed. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999). Los ejemplos de grupos incluyen, pero no se limitan a: benzoilo, acetilo, benzoilo sustituido con fenilo, tetrahidropiraniilo, tritilo, DMT (4,4'-dimetoxitritilo), MMT (4-monometoxitritilo), trimetoxitritilo, grupo pixilo (9-fenilxanten-9-ilo), tiopixilo (9-feniltioxanten-9-ilo) o 9-(p-metoxifenil)xantin-9-ilo (MOX), etc.; C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)Ph, C(O)O(alquilo de C₁₋₆), C(O)O(alquilenos de C₁₋₆)arilo (por ejemplo, -C(O)OCH₂Ph), C(O)Oarilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, un grupo protector que comprende al menos un átomo de silicio, tal como, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, Si(alquilo de C₁₋₆)₂OSi(alquilo de C₁₋₆)₂OH (tal como, -Si(ⁱPr)₂OSi(ⁱPr)₂OH). Acetales, tales como MOM o THP y similares son considerados grupos posibles. Los compuestos fluorados también se contemplan en la medida en que se puedan unir al compuesto y se puedan remover selectivamente pasando por un medio de extracción de fase sólida fluorosa (por ejemplo, FluoroFlash®). Un ejemplo específico incluye un análogo de tritilo fluorado, análogo de tritilo 1-[4-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)fenil]-1,1-difenilmetanol. Otros análogos fluorados de tritilo, BOC, FMOC, CBz, etc. también se

contemplan. Los cloruros de sulfonilo como cloruro de p-toluensulfonilo pueden reaccionar selectivamente en la posición 5'. Los ésteres pueden formarse selectivamente tales como acetatos y benzoatos. Los anhídridos dicarboxílicos tal como anhídrido succínico y sus derivados pueden utilizarse para generar un enlace de éster con un ácido carboxílico libre, tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a oxalilo, malonilo, succinilo, glutarilo, adipilo, pimelilo, superilo, azelailo, sebacilo, ftalilo, isoftalilo, tereftalilo, etc..

El ácido carboxílico libre aumenta dramáticamente la polaridad y también puede utilizarse como un asidero para extraer el producto de reacción en fases acuosas levemente básicas tales como soluciones de bicarbonato de sodio. El grupo fosforamidato es relativamente estable en medio ácido, por lo que los grupos que requieren condiciones de reacción ácidas, tal como, tetrahidropiraniilo, también podría ser utilizado.

El término "compuesto protector", como se utiliza en la presente y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un compuesto que contiene un "grupo protector" y que es capaz de reaccionar con un compuesto que contiene grupos funcionales que son capaces de ser protegidos.

El término "grupo saliente", como se utiliza en la presente, tiene el mismo significado para el artesano experto

(Química Orgánica Avanzada: reacciones, mecanismos y

estructura - Cuarta Edición de Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1992 páginas 351-357) y representa a un grupo el cual es parte de y está unido a una molécula de sustrato; en una reacción donde la molécula de sustrato sufre una reacción de desplazamiento (con por ejemplo un nucleófilo), luego se desplaza el grupo saliente. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno (F, Cl, Br y I), Cl, Br o I; tosilato, mesilato, triflato, acetato, trifluorometilacetato, canforsulfonato, 2-tioxobenzo[d]tiazol-3(2H)-ilo, arilóxido y arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. El término "grupo extractor de electrones" es de acuerdo con su significado simple. Los ejemplos de un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones incluyen, pero no se limitan a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido, etc. Los ejemplos de grupos extractores de electrones incluyen, pero no se limitan a, un halógeno (F, Cl, Br o I), -NO₂, -CN, -C(O)(alquilo de C₁₋₆), -C(O)(arilo), -C(O)O(alquilo de C₁₋₆), -C(O)O(arilo), etc..

El término "base" abarca el término "reactivo básico" y pretende ser un compuesto que es capaz de desprotonar un compuesto que contiene protones, por ejemplo, una base de Brønsted. Además de los ejemplos citados

anteriormente, ejemplos adicionales de una base incluyen, pero no se limitan a, piridina, colidina, 2,6-(alquilo de C₁₋₆)-piridina, dimetil anilina, imidazol, N-metil-imidazol, pirazol, N-metil-pirazol, trietilamina, di-
5 isopropiletilamina, etc..

El término "reactivo básico", como se utiliza en la presente, significa un compuesto que es capaz de desprotonar un grupo hidroxilo o un grupo amino. Los ejemplos de reactivos básicos incluyen, pero no se limitan a, un (alquilo
10 de C₁₋₆)óxido ((alquilo de C₁₋₆)OM) en combinación con un solvente alcohólico, donde (alquilo de C₁₋₆)óxidos incluyen, pero no se limitan a, MeO⁻, EtO⁻, ⁿPrO⁻, ⁱPrO⁻, ^tBuO⁻, ⁱAmO⁻ (iso-amilóxido), etc., y donde M es un catión de metal alcalino, tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, etc.. Los solventes
15 alcohólicos incluyen (alquilo de C₁₋₆)OH, tal como, por ejemplo, MeOH, EtOH, ⁿPrOH, ⁱPrOH, ^tBuOH, ⁱAmOH, etc.. Las bases no alcoxi también pueden utilizarse tales como hidruro de sodio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de litio, litio diisopropilamida, hidruro de calcio,
20 carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, DBU, DBN, reactivos de Grignard, tales como (alquilo de C₁₋₆)Mg(halógeno), los cuales incluyen pero no se limitan a MeMgCl, MeMgBr, ^tBuMgCl, ^tBuMgBr, etc..

El término "base no nucleofílica" significa un
25 compuesto que es capaz de actuar como una base de Brønsted,

pero tiene baja nucleofilicidad. Los ejemplos de bases no nucleofílicas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, carbonato de cesio, di-isopropilamina, di-isopropiletilamina, trietilamina, quinuclidina, naftalen-1,8-
5 diamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 4-dimetilamino-piridina, piridina, una 2,6-di-alquilo de C₁₋₆-piridina, 2,4,6-tri-alquilo de C₁₋₆-piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]no-5-eno, y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

El término "alquilo" se refiere a un residuo
10 hidrocarburo monovalente, saturado de cadena ramificada o no ramificada que contiene 1 a 30 átomos de carbono. El término "alquilo de C_{1-M}" se refiere a un alquilo que comprende 1 a M átomos de carbono, donde M es un entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
15 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. El término "alquilo de C₁₋₂₀" como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo que comprende 1 a 20 átomos de carbono. El término "alquilo de C₁₋₁₀" como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo que contiene 1 a 10
20 átomos de carbono. El término "alquilo de C₁₋₆" denota un residuo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo,
25 isopentilo, neopentilo, y hexilo. El término "alquilo de C₁₋₄"

se refiere a un alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. El término (ar)alquilo o (heteroaril)alquilo indica que el grupo alquilo es opcionalmente sustituido por un grupo arilo o heteroarilo respectivamente.

Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, tal como bencilo. El término "alcarilo de C_{1-6} " o "alquilarilo de C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} con un sustituyente arilo, tal como bencílico. Los términos "aralquilo" o "ariloalquilo" se refieren a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, tal como tolilo, xililo, mesitilo, etc..

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo no sustituido o sustituido, en el cual el carbociclo contiene 3 a 10 átomos de carbono; 3 a 8 átomos de carbono (cicloalquilo de C_{3-8}); 3 a 7 átomos de carbono (cicloalquilo de C_{3-7}); 3 a 6 átomos de carbono (cicloalquilo de C_{3-6}). Los ejemplos de grupos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Los ejemplos de un cicloalquilo de C_{3-7} y un cicloalquilo de C_{3-6} incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo ($^{\circ}\text{Pr}$), 2-metil-

ciclopropilo, etc., ciclobutilo ($^{\text{C}}\text{Bu}$), 2-metil-ciclobutilo, 3-metil-ciclobutilo, etc., ciclopentilo ($^{\text{C}}\text{Pn}$), 2-metil-ciclopentilo, 3-metil-ciclopentilo, 4-metil-ciclopentilo, etc., ciclohexilo ($^{\text{C}}\text{Hx}$), cicloheptilo ($^{\text{C}}\text{Hp}$) etc..

5 El término "alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no sustituida que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tienen uno o dos enlaces dobles olefínicos, preferiblemente un enlace doble olefínico. El término "alquenilo de $\text{C}_{2-\text{N}}$ " se refiere a un alquenilo que
10 comprende 2 a N átomos de carbono, donde N es un entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. El término "alquenilo de C_{2-10} " se refiere a un alquenilo que comprende 2 a 10 átomos de carbono. El término "alquenilo de C_{2-4} " se refiere a un alquenilo que comprende 2 a 4 átomos de
15 carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

El término "arilo," como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo sustituido o no sustituido (Ph), bifenilo o naftilo,
20 preferiblemente el término arilo se refiere a fenilo sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede ser sustituido con una o más porciones seleccionadas de entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilo, cicloalquilo, alquilamino, arilamino, alcoxi, alquenilo, arilo, ariloxi,
25 nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico,

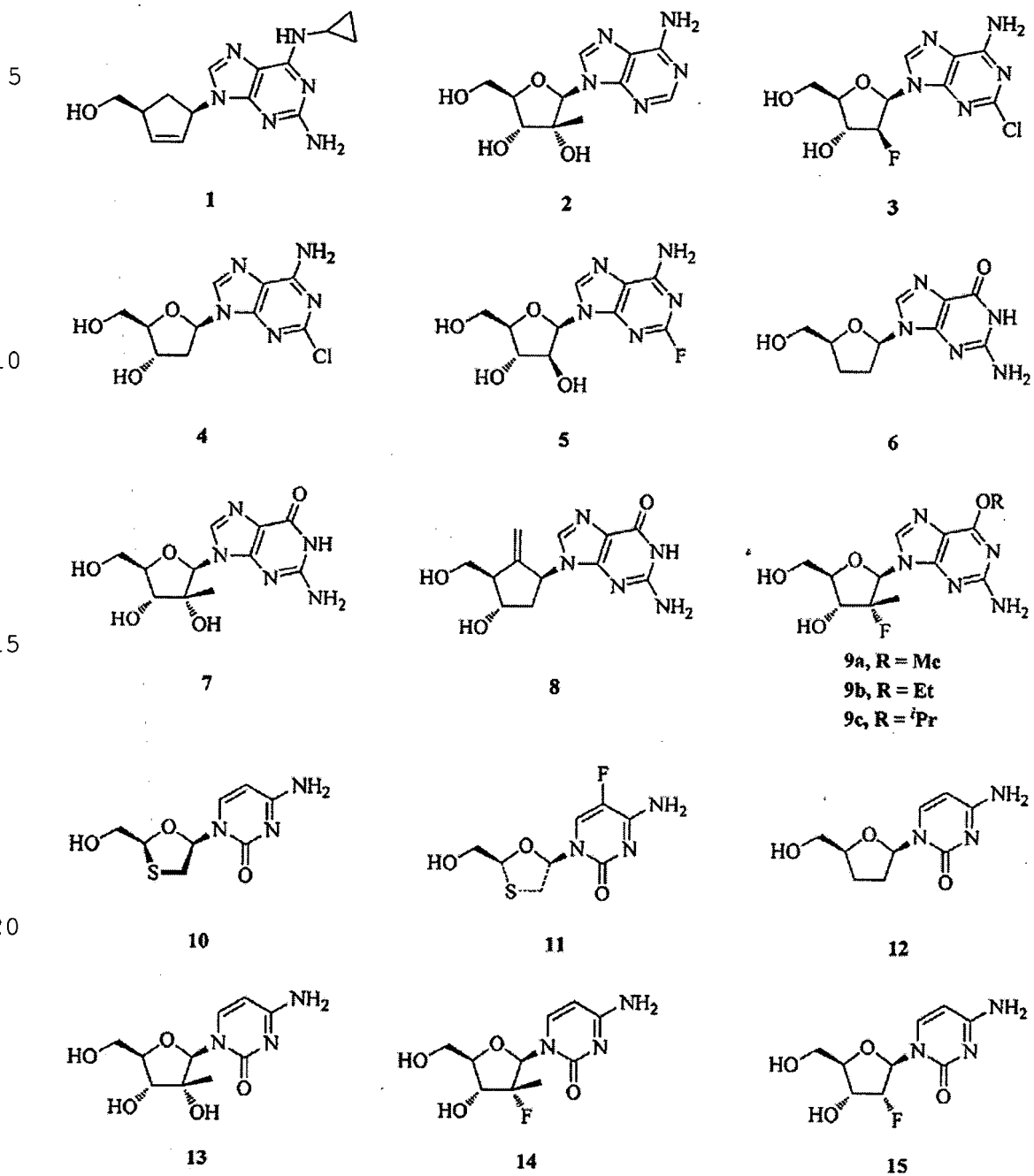
fosfato y fosfonato, ya sea desprotegido o protegido como se necesario, como es conocido por aquellos expertos en el arte, por ejemplo, como se enseña en T.W. Greene and P.G. M. Wuts, "Protective Grupos in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

El término "arilóxido" ("OAr") como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenóxido sustituido o no sustituido (PhO-), p-fenil-fenóxido (p-Ph-PhO-), o naftóxido, preferentemente el término arilóxido se refiere a fenóxido sustituido o no sustituido. El grupo de arilóxido puede ser sustituido con una o más porciones seleccionadas de entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, -C(O)(alquilo de C₁₋₆), -C(O)O(alquilo de C₁₋₆), amino, alquilo, cicloalquilo, alquilamino, arilamino, alcoxi, alquenilo, arilo, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, ya sea desprotegido o protegido como sea necesario, como es conocido por aquellos expertos en el arte, por ejemplo, como se enseña en T.W. Greene and P.G. M. Wuts, "Protective Grupos in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

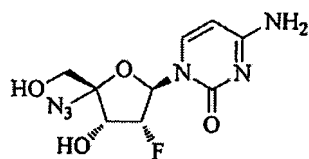
El término "Activo" como se utiliza en la presente se refiere a un compuesto capaz de producir una respuesta biológica, el cual comprende al menos un grupo funcional capaz de formar un enlace a P. Los ejemplos de Activos incluyen, pero no se limitan a, nucleósidos, análogos de

nucleósido, y compuestos no nucleósidos.

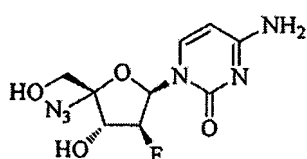
Los ejemplos de activos nucleósidos y análogos de nucleósido incluyen, pero no se limitan a:



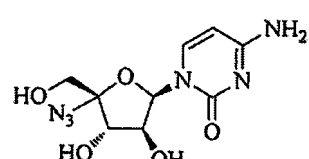
22



16

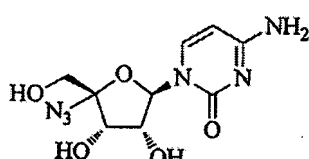


17

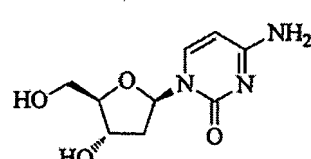


18

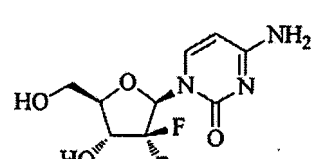
5



19

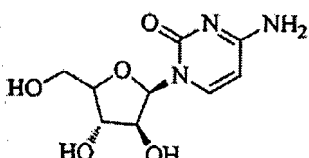


20

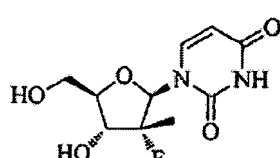


21

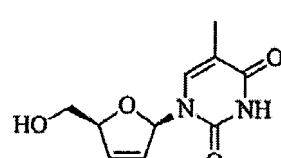
10



22

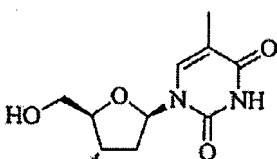


23

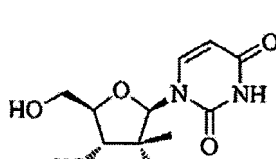


24

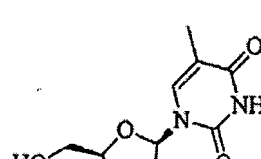
15



25

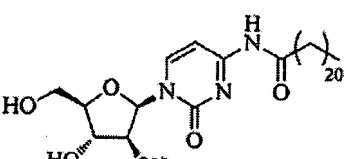


26

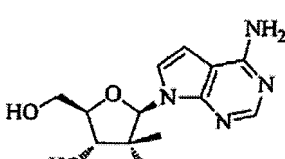


27

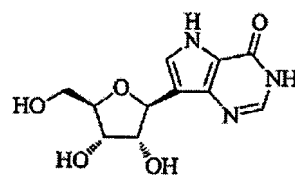
20



28

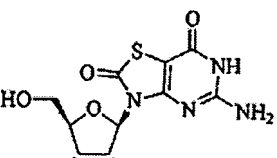


29

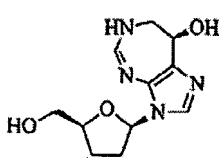


30

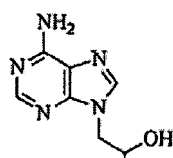
25



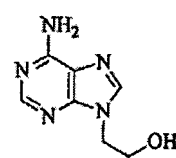
31



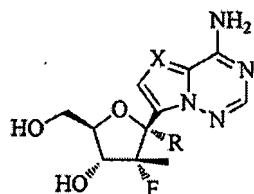
32



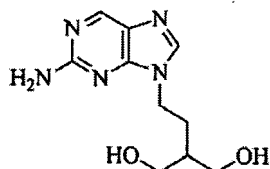
33a



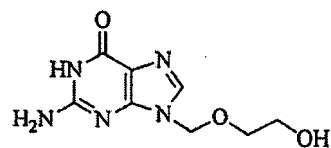
33b



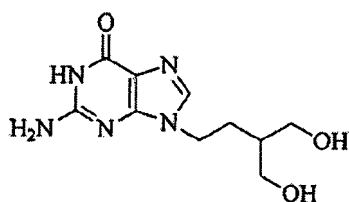
34a: R = H; X = CH
 34b: R = CN; X = CH
 34c: R = H; X = N
 34d: R = CN; X = N



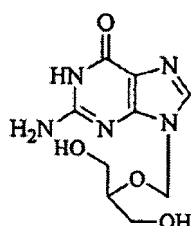
35



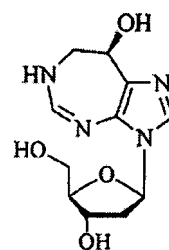
36



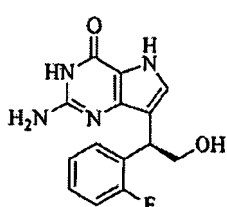
37



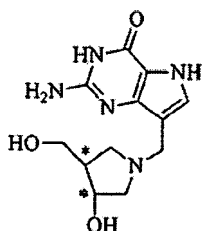
38



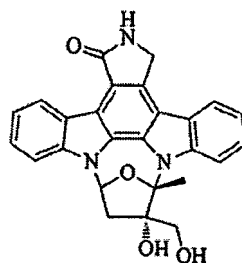
39



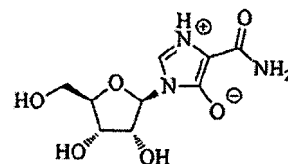
40



(S,S)-41
 (R,R)-41

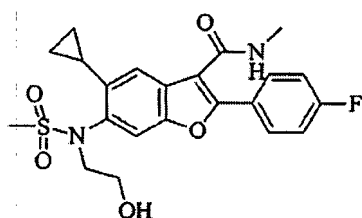


42

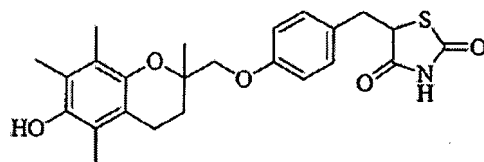


43

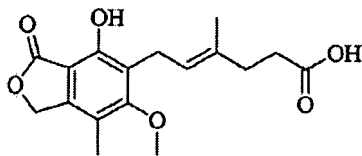
Los ejemplos de activos no nucleósidos incluyen, pero no se limitan a:



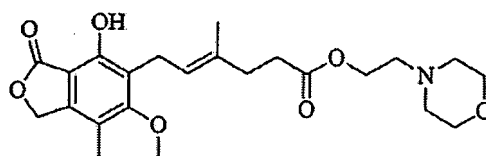
44



45



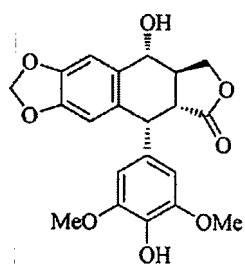
46



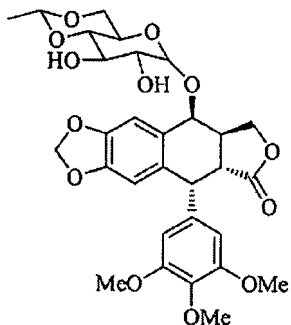
47

24

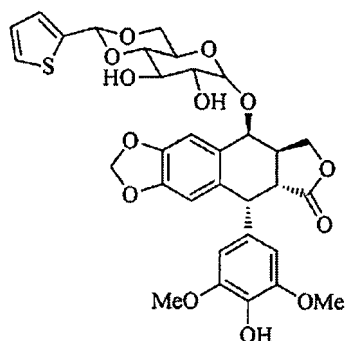
5



48

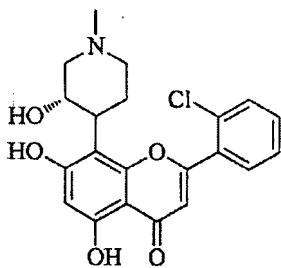


49

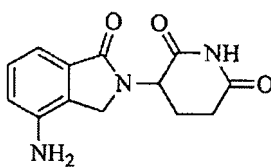


50

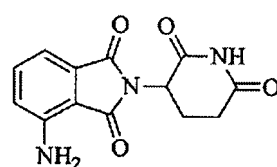
10



51

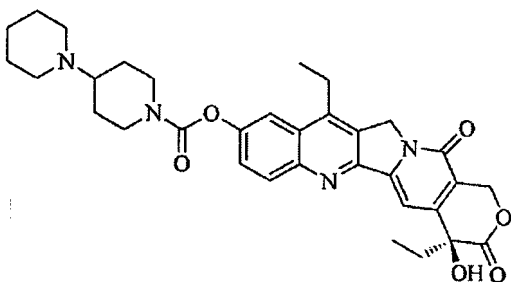


52

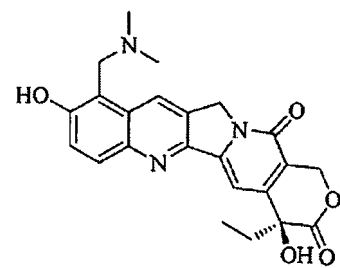


53

15

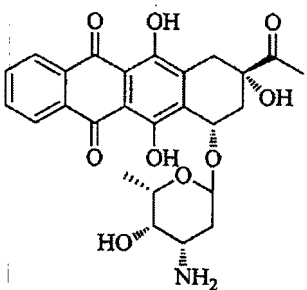


54

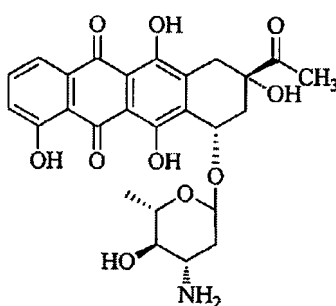


55

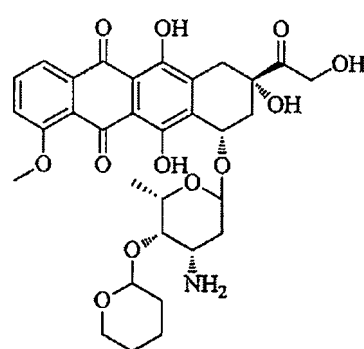
20



56



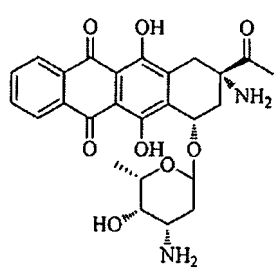
57



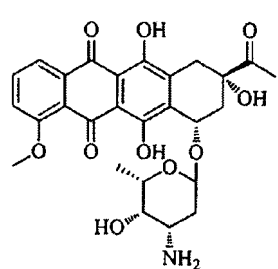
58

25

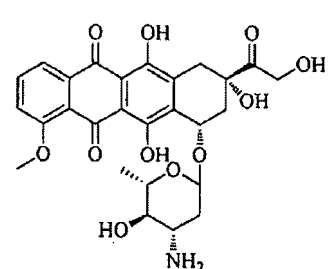
25



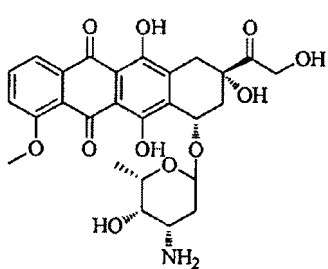
59



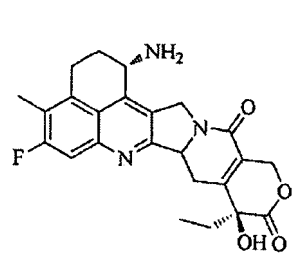
60



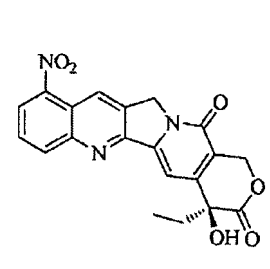
61



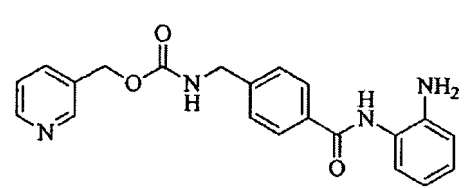
62



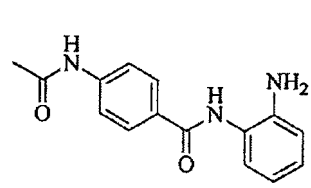
63



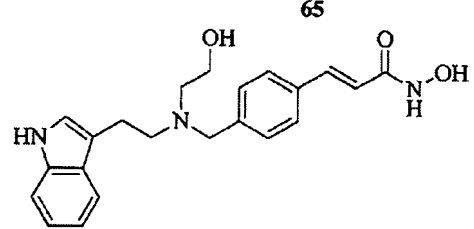
64



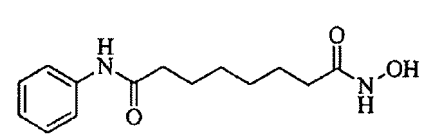
65



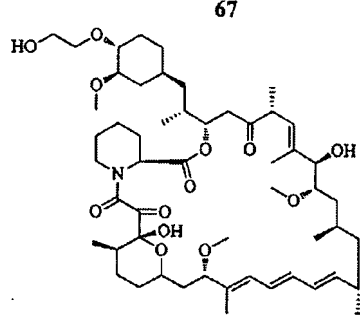
66



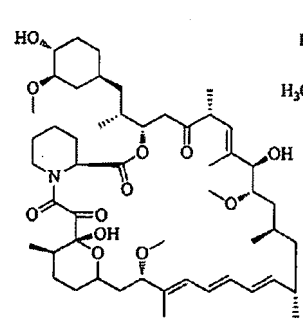
67



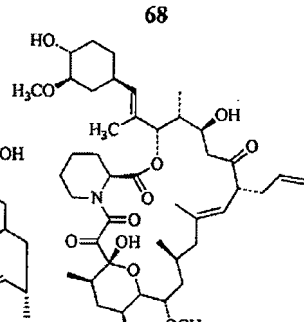
68



69

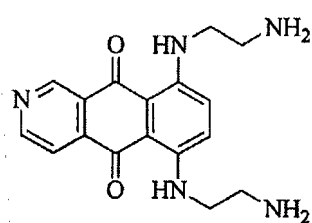


70

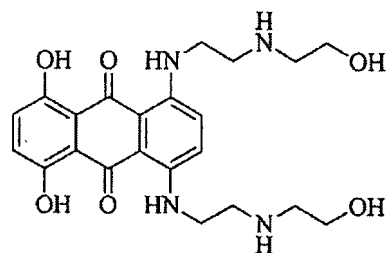


71

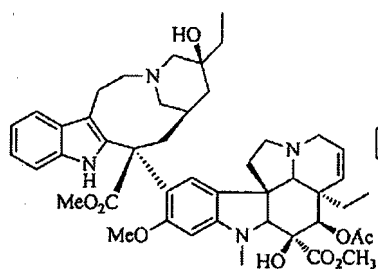
26



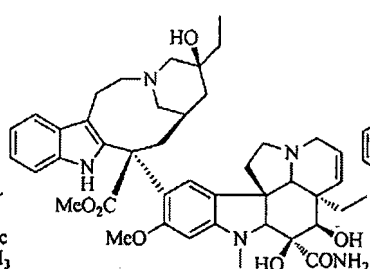
72



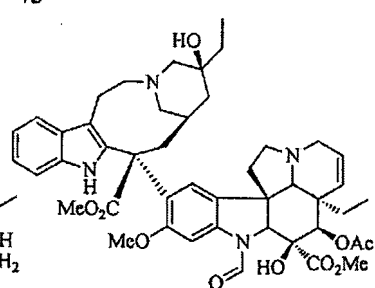
73



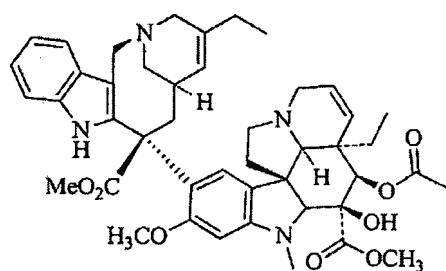
74



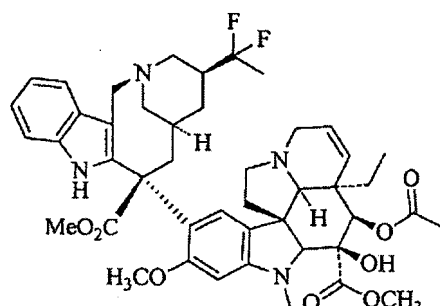
75



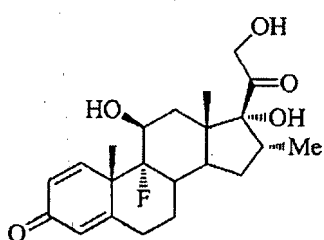
76



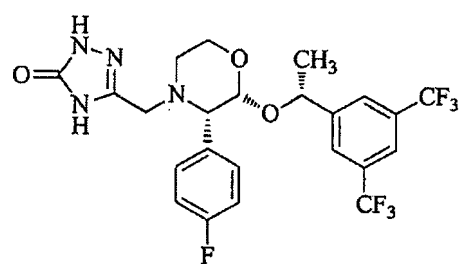
77



78

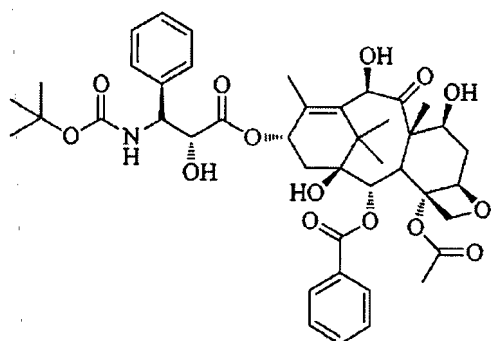


79

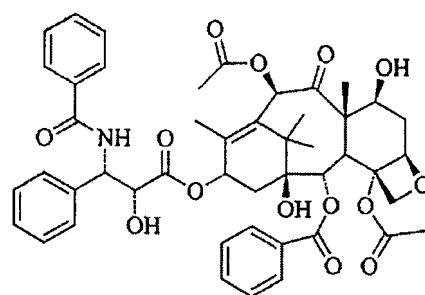


80

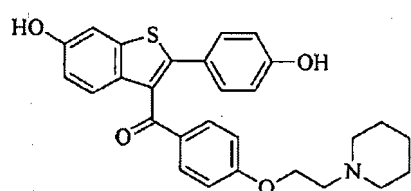
27



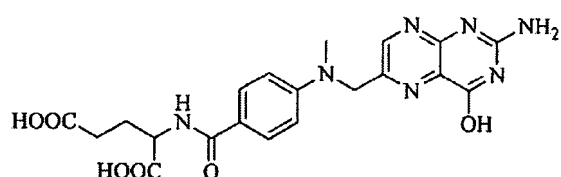
81



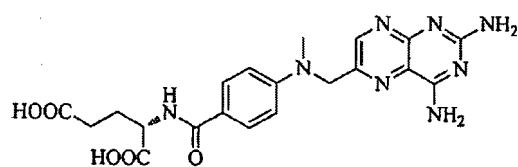
82



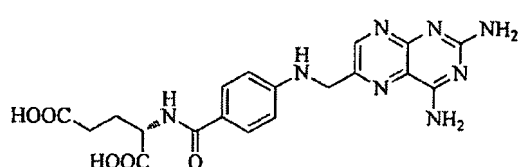
83



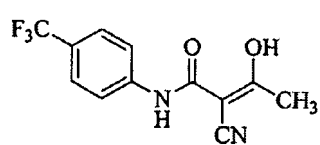
84



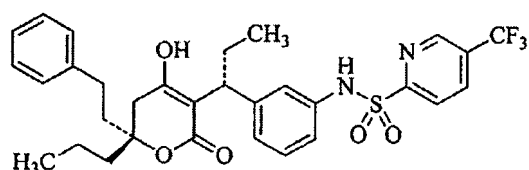
85



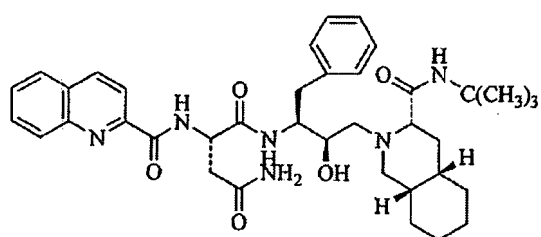
86



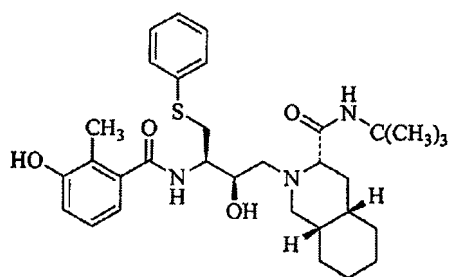
87



88



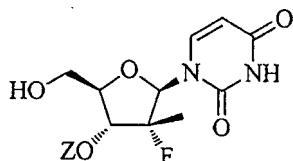
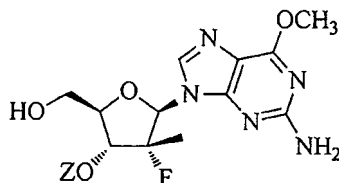
89



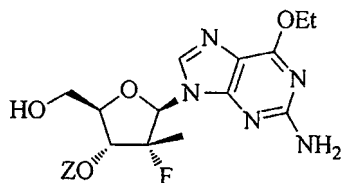
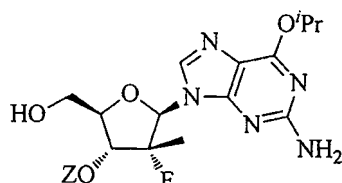
90

El término "activo protegido" como se utiliza en la presente se refiere a un activo que comprende un grupo bloqueador (o protector). Como un "activo protegido" es útil para la preparación del compuesto I o compuesto II, se contempla que tal activo protegido sea una modalidad de la invención descrita y que la modalidad cubra al menos los siguientes compuestos.

10

91: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃92: Z = -C(O)OCH₂Ph93: Z = -Si(Me)₂^tBu94: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH95: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃96: Z = -C(O)OCH₂Ph97: Z = -Si(Me)₂^tBu98: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH

15

99: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃100: Z = -C(O)OCH₂Ph101: Z = -Si(Me)₂^tBu102: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH103: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃104: Z = -C(O)OCH₂Ph105: Z = -Si(Me)₂^tBu106: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH

El término "Grupo" como se define en la presente es a grupo que significa que cuando el compuesto I o compuesto II es ingerido el grupo se hidroliza, ya sea enzimáticamente o no enzimáticamente. El término "precursor de grupo" como se utiliza en la presente es un compuesto progenitor, que existente como su sal, hidrato, o sal/hidrato del mismo, del Grupo. Los ejemplos de un Grupo incluyen, pero no se limitan

a, un radical que comprende una amina (por ejemplo, bencilamina) o una amina que adicionalmente comprende un centro quiral, el cual incluye, pero no se limita a un aminoácido o una R- o S- α -metilbencilamina.

5 El término "aminoácido" incluye α , β , γ o δ aminoácidos que se presentan naturalmente y sintéticos, e incluye pero no se limita a, aminoácidos encontrados en proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina,
10 serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una cierta modalidad, el aminoácido está en la configuración L. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo,
15 fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleucinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -triptofanilo,
20 β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β -glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutarilo, β -lisinilo, β -argininilo o β -histidinilo. Cuando se utiliza el término aminoácido, se
25 de cada uno de los ésteres de alquilo, cicloalquilo, o

alcarilo de α , β , γ o δ glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L, así como también sales de adición de ácido. Por ejemplo, la referencia a L-alanina es una descripción específica e independiente no solamente del ácido libre, sino también de los ésteres de alquilo, cicloalquilo o alcarilo de L-alanina o sus sales de adición de ácido, así como también ésteres de alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , y alcarilo de C_{1-6} de L-alanina o sus sales de adición de ácido.

Un solvente o anti-solvente (como se utilizan en las reacciones, cristalización, etc. o solventes adsorbidos y/o de red) incluye al menos uno de un alcohol de C_1 a C_8 , un éter de C_2 a C_8 , una cetona de C_3 a C_7 , un éster de C_3 a C_7 , un clorocarburo de C_1 a C_2 , un nitrilo de C_2 a C_7 , un solvente misceláneo, un hidrocarburo saturado de C_5 a C_{12} , y un hidrocarburo aromático de C_6 a C_{12} .

El alcohol de C_1 a C_8 se refiere a un alcohol recto/ramificado y/o cíclico/acíclico que tiene tal número de carbonos. El alcohol de C_1 a C_8 incluye, pero no se limita a, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, isobutanol, hexanol y ciclohexanol.

El éter de C_2 a C_8 se refiere a un éter

recto/ramificado y/o cíclico/acíclico que tiene tal número de carbonos. El éter de C₂ a C₈ incluye, pero no se limita a, dimetil éter, etil éter, di-isopropil éter, di-n-butil éter, metil-t-butil éter (MTBE), tetrahydrofurano, y dioxano.

5 La cetona de C₃ a C₇ se refiere a una cetona recta/ramificada y/o cíclica/acíclica que tiene tal número de carbonos. La cetona de C₃ a C₇ incluye, pero no se limita a, acetona, metil etil cetona, propanona, butanona, metil isobutil cetona, metil butil cetona, y ciclohexanona.

10 El éster de C₃ a C₇ se refiere a un éster recto/ramificado y/o cíclico/acíclico que tiene tal número de carbonos. El éster de C₃ a C₇ incluye, pero no se limita a, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo.

 El clorocarburo de C₁ a C₂ se refiere a un
15 clorocarburo que tiene tal número de carbonos. El clorocarburo de C₁ a C₂ incluye, pero no se limita a, cloroformo, cloruro de metileno (DCM), tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, y tetracloroetano.

 Un nitrilo de C₂ a C₇ se refiere a un nitrilo que
20 tiene tal número de carbonos. El nitrilo de C₂ a C₇ incluye, pero no se limita a, acetonitrilo, propionitrilo, etc..

 Un solvente misceláneo se refiere a un solvente comúnmente empleado en química orgánica, el cual incluye, pero no se limita a, dietilenglicol, diglima (dietilenglicol
25 dimetil éter), 1,2-dimetoxi-etano, dimetilformamida,

dimetilsulfóxido, etilenglicol, glicerina, hexametilfosforamida, triamida hexametilfosforosa, N-metil-2-pirrolidinona, nitrometano, piridina, trietil amina, y ácido acético.

5 El término hidrocarburo saturados de C_5 a C_{12} se refiere a un hidrocarburo recto/ramificado y/o cíclico/acíclico. El hidrocarburos saturados de C_5 a C_{12} incluye, pero no se limita a, n-pentano, éter de petróleo (ligroína), n-hexano, n-heptano, ciclohexano, y cicloheptano.

10 El término aromático de C_6 a C_{12} se refiere a hidrocarburos sustituidos y no sustituidos que tienen un grupo fenilo como su esqueleto. El término aromático de C_6 a C_{12} incluye, pero no se limita a, benceno, xileno, tolueno, clorobenceno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, xilenos, mesitileno, etc..

15 El término "sales," como se describe en la presente, se refiere a un compuesto que comprende un catión y un anión, el cual se puede producir por la protonación de una porción aceptadora de protones y/o desprotonación de una
20 porción donadora de protones. Se debe señalar que la protonación de la porción aceptadora de protones resulta en la formación de una especie catiónica en la cual la carga es equilibrada por la presencia de un anión fisiológico, mientras que la desprotonación de la porción donadora de
25 protones resulta en la formación de una especie aniónica en

la cual la carga es equilibrada por la presencia de un catión fisiológico.

El término "HX", como se utiliza en la presente, se refiere un ácido de Brønsted en la forma de una sal de
5 adición de ácido a un reactivo sintético. Los ejemplos de HX incluyen, pero no se limitan a, HCl, HBr, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido triflico, ácido trifluoroacético, etc..

La frase "sal farmacéuticamente aceptable"
10 significa una sal que es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico,
15 y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido
20 etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido
25 salicílico, ácido mucónico, y similares o (2) sales de

adición de base formadas con las bases de conjugado de cualquiera de los ácidos inorgánicos listados anteriormente, en donde las bases de conjugado comprenden un componente catiónico seleccionado de entre Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , $\text{NH}_g\text{R}'''_{4-g}^+$,
5 en el cual R''' es un alquilo de C_{1-3} y g es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3 o 4. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define la presente, de la
10 misma sal de adición de ácido.

El término "preparación" o "forma farmacéutica" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en el arte apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones
15 dependiendo de la dosis deseada y parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente" como se utiliza en la presente se refiere a un compuesto que se utiliza para preparar una composición farmacéutica, y generalmente es
20 seguro, no tóxico y ni biológicamente ni indeseable de otra manera, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario, así como también uso farmacéutico humano.

Modalidades

25 Una primera modalidad se dirige a una composición

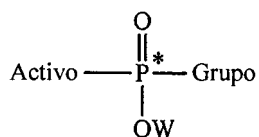
que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:



I

en donde Activo comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace a P; Grupo es como se define en la presente; y W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$,
10 donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3.

Un primer aspecto de la primera modalidad se dirige a una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente
15 aceptable, de fórmula I:



I

en donde Activo comprende un nucleósido, análogo de
20 nucleósido, o compuesto no nucleósido; Grupo es como se define en la presente; y W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3.

Un segundo aspecto de la primera modalidad se
25 dirige a una composición que comprende un activo que contiene

fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:

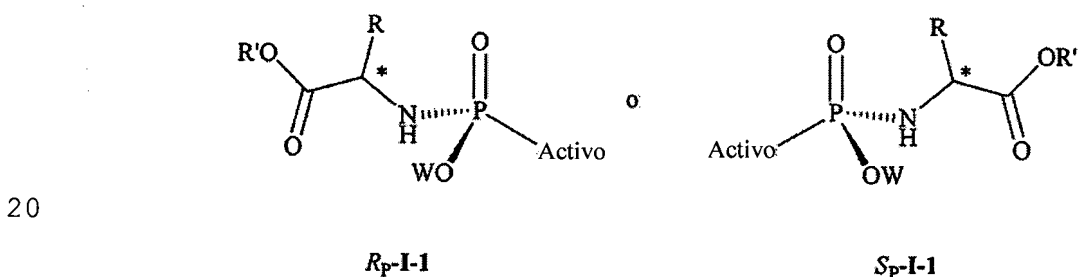


en donde Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no nucleósido y Grupo es un N-amino-acilo que tiene la siguiente estructura



y W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3.

Un tercer aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula $R_p\text{-I-1}$ o $S_p\text{-I-1}$:



en donde Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no-nucleósido; W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un sustituyente para un aminoácido, como se define en

la presente; y R' es un alquilo o un cicloalquilo. Aquí, para propósitos de ilustración, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es Activo > ArO > P=O > NHCH(R)C(O)OR'.

Un cuarto aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula R_p-I-1 o S_p-I-1, en donde el Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no-nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo; y R' es un alquilo o un cicloalquilo.

Un quinto aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula R_p-I-1 o S_p-I-1, en donde Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no-nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo de C₁₋₆; y R' es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇.

Un sexto aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula R_p-I-1 o S_p-I-1, en donde Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no-nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo de C₁₋₆; y R' es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma que un aminoácido

natural.

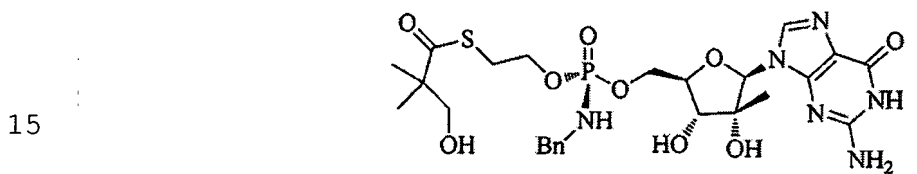
Un séptimo aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula R_p-I-1 o S_p-I-1 , en
5 donde Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no-nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo,
10 ciclopentilo, y ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

Un octavo aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula R_p-I-1 o S_p-I-1 , en
15 donde Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido, o no-nucleósido; W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y
20 ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

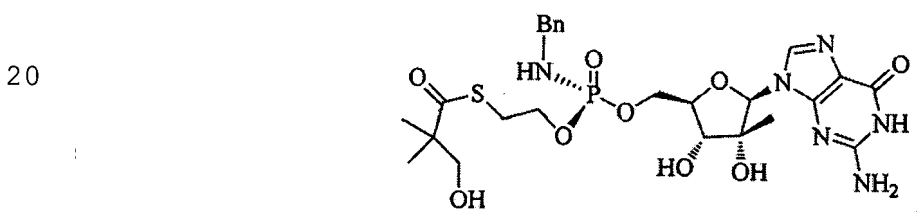
Un noveno aspecto de la primera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula R_p-I-1 o S_p-I-1 , en
25

donde Activo comprende un nucleósido seleccionado de entre los compuestos 1-8, 10-13, 15-20, 22, 24-26, 28-32, 39, y 41-43, análogo de nucleósido seleccionado de entre los compuestos 33-38 y 40, o compuesto no nucleósido seleccionado de entre los compuestos 44-90; W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' es un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} ; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

Un décimo aspecto de la primera modalidad se dirige a un compuesto que tiene la estructura:

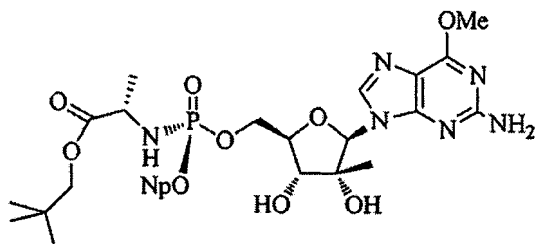


Un undécimo aspecto de la primera modalidad se dirige a un compuesto que tiene la estructura:



Un duodécimo aspecto de la primera modalidad se dirige a un compuesto que tiene la estructura:

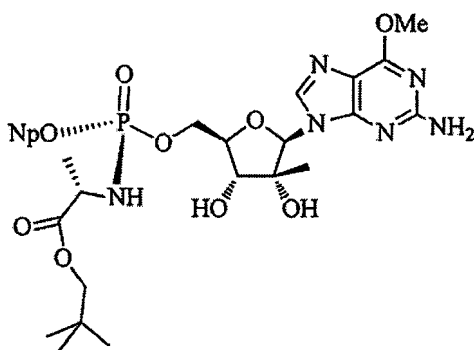
40



5

En donde Np representa naftalen-1-ilo.

Un decimotercer aspecto de la primera modalidad se dirige a un compuesto que tiene la estructura:

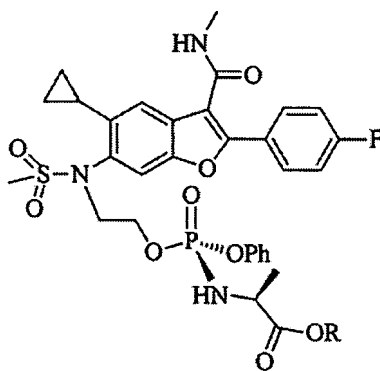


10

15

donde Np representa naftalen-1-ilo.

Un decimocuarto aspecto de la primera modalidad se dirige a un compuesto que tiene la estructura:



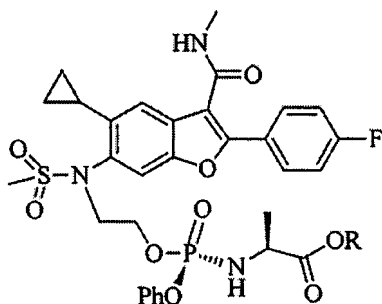
20

25

donde R es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de

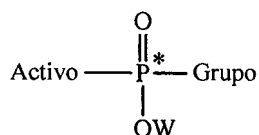
C₃₋₇.

Un decimoquinto aspecto de la primera modalidad se dirige a un compuesto que tiene la estructura:



donde R es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇.

Una segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:

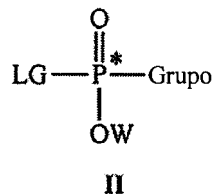


I

el cual comprende

a) hacer reaccionar un Activo protegido o no protegido con una base para formar una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido de fórmula II

25



5 en donde Grupo es como se define en la presente, W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3 y LG es un grupo saliente;

b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

10 c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción, o cristalización para obtener el compuesto deseado.

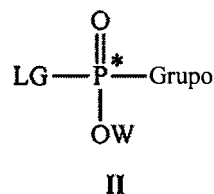
Un primer aspecto de la segunda modalidad se dirige
15 a un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:



el cual comprende

a) hacer reaccionar un Activo protegido o no protegido con un reactivo básico para formar una sal del
25 activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto de

fórmula II



5

en donde el Activo es un nucleósido, un análogo de nucleósido, o un no nucleósido; Grupo es como se define en la presente; W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; y LG es un grupo saliente;

10

b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el

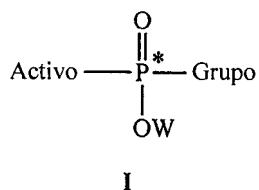
15

compuesto deseado.

Un segundo aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo

20

farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:



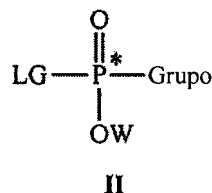
el cual comprende

25

a) hacer reaccionar un activo protegido o no

protegido con un reactivo básico para formar una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto de fórmula II

5



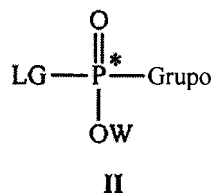
en donde el Activo es un nucleósido, un análogo de nucleósido, o un no nucleósido; Grupo es como se define en la presente; W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde
10 n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; y LG es un grupo saliente;

b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a
15 cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto deseado;

d) obtener el compuesto de fórmula II

20



mediante un proceso que comprende:

1) hacer reaccionar $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$, en donde LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con
(i) un precursor de grupo, como se define
25 en la presente, y una primera base para obtener

(LG)P(O)(LG')(Grupo) seguido por la reacción de (LG)P(O)(LG')(Grupo) con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

(ii) HOW y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(OW) seguido por la reacción de (LG)P(O)(LG')(OW) con un precursor de grupo y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

(iii) la combinación de un grupo, HOW y al menos una base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo); o

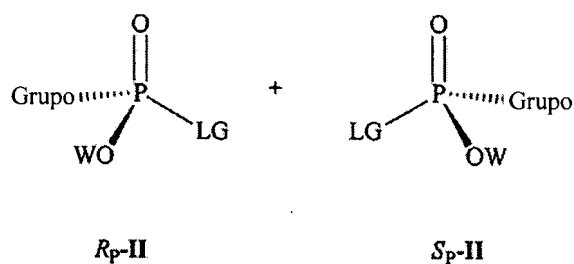
2) hacer reaccionar (WO)P(O)(LG')₂, en donde LG' es un grupo saliente, con

(i) un precursor de grupo y una primera base para obtener (WO)P(O)(LG')(Grupo) seguido por la reacción de (WO)P(O)(LG')(Grupo) con un precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

e) someter la mezcla que comprende

(LG)P(O)(OW)(Grupo) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto II.

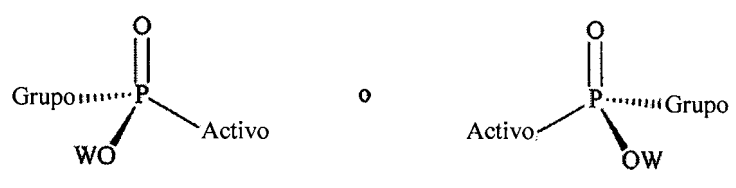
Reconociendo que el átomo de fósforo en (LG)P(O)(OW)(Grupo) es quiral, uno de experiencia ordinaria entenderá que la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), que se representa por las siguientes estructuras, comprende una mezcla de enantiómeros (cuando los sustituyentes Grupo, WO, y LG carecen de quiralidad) o una mezcla de diastereómeros (cuando al menos un sustituyente Grupo, WO, y LG posee quiralidad).



Aquí, para propósitos de la asignación de la designación de Cahn-Ingold-Prelog ("CIP") de R_P o S_P , se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es $\text{LG} > \text{WO} > \text{P=O} > \text{Grupo}$. Se espera que uno de experiencia ordinaria sea capaz de deducir la quiralidad, y por lo tanto la designación de CIP de R_P o S_P , el átomo de fósforo según las reglas de CIP basado en la identidad particular de los grupos funcionales unidos al átomo de fósforo. Una utilidad del proceso descrito es que un compuesto representado por la fórmula II es suficientemente estable para permitir obtener la mezcla

enantiomérica o diastereomérica de II, y luego aislar el estereoisómero deseado del II dependiendo de cuál estereoisómero de I se busca, viz.

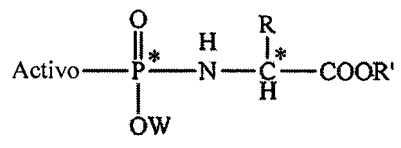
5



10

Un tercer aspecto de la segunda modalidad es un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I-1:

15



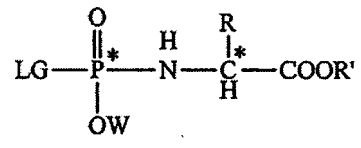
I-1

el cual comprende

20

a) hacer reaccionar un activo protegido o no protegido con un reactivo básico para formar una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto de fórmula II-1

25



II-1

en donde

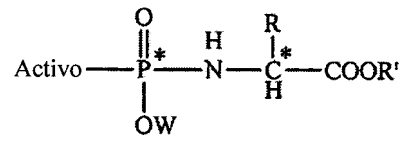
el activo es un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto no nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en algunos de los aminoácidos que se presentan naturalmente, el cual incluye prolina o hidroxiprolina donde el fragmento N-C-R forma un sistema de anillo, o R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido, un alcóxido sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido; y R' es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido o un arilo sustituido o no sustituido;

b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción, o cristalización para obtener el compuesto II-1.

Un cuarto aspecto de la segunda modalidad es un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo

farmacéuticamente aceptable, de fórmula I-1:

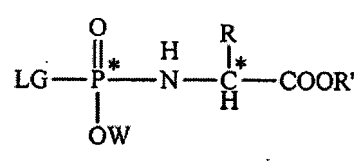


I-1

el cual comprende

a) hacer reaccionar un activo protegido o no protegido con un reactivo básico para formar una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto de

fórmula II-1



II-1

en donde

el Activo es un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto no nucleósido; W es un arilo o $(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3;

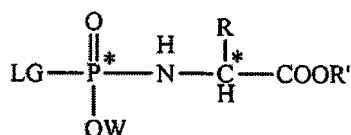
LG es un grupo saliente; R es un radical observado en algunos de los aminoácidos que se presentan naturalmente, o R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido, un alcóxido sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no

sustituido; y R' es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, o un arilo sustituido o no sustituido;

5 b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el
10 compuesto deseado del aspecto que adicionalmente comprende

d) obtener el compuesto de fórmula II-1



15

II-1

mediante un proceso que comprende:

1) hacer reaccionar (LG)P(O)(LG')₂, en donde LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

(i) R'O₂CCHRNH₂•HX y una primera base para
20 obtener (LG)P(O)LG'(NHCHRCO₂R') seguido por la reacción de (LG)P(O)(LG')(NHCHRCO₂R') con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(NHCHRCO₂R'), en donde la primera base y la segunda base son las mismas o
25 diferentes,

(ii) HOW y una primera base para obtener $(LG)P(O)(LG')(OW)$ seguido por la reacción de $(LG)P(O)(LG')(OW)$ con $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes, o

(iii) la combinación de $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$, HOW, y al menos una base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$; o

2) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, donde LG' es un grupo saliente, con

i) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ seguido por la reacción de $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con un precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

e) someter la mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$ a cromatografía o cristalización de la mezcla para obtener el compuesto II-1.

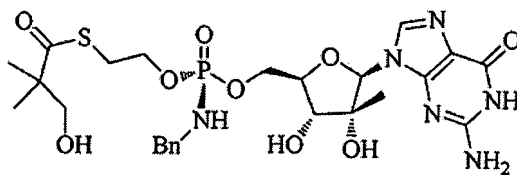
Para el primer aspecto de la segunda modalidad, los

grupos salientes (LG o LG') son como se definen anteriormente. En un primer sub-aspecto, LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-
 5 aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es
 10 un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} . En un cuarto sub-
 aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} ; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se
 15 presenta naturalmente. En un quinto sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y
 20 ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente. En un sexto sub-
 aspecto, W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo,
 25 etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y

ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente. En un séptimo sub-aspecto, $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ es sustancialmente anhídrido. En un octavo sub-aspecto, R es metilo y R' es isopropilo. En un noveno sub-aspecto, R es metilo, R' es isopropilo, HX es HCl.

Un quinto aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura:

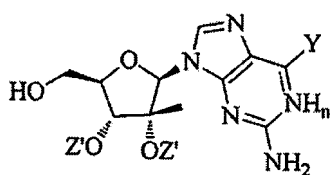
10



el cual comprende:

15

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

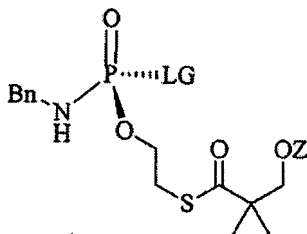


20

con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector y Y es =O o -Oalquilo de C₁₋₆, con la condición que ---- sea un enlace sencillo y n sea 1 cuando Y es =O, y ---- sea un enlace doble y n = 0 cuando Y es -Oalquilo de C₁₋₆;

25

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura,



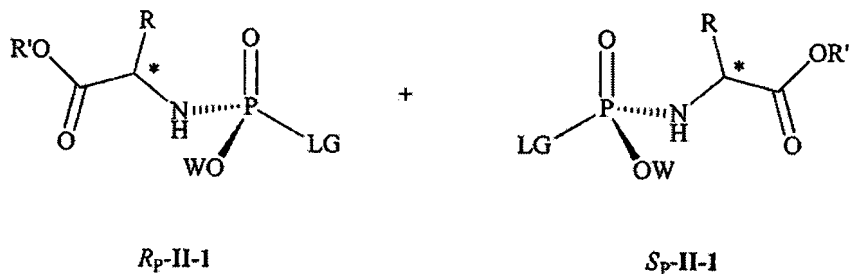
donde LG es un grupo saliente, Z es hidrógeno o un grupo protector, y Bn es $-\text{CH}_2\text{Ph}$; y

c) opcionalmente desprotección. En un primer sub-
 10 aspecto, Z es hidrógeno y Z' es hidrógeno. En un segundo sub-
 aspecto, LG es una arilóxido que tiene al menos un grupo
 extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un
 arilóxido seleccionado de entre 2-nitrofenóxido, 4-
 nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-
 15 cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-
 triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo
 básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto,
 el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un
 sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-
 20 butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente
 molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 con relación
 al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo
 básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en
 una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1,
 25 aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente

1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5,
 aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente
 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0,
 aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente
 5 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación
 al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo
 básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en
 una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1,
 aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente
 10 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5,
 aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente
 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0,
 aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente
 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación
 15 al primer compuesto.

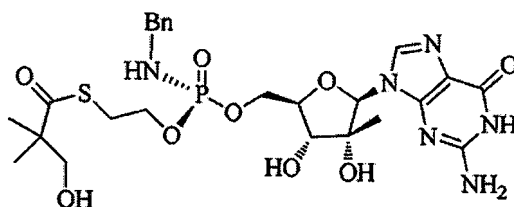
Como en la discusión de la fórmula II anterior,
 reconociendo que el átomo de fósforo en
 (LG)P(O)(OW)(NHCHRCO₂R') es quiral, uno de experiencia
 ordinaria entenderá que la mezcla que comprende
 20 (LG)P(O)(OW)(NHCHRCO₂R'), que se representa por las
 siguientes estructuras, comprende una mezcla de enantiómeros
 (cuando los sustituyentes NHCHRCO₂R', WO, y LG carecen de
 asimetría impartiendo así quiralidad al sustituyente) o una
 mezcla de diastereómeros (cuando al menos un sustituyente
 25 NHCHRCO₂R', WO, y LG posee asimetría impartiendo así

quiralidad al sustituyente).



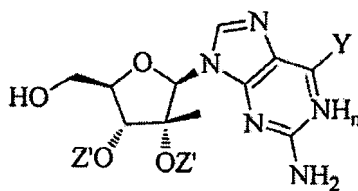
Aquí, para propósitos de ilustración, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es $LG > WO > P=O > NHCHR\text{CO}_2R'$.

10 Un sexto aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura



el cual comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

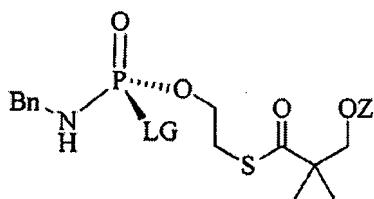


25 con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector y Y es $=O$ o $-O\text{alquilo}$ de C_{1-6} , con la condición de que ---- se

un enlace sencillo y n sea 1 cuando Y es =O, y ---- sea un enlace doble y n = 0 cuando Y es -Oalquilo de C₁₋₆;

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura

5

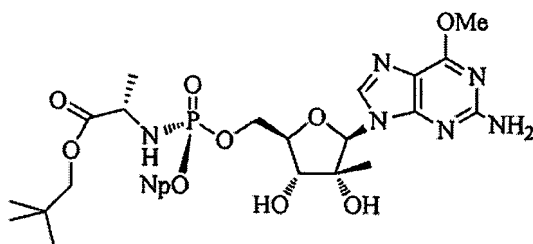


donde LG es un grupo saliente, Z es hidrógeno o un grupo protector, y Bn es -CH₂Ph; y

c) opcionalmente desprotección. En un primer sub-
 aspecto, Z es hidrógeno y Z' es hidrógeno. En un segundo sub-
 aspecto, LG es una arilóxido que tiene al menos un grupo
 extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un
 arilóxido seleccionado de entre 2-nitrofenóxido, 4-
 nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-
 cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-
 triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo
 básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto,
 el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un
 sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-
 butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente
 molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 con relación
 al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo
 básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en

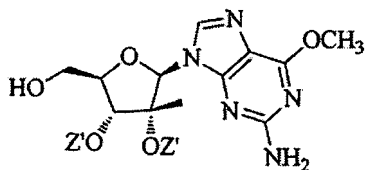
una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 5 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un octavo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en 10 una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, 15 aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

Un séptimo aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto que tiene la 20 estructura



25 el cual comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

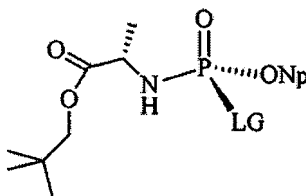


5

con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector;

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura

10



donde LG es un grupo saliente y el Np es naftalen-1-ilo; y

15

c) opcionalmente desprotección. En un primer sub-
 aspecto, Z' es hidrógeno. En un segundo sub-
 aspecto, LG es una arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de
 electrones. En un tercer sub-
 aspecto, LG es un arilóxido
 seleccionado de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-
 dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-
 nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido.
 En un cuarto sub-
 aspecto, el reactivo básico es un reactivo
 de Grignard. En un quinto sub-
 aspecto, el reactivo básico es
 un haluro de t-butilmagnesio. En un sexto sub-
 aspecto, el

25

reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-

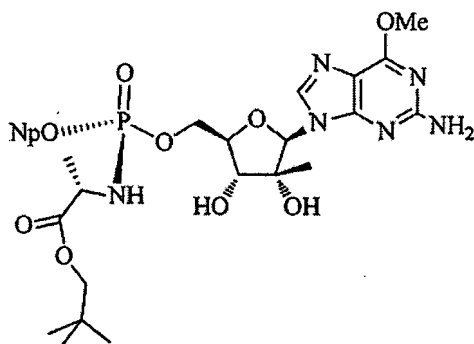
5 butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente

10 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un octavo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente

15 molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1,

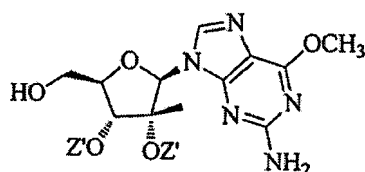
20 aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

Un octavo aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura



el cual comprende:

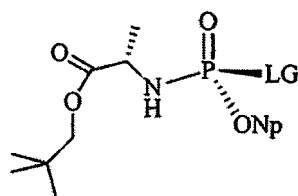
a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,

donde Z' es hidrógeno o un grupo protector;

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura



donde LG es un grupo saliente y Np es naftalen-1-ilo; y

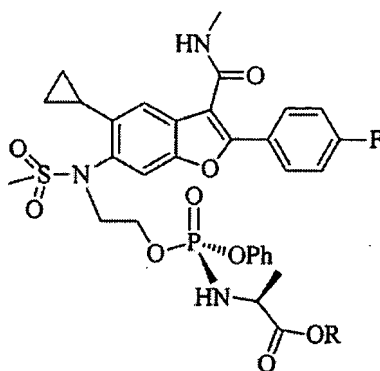
c) opcionalmente desprotección. En un primer sub-
aspecto, Z' es hidrógeno. En un segundo sub-
aspecto, LG es

una arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un octavo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6,

aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

5 Un noveno aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

10

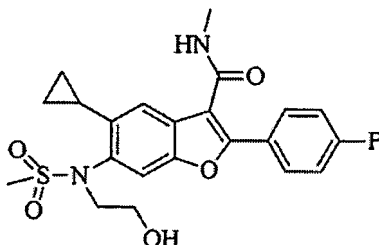


el cual comprende:

15

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

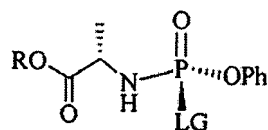
20



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura

25

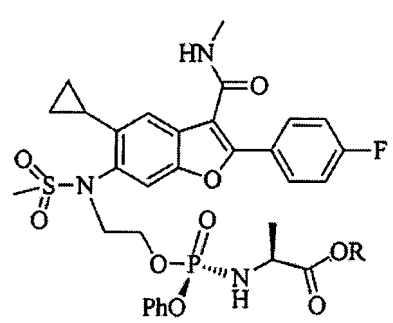


donde LG es un grupo saliente y R es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇. En un primer sub-aspecto, LG es una arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 5 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

10 Un décimo aspecto de la segunda modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

15

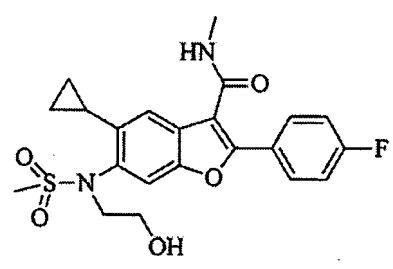


el cual comprende:

20

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

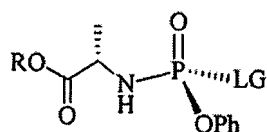
25



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura

5



donde LG es un grupo saliente y R es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇. En un primer sub-aspecto, LG es una arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido.

15 En un tercer sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente

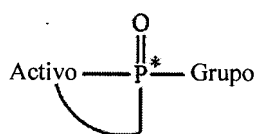
20 1 a aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente

25 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6,

aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

5 En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, 10 aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación al primer compuesto.

Una tercera modalidad se dirige a un activo que 15 contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III:



III

en donde

Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P; y Grupo es como se define en la presente.

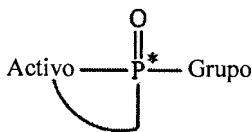
25 Un primer aspecto de la tercera modalidad se dirige

un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III, en donde Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P y Grupo es un aminoácido.

5 Un segundo aspecto de la tercera modalidad se dirige a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III, en donde Activo es un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales
10 capaces de formar un enlace a P y Grupo es un aminoácido. Los ejemplos de un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P incluyen, pero no se limitan a los compuestos 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9a, 9b, 9C, 13, 14, 15-23,
15 26, 28-32, 34a, 34b, 34c, 34d, 35, 37-39, 41-43, 49-51, 56-57, 59-62 y 79.

Una cuarta modalidad se dirige a un proceso para preparar un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III:

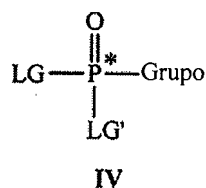
20



III

el cual comprende hacer reaccionar un activo
25 protegido o no protegido con un reactivo básico para formar

una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto de fórmula IV:



5

en donde

Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P;

10

Grupo es como se define en la presente;

y

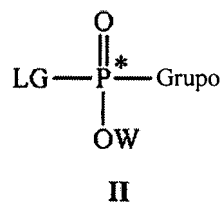
cada uno de LG y LG', independiente uno del otro, es un grupo saliente.

Un primer aspecto de la cuarta modalidad se dirige
15 un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III, en donde Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P y Grupo es un aminoácido.

Un segundo aspecto de la cuarta modalidad se dirige
20 a un activo que contiene fósforo, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula III, en donde Activo es un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P y Grupo es un aminoácido. Los
25 ejemplos de un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto

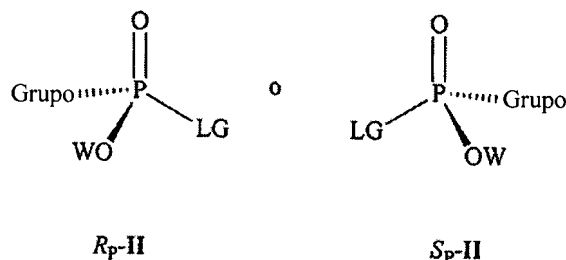
no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P incluyen, pero no se limitan a los compuestos 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9a, 9b, 9C, 13, 14, 15-23, 26, 28-32, 34a, 34b, 34c, 34d, 35, 37-39, 41-43, 49-51, 56-57, 59-62 y 79.

Una quinta modalidad se dirige a una composición que comprende un compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, hidrato, solvato, sal o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula II:



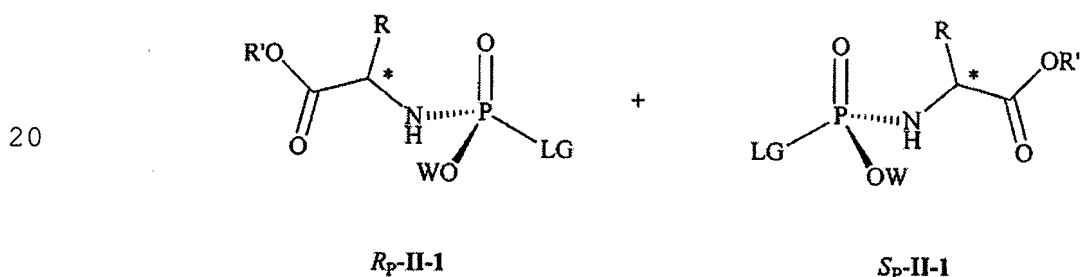
donde LG es un grupo saliente, Grupo es como se define en la presente, y -W es un arilo o $(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3.

Un primer aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula $R_p\text{-II}$ o $S_p\text{-II}$.



Aquí, para propósitos de la asignación de la designación de Cahn-Ingold-Prelog ("CIP") de R_p o S_p , se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es $LG > WO > P=O >$ Grupo. Se espera que uno de experiencia ordinaria sea capaz de deducir la quiralidad, y por lo tanto la designación de CIP de R_p o S_p , del átomo de fósforo según las reglas de CIP basado en la identidad particular de los grupos funcionales unidos al átomo de fósforo. Una utilidad de un compuesto representado por la fórmula R_p -II o S_p -II es que es lo suficientemente estable, aún adecuadamente reactivo, para permitir obtener el enantiómero o diastereómero I o III en forma sustancialmente pura por la reacción de R_p -II o S_p -II con un activo protegido o desprotegido, como se describe en la presente.

Un segundo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p -II-1 o S_p -II-1



donde W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en algunos de los aminoácidos que

se presentan naturalmente, que incluye prolina o hidroxiprolina donde el fragmento N-C-R forma un sistema de anillo o R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido, un alcóxido sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido; y R' es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, o un arilo sustituido o no sustituido.

Un tercer aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un tercer aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-

diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un cuarto aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde

5 LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo; y

10 R' es un alquilo o un cicloalquilo.

Un quinto aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde

15 LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es un alquilo de C_{1-10} o un cicloalquilo de C_{3-8} .

20 Un sexto aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde

LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-

25 nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido,

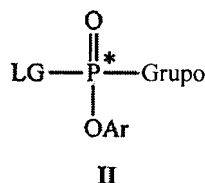
pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo de C₁₋₆; y R' es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇.

Un séptimo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido o un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo de C₁₋₆; y R' es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

Un octavo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de

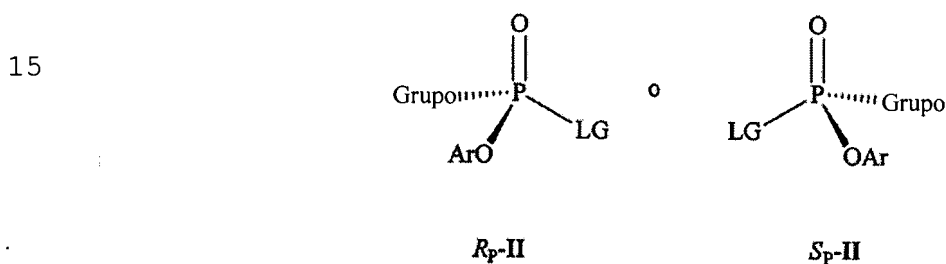
C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

Una novena modalidad se dirige a un compuesto, hidrato, solvato, sal o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula II:



Donde LG es un grupo saliente, grupo es como se define en la presente y Ar es un arilo.

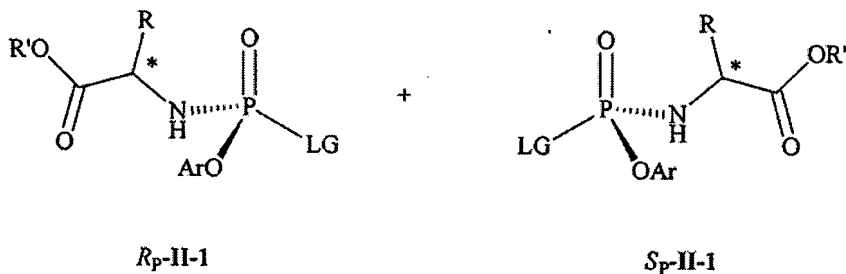
Un décimo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula R_p -II o S_p -II.



Aquí, para propósitos de la asignación de la designación de Cahn-Ingold-Prelog ("CIP") de R_p o S_p , se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es $\text{LG} > \text{ArO} > \text{P}=\text{O} > \text{Grupo}$. Se espera que uno de experiencia ordinaria sea capaz de deducir la quiralidad, y por lo tanto la designación de CIP de R_p o S_p , del átomo de fósforo según las reglas de CIP basado en la identidad particular de los grupos funcionales

unidos al átomo de fósforo. Una utilidad de un compuesto representado por fórmula R_p-II o S_p-II es que es lo suficientemente estable, aún adecuadamente reactivo, para permitir obtener el enantiómero o diastereómero I o III en forma sustancialmente pura por la reacción de R_p-II o S_p-II con un activo protegido o desprotegido, como se describe en la presente.

Un undécimo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1



donde Ar es un arilo; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en algunos de los aminoácidos que se presentan naturalmente, que incluye prolina o hidroxiprolina donde el fragmento N-C-R forma un sistema de anillo, o R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido, un alcóxido sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido; y R' es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo

sustituido o no sustituido, o un arilo sustituido o no sustituido.

Un duodécimo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación
5 de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-
10 diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un decimotercer aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo
15 extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un decimocuarto aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido,
25 pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-

diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo; y R' es un alquilo o un cicloalquilo.

Un decimoquinto aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido o un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es un alquilo de C_{1-10} o un cicloalquilo de C_{3-7} .

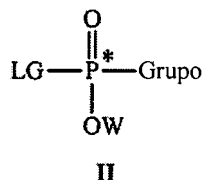
Un decimosexto aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} .

Un decimoséptimo aspecto de la quinta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es arilóxido sustituido con al menos un grupo

extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo de C₁₋₆; y R' es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

Un decimooctavo aspecto de la sexta modalidad se dirige a un compuesto, su hidrato, solvato, sal o combinación de los mismos, representado por la fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 en donde LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, el cual incluye, pero no se limita a, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido; R se selecciona de entre metilo, etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente.

Una sexta modalidad se dirige a un proceso para preparar el compuesto de fórmula II



en donde Grupo es como se define en la presente, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3, y LG es un grupo saliente;

mediante un proceso que comprende:

5 a) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en donde LG' , independiente de LG, es un grupo saliente, con

1) un precursor de grupo y una primera base para obtener $(LG)P(O)(LG')(Grupo)$ seguido por la reacción de $(LG)P(O)(LG')(Grupo)$ con HOW y una
10 segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(Grupo)$, donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

2) HOW y una primera base para obtener $(LG)P(O)(LG')(OW)$ seguido por la reacción de
15 $(LG)P(O)(LG')(OW)$ con un Grupo y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(Grupo)$, donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

3) la combinación de un Grupo, HOW y al menos
20 una base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(Grupo)$; o

b) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en donde LG' , independiente de LG, es un grupo saliente, con

1) un precursor de grupo y una primera base
25 para obtener $(WO)P(O)(LG')(Grupo)$ seguido por la

reacción de (WO)P(O)(LG')(Grupo) con un precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), donde la primera base y la segunda base son las mismas o
5 diferentes, y

c) someter la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo) a cromatografía, extracción, cristalización para obtener el compuesto II.

En un primer aspecto de la sexta modalidad, LG' es
10 cloruro o bromuro.

En un segundo aspecto de la sexta modalidad, LG' es cloruro.

En un tercer aspecto de la sexta modalidad, LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de
15 electrones.

En un cuarto aspecto de la sexta modalidad, LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un quinto aspecto de la sexta modalidad se dirige a un proceso para preparar el compuesto de fórmula II mediante un proceso que comprende:

b) hacer reaccionar (WO)P(O)(LG')₂, en donde LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con un precursor
25 de grupo y una primera base para obtener (WO)P(O)(LG')(Grupo)

seguido por la reacción de $(WO)P(O)(LG')(Grupo)$ con un precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(Grupo)$, donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes, y

5 c) someter la mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(Grupo)$ a cromatografía, extracción, cristalización para obtener el compuesto II. En un primer sub-aspecto, LG' es cloruro o bromuro. En un segundo sub-aspecto, LG' es cloruro. En un tercer sub-aspecto, LG es una

10 arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. En un cuarto sub-aspecto, LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido. En un quinto sub-

15 aspecto, W es arilo o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En un sexto sub-aspecto, W es fenilo.

Una séptima modalidad se dirige a un proceso para preparar el compuesto de fórmula II-1



II-1

mediante un proceso que comprende:

a) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en donde LG' ,

25 independiente de LG , es un grupo saliente, con

5 1) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(LG)P(O)LG'(NHCHRCO_2R')$ seguido por la reacción de $(LG)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R)$, donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes

10 2) HOW y una primera base para obtener $(LG)P(O)(LG')(OW)$ seguido por la reacción de $(LG)P(O)(LG')(OW)$ con $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes o

15 3) la combinación de $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$, HOW , y al menos una base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R)$; o

b) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, donde LG' , independiente de LG , es un grupo saliente, con

20 1) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ seguido por la reacción de $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con un precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$,

25 e) someter la mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$ a cromatografía o cristalización de

la mezcla para obtener el compuesto II-1.

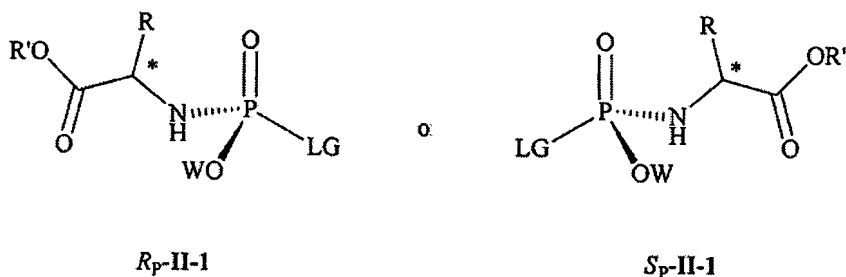
Para el primer aspecto de la séptima modalidad, los grupos salientes (ya sea LG o LG') son como se definieron anteriormente. En un primer sub-aspecto, LG es una arilóxido
5 sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-
10 aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} . En un cuarto sub-
aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R es un alquilo de C_{1-6} ; y R' es
15 un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} ; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente. En un quinto sub-
aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3; R se selecciona de entre metilo, etilo, e
20 isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente. En un sexto
sub-
25 sub-
aspecto, W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona de entre metilo,

etilo, e isopropilo; y R' se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; y en donde la estereoquímica de C-R es la misma como un aminoácido que se presenta naturalmente. En un
5 séptimo sub-aspecto, $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ es sustancialmente anhidro. En un octavo sub-aspecto, R es metilo y R' es isopropilo. En un noveno sub-aspecto, R es metilo, R' es isopropilo, HX es HCl.

Uno de experiencia ordinaria apreciará que los
10 compuestos descritos en la presente, tales como, I, II o III, puede separarse por extracción tradicional, cristalización tradicional o técnicas cromatográficas tradicionales. Las técnicas cromatográficas tradicionales incluyen, pero no se limitan a, cromatografía en gel de sílice (utilizando, por
15 ejemplo, 3-5% de metanol en DCM o 4-6% de isopropanol en DCM) para producir niveles mejorados de un isómero (50-100%) y luego cristalizarlo, si es posible. Alternativamente, uno podría utilizar cromatografía de fase inversa (utilizando, por ejemplo, 1-30% de fase móvil acuosa de acetonitrilo).
20 Además, los compuestos pueden aislarse mediante cromatografía de fluido supercrítico SFC con dióxido de carbono como el solvente principal y alcoholes tal como el metanol como un modificador, preferentemente utilizando los medios quirales apropiados, tal como, Daicel Chiralpack IA. Alternativamente,
25 se puede emplear cromatografía SMB utilizando los medios

quirales apropiados, tal como, Daicel ChiralPack IA, utilizando una mezcla de solventes tales como hexanos/isopropanol o solventes únicos tal como acetato de etilo. Además, el compuesto representado por la fórmula II se puede purificar por cristalización inducida por resolución

dinámica, la cual es contemplada por la siguiente modalidad. Una octava modalidad se dirige a un proceso para preparar un compuesto de fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 representado por las estructuras



15 el proceso comprende:

cristalizar el compuesto de fórmula R_p-II-1 o S_p-II-1 de una composición, que comprende

- a) una primera composición;
- b) precursor de grupo saliente;
- c) una base no nucleofílica; y
- d) una composición líquida;

20 en donde la primera composición comprende ambos R_p-II-1 o S_p-II-1 ; y

25 en donde LG es un grupo saliente, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o

3; R es un alquilo de C_{1-6} , y R' es un alquilo de C_{1-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} .

En un primer aspecto de la octava modalidad, la cantidad molar de R_p-II-1 y la cantidad molar de S_p-II-1 son
5 las mismas o diferentes.

En un segundo aspecto de la octava modalidad, la cantidad molar de R_p-II-1 es mayor que la cantidad molar de S_p-II-1 o viceversa.

En un tercer aspecto de la octava modalidad, el
10 precursor de grupo saliente es 2,4-dinitrofenol, 4-nitrofenol, 2-nitrofenol, 2-cloro-4-nitrofenol, 2,4-diclorofenol, o pentafluorofenol.

En un cuarto aspecto de la octava modalidad, LG es 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido,
15 pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, o 2,4,6-triclorofenóxido.

En un quinto aspecto de la octava modalidad, LG es pentafluorofenóxido. En un primer sub-aspecto, el segundo precursor de grupo saliente es pentafluorofenol. En un
20 segundo sub-aspecto, la cantidad de pentafluorofenol varía desde aproximadamente 0.01 equivalentes mol a aproximadamente 10 equivalentes mol con relación a la cantidad molar de R_p-II-1 y S_p-II-1 y todos los equivalentes mol en medio. En un
25 tercer sub-aspecto, la cantidad de pentafluorofenol varía desde aproximadamente 0.1 equivalentes mol a aproximadamente

1 equivalente mol con relación a la cantidad molar de R_p-II-1 y S_p-II-1 y todos los equivalentes mol en medio.

En un quinto aspecto de la octava modalidad, la cristalización ocurre a una temperatura que varía desde
5 aproximadamente -10°C a aproximadamente +40°C y todos los valores de temperatura en medio. En un primer sub-aspecto, la cristalización ocurre a aproximadamente temperatura ambiente.

En un sexto aspecto de la octava modalidad, la base no nucleofílica se selecciona de entre carbonato de potasio,
10 carbonato de cesio, di-isopropilamina, di-isopropiletilamina, trietilamina, quinuclidina, naftalen-1,8-diamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 4-dimetilamino-piridina, piridina, una 2,6-di-alquilo de C₁₋₆-piridina, una 2,4,6-tri-alquilo de C₁₋₆-piridina, y mezclas de
15 los mismos. En un primer sub-aspecto, la base no nucleofílica es trietilamina o 1,8-diazabicycloundec-7-eno. En un segundo sub-aspecto, la base no nucleofílica es trietilamina.

En un séptimo aspecto de la octava modalidad, la base no nucleofílica está presente en una cantidad que varía
20 desde aproximadamente 0.01 equivalentes mol a aproximadamente 10 equivalentes mol, y todos los equivalentes mol en medio, con relación a la cantidad molar total de R_p-II-1 y S_p-II-1. En un primer sub-aspecto, la base no nucleofílica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1
25 equivalentes mol a aproximadamente 1 equivalente mol, y todos

los equivalentes mol en medio, con relación a la cantidad molar total de R_p-II-1 y S_p-II-1.

En un octavo aspecto de la octava modalidad, la solubilidad de R_p-II-1 es menor que la solubilidad de S_p-II-1
5 en la composición de líquido o viceversa.

En un noveno aspecto de la octava modalidad, la composición líquida comprende al menos uno de un solvente y un anti-solvente. En un primer sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de un alcohol de C₁ a C₈, un
10 éter de C₂ a C₈, una cetona de C₃ a C₇, un éster de C₃ a C₇, un clorocarburo de C₁ a C₂, un nitrilo de C₂ a C₇, un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂, y un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₂. En un segundo sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de un éter de C₂ a C₈, un éster de C₃ a
15 C₇, un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂, y un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₂. En un tercer sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de un éter de C₂ a C₈, un éster de C₃ a C₇, y un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂. En un cuarto sub-aspecto, la composición líquida
20 comprende al menos uno de acetato de etilo, t-butil-metiléter, y hexano. En un quinto sub-aspecto, la composición líquida comprende acetato de etilo y hexano. En un sexto sub-aspecto, la composición líquida comprende t-butil-metiléter y hexano.

25 En un décimo aspecto de la octava modalidad, la

cantidad de composición líquida varía desde aproximadamente 1 mL a aproximadamente 10 mL por cada gramo de la primera composición y todos los valores de mL/g en medio.

Un undécimo aspecto de la octava modalidad
5 adicionalmente comprende agregar R_p-II-1 o S_p-II-1 cristalino a la composición. Un primer sub-aspecto adicionalmente comprende agregar aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% en peso, y todos los valores de % en peso en medio, de R_p-II-1 o S_p-II-1 cristalino a la primera composición.

10

Dosificación, Administración y Uso

En una novena modalidad, la invención es para el tratamiento y/o profilaxis de un estado de enfermedad administrando una cantidad terapéuticamente efectiva del
15 compuesto I o compuesto III a un huésped en necesidad del mismo.

Los estados de enfermedad seleccionados incluyen, pero no se limitan a, cáncer o un estado de enfermedad que pueda surgir de la introducción de un agente viral a un
20 huésped. Por ejemplo, uno de experiencia ordinaria reconocerá que los activos de nucleósido, análogo de nucleósido, y no nucleósido representados anteriormente, han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de al menos un estado de enfermedad. Se contempla que el compuesto I o compuesto III
25 igualmente sería útil para el tratamiento de al menos un

estado de enfermedad, el tratamiento del cual se ha aprobado por la FDA. Se contempla que el proceso descrito en la presente proporcionará enantiómeros o diastereómeros del compuesto I o compuesto III que tendrán parámetros farmacocinéticos mejorados con relación al activo mismo.

Se contempla que un estado de enfermedad puede surgir de la introducción de un agente viral a un huésped. Por consiguiente, se contempla que el compuesto I o compuesto III se puede utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de un agente viral. Los agentes virales posibles incluyen, pero no se limitan a: VIH-1, VIH-2, herpes tipo 1, herpes tipo 2, HSV, influenza, HPV, ébola, XMRV, CMV, RSV, rinovirus, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de la poliomielitis, virus de diarrea viral bovina, virus de la encefalitis japonesa, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis de San Luis, o los virus pertenecientes a los grupos de Pestivirus, hepacivirus, o flavavirus.

Un aspecto de esta modalidad se dirige a una composición para el tratamiento de cualquiera de los agentes virales descritos en la presente, la composición comprende un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre un excipiente, portador, diluyente, y medio equivalente y compuesto I o compuesto III.

El compuesto I o compuesto III se puede formular en una amplia variedad de formas farmacéuticas de administración y portadores. La administración oral puede ser en la forma de tabletas, tabletas revestidas, cápsulas de gelatina dura y
5 blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. El compuesto I o compuesto III es eficaz cuando se administra por administración de supositorio, entre otras rutas de administración. La manera más conveniente de administración es generalmente oral utilizado un régimen de dosificación
10 diario conveniente el cual puede ajustarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente al medicamento antiviral.

El compuesto I o compuesto III, así como también sus sales, junto con uno o más excipientes, portadores o
15 diluyentes, se puede colocar en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias pueden estar comprendidas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales y
20 las formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria propuesto para ser empleado. Las composiciones farmacéuticas pueden ser empleadas como sólidos, tales como tabletas o cápsulas
25 rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación

sostenida, o líquidos tales como suspensiones, emulsiones, o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente 0.1% a 5 aproximadamente 99% de compuesto o compuestos activos (p/p).

El compuesto I o compuesto III puede administrarse solo pero generalmente será administrado en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos convenientes seleccionados con respecto a la ruta de 10 administración propuesta y práctica farmacéutica estándar.

Una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo también inicialmente puede conferir una propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo que estuviera ausente en la forma no de sal, y aún puede 15 afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Las preparaciones de forma sólida incluyen, por ejemplo, polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, 20 y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes desintegradores de tabletas, o un material de encapsulación. 25 En polvos, el portador generalmente es un sólido finamente

dividido, el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones de forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes de solubilización, y similares. Los ejemplos de formulaciones sólidas son ejemplificados en EP 0524579; US 2002/0142050; US 2004/0224917; US 2005/0048116; US 2005/0058710; US 2006/0034937; US 2006/0057196; US 2006/0188570; US 2007/0026073; US 2007/0059360; US 2007/0077295; US 2007/0099902; US 2008/0014228; US 6,267,985; US 6,294,192; US 6,383,471; US 6,395,300; US 6,569,463; US 6,635,278; US 6,645,528; US 6,923,988; US 6,932,983; US 7,060,294; y US 7,462,608, cada una de las cuales se incorpora para referencia.

Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para administración oral incluyen formulación

líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elíxires y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones de forma sólida las cuales se proponen que sean convertidas en preparaciones de forma líquida poco antes de su uso. Los
5 ejemplos de formulación líquida son ejemplificados en las Patentes de Estados Unidos Nos. 3,994,974; 5,695,784; y 6,977,257. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina,
10 monooleato de sorbitán, o acacia. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión
15 bien conocidos.

El compuesto I o compuesto III se puede formular independiente para administración como supositorios. Una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao primero se funde y el componente
20 activo se dispersa de manera homogénea, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en los moldes de tamaños convenientes, se deja enfriar, y solidificar.

El compuesto I o compuesto III se puede formular
25 independientemente para administración vaginal. Pesarios,

tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen además del ingrediente activo tales portadores como se conoce en el arte por ser apropiados. Algunas de estas formulaciones también pueden utilizarse en conjunto con un
5 condón con o sin un agente espermicida.

Las formulaciones adecuadas conjuntamente con los portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th
10 edition, Easton, Pennsylvania, la cual se incorpora para referencia. Un científico de formulación experto puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una ruta de administración particular sin volver a las
15 composiciones de la presente invención no estables o comprometer su actividad terapéutica.

Adicionalmente, el compuesto I se puede formular independientemente en conjunto con liposomas o micelas. En cuanto a los liposomas, se contempla que los compuestos
20 purificados se pueden formular en una manera como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4,797,285; 5,013,556; 5,077,056; 5,077,057; 5,154,930; 5,192,549; 5,213,804; 5,225,212; 5,277,914; 5,316,771; 5,376,380; 5,549,910; 5,567,434; 5,736,155; 5,827,533; 5,882,679; 5,891,468;
25 6,060,080; 6,132,763; 6,143,321; 6,180,134; 6,200,598;

6,214,375; 6,224,903; 6,296,870; 6,653,455; 6,680,068;
6,726,925; 7,060,689; y 7,070,801, cada una de las cuales se
incorpora para referencia. En cuanto a las micelas, se
contempla que los compuestos purificados pueden formularse en
5 una manera como se describe en las Patentes de Estados Unidos
Nos. 5,091,188 y 5,145,684, ambas de las cuales se incorporan
para referencia.

Una décima modalidad se dirige a un uso del
compuesto I o compuesto III en la manufactura de un
10 medicamento para el tratamiento de cualquiera de los estados
de enfermedad contemplados en la presente.

El término "medicamento" significa una sustancia
utilizada en un método de tratamiento y/o profilaxis de un
sujeto en necesidad del mismo, en donde la sustancia incluye,
15 pero no se limita a, una composición, una formulación, una
forma farmacéutica, y similares, que comprende el compuesto I
o compuesto III. Se contempla que el uso del compuesto I o
compuesto III en la manufactura de un medicamento, para el
tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad
20 contemplados en la presente. Un medicamento incluye, pero no
se limita a, cualquiera de las composiciones contempladas por
la novena modalidad de la invención presente.

Una undécima modalidad se dirige a un método de
tratamiento y/o profilaxis en un sujeto en necesidad del
25 mismo, el método comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de compuesto I o compuesto III al sujeto para el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad contemplado en la presente.

Se propone que un sujeto en necesidad del mismo sea uno que tenga cualquier estado de enfermedad descrito en la presente, el cual puede ser el resultado de una infección por cualquiera de los agentes virales descritos en la presente, que incluye, pero no se limita a, VIH-1, VIH-2, herpes tipo 1, herpes tipo 2, HSV, influenza, HPV, ébola, XMRV, CMV, RSV, rinovirus, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de la poliomielitis, virus de diarrea viral bovina, virus de la encefalitis japonesa, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis de San Luis, o los virus pertenecientes a los grupos de Pestivirus, hepacivirus, o flavavirus o un agente viral que causa síntomas equivalentes o comparables con cualquiera de los virus mencionados anteriormente.

El término "sujeto" significa un mamífero, que incluye, pero no se limita a, vacas, cerdos, ovejas, pollos, pavo, búfalo, llama, avestruz, perros, gatos, y seres humanos, preferiblemente el sujeto es un ser humano. Se contempla que en el método de tratamiento de un sujeto, la quinta modalidad puede ser el compuesto I o compuesto III, ya sea solo o en combinación con otro compuesto que cae dentro

del alcance del compuesto I o compuesto III.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. Esta dosificación puede variar dentro de amplios límites dependiendo de los numerosos factores tal como la severidad de la enfermedad a ser tratada, la edad y condición de salud general del paciente, otros medicamentos con los cuales el paciente está siendo tratado, la ruta y forma de administración y las preferencias y experiencia del profesionalista médico involucrado. Para administración oral, una dosificación diaria de entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 10 g, incluyendo todos los valores en medio, tal como 0.001, 0.0025, 0.005, 0.0075, 0.01, 0.025, 0.050, 0.075, 0.1, 0.125, 0.150, 0.175, 0.2, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, y 9.5, por día debe ser apropiada en la monoterapia y/o terapia combinada. Una dosificación diaria particular está entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 1 g por día, incluyendo todos los valores incrementales de 0.01 g (es decir, 10 mg) en medio, una dosificación diaria preferida de aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.8 g por día, más preferiblemente aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.6 g por día, y muy

preferiblemente aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.25 g por día, cada una de las cuales incluyendo todos los valores incrementales de 0.01 g en medio. Generalmente, el tratamiento se inicia con una gran "dosis de carga" inicial para reducir o eliminar rápidamente el virus seguido por una disminución de la dosis a un nivel suficiente para prevenir el resurgimiento de la infección. Uno de experiencia ordinaria en el tratamiento de enfermedades descritas en la presente será capaz, sin experimentación indebida y dependiendo del conocimiento personal, la experiencia y las descripciones de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dado.

La eficacia terapéutica se puede comprobar en pruebas de función hepática incluyendo, pero no limitado a los niveles de proteína tales como las proteínas de suero (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática, incluyendo pero no limitado a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de amoníaco y aminoácidos. Alternativamente la efectividad terapéutica se puede monitorear midiendo el ARN de HCV. Los

resultados de estas pruebas permitirán que la dosis sea optimizada.

Un primer aspecto de la undécima modalidad se dirige a un método para el tratamiento de cualquiera de los
5 estados de enfermedad contemplados en la presente mediante la administración a un sujeto (o huésped) en necesidad del mismo, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto I o compuesto III y una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente
10 antiviral; en donde la administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1-24 horas, que incluye cualquier sub-intervalo en medio incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,
15 21, 22 y 23 horas.

Los ejemplos de "otro agente antiviral" incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de proteasa NS3 de HCV (ver EP 1881001, US 2003187018, US 2005267018, WO 2003006490, WO 200364456, WO 2004094452, WO 2005028502, WO 2005037214, WO
20 2005095403, WO WO 2007014920, WO 2007014921, WO 2007014922, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007015824, WO 2008010921 y WO 2008010921); Inhibidores de NS5B de HCV (ver US 2004229840, US 2005/0098125, US 2005154056, US 20060194749, US 20060241064, US 20060293306, US 2006040890, US 2006040927,
25 US 2006166964, US 2007275947, US 6784166, US20072759300, WO

2002057287, WO 2002057425, WO 2003010141, WO 2003037895, WO
WO 2003105770, WO 2004000858, WO 2004002940, WO 2004002944,
WO 2004002977, WO 2004003138, WO 2004041201, WO 2004065367,
WO 2004096210, WO 2005021568, WO 2005103045, WO 2005123087,
5 WO 2006012078, WO 2006020082, WO 2006065335, WO 2006065590,
WO 2006093801, WO 200702602, WO 2007039142, WO 2007039145, WO
2007076034, WO 2007088148, WO 2007092000, y WO2007095269);
inhibidores NS4 de HCV (ver WO 2005067900 y WO 2007070556);
inhibidores NS5a de HCV (ver US 2006276511, WO 2006035061, WO
10 2006100310, WO 2006120251, WO 2006120252); agonistas del
receptor tipo Toll (ver WO 2007093901); y otros inhibidores
(ver WO 2000006529, WO 2003101993, WO 2004009020, WO
2004014313, WO 2004014852 y WO 2004035571); y compuestos
descritos en la Solicitud de Patente de Estados Unidos No.
15 12/053,015, presentada el 21 de marzo de 2008 (US 2010-
0016251 el contenido de la cual se incorpora para
referencia), interferón, interferón- β , interferón- α pegilado,
ribavirina, levovirina, viramidina, otro inhibidor de
polimerasa de HCV nucleósido, un inhibidor de polimerasa de
20 HCV no nucleósido, un inhibidor de proteasa de HCV, un
inhibidor de helicasa de HCV o un inhibidor de fusión de
HCV.

En aplicaciones contempladas donde el VIH es el
agente viral a tratar, los ejemplos de agentes antivirales no
25 limitantes que pueden utilizarse en combinación con el

compuesto I o compuesto III incluyen, pero no se limitan a los siguientes: Invirase® (Saquinavir), Fortovase® (Saquinavir), Norvir® (Ritonavir), Crixivan® (Indinavir), Viracept® (Nelfmavir), Agenerase® (Amprenavir), Kaletra® (Lopinavir), Retrovir® (Zidovudina), Epivir® (lamivudina), Combivir® (lamivudina y zidovudina), Triazivir® (sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina), Ziagen® (Abacavir), Hivid® (Zalcitabina), Videx® (Didanosina), Videx® EC, Zerit® (Estavudina), Viread® (Tenofovir), Covinciltm, Viramune® (Nevirapina), Rescriptor® (Delavirdina), Sustiva® (Efavirenz), Droxia® (hidroxiurea), Fuzeon® (Enfuvirtida), Atazanavir® (Atazanavir), Proleukin® (Interleucina-2), Remune® (Inmunógeno de VIH-1), Procrit® (Eritropoyetina), Darunavir® (Darunavir), y Serostim® (hormona de crecimiento sintética).

Cuando el compuesto I o compuesto III se administra en combinación con otro agente antiviral se puede incrementar la actividad sobre el compuesto progenitor. Cuando el tratamiento es la terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o consecutiva con respecto a la de los derivados de nucleósido. "Administración concurrente" como se utiliza en la presente, por consiguiente incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo se puede lograr por una formulación única que contiene

dos o más ingredientes activos o por administración sustancialmente simultánea de dos o más formas farmacéuticas con un agente activo único.

Se entenderá que las referencias en la presente para el tratamiento se extienden a profilaxis así como también al tratamiento de las condiciones existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección por HCV, como se utiliza en la presente, también incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una afección asociada con o mediada por infección por HCV, o los síntomas clínicos de los mismos.

Ejemplos

Los activos específicamente identificados pueden ser comercialmente disponibles. Alternativamente, los activos específicamente identificados se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos en el arte, como se ilustra en la siguiente información.

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
1 (136470-78-5)	El compuesto 1, abacavir, es un inhibidor de transcriptasa inversa de nucleótido (NRTI). La preparación de abacavir se describe en EP 349242 y US 5,034,394. La síntesis asimétrica se describe en Crimmins et al. <i>J. Org. Chem.</i> (1996) 61, 4192.

5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
The chemical structure shows a ribose sugar in its furanose form. At the 2-position of the ribose, there is a methyl group (CH₃) and an adenine base is attached via its N9 atom. The adenine base is a purine ring system with an amino group (NH₂) at the 6-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at the 2' and 3' positions of the ribose. 2 (15397-12-3)	Se ha encontrado que el compuesto 2, 2'-C-metiladenosina, y compuesto 7, 2'-C-metilguanosina, son potentes inhibidores de nucleósido de replicación de ARN de HCV in vitro, ver, por ejemplo, Eldrup et al., J. Med. Chem. (2004) 47, 5284-5297. Por ejemplo, Patente de Estados Unidos No. 3,480,613, describe la síntesis de 2'-C-metilpurinas y pirimidinas. Por ejemplo, el compuesto 2,2'-C-metiladenosina, se prepara en el Ejemplo 34 sometiendo a reflujo una suspensión de cloromercuri-6-benzamidopurina en xileno con cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-D-ribofuranosilo. La 9-(2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-6-benzoamidopurina resultante se trata con metóxido de sodio en metanol para producir el 59% de 2-C-metiladenosina. El compuesto 7,2'-C-metilguanosina, se puede preparar por una ruta sintética similar. La preparación del intermediario de partida cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-D-ribofuranosilo también se describe en Jenkins et al., J. Org. Chem. (1968), 33(6), 2490-2494. La 2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona es benzoilada completamente y el derivado de benzoilo se reduce con bis-(3-metil-2-butil)borano el cual produce una mezcla de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-α(y β)-D-ribofuranosa y 3,5-di-O-benzoil-2-C-

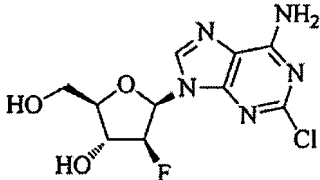
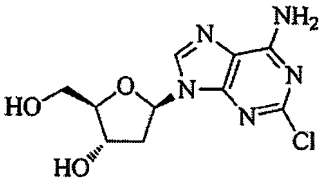
5

10

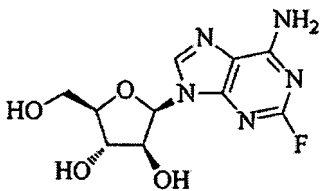
15

20

25

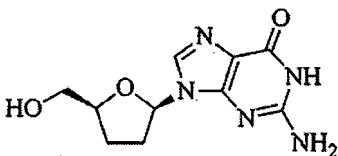
Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	metil- α (y β)-D-ribuforanosa. Esta mezcla es benzoilada para producir una mezcla de α y β tetrabenzoatos los cuales se convierten en cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil- β -D-ribofuranosilo. Ver también, US 3,480,613 y Walton et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (19666), 88(19), 4524-4525.
 3 (123318-82-1)	El compuesto 3, clofarrabina, es un antimetabolito que inhibe la síntesis del ADN y resiste la desaminación por adenosina desaminasa. La preparación del compuesto 3 se describe en: Watanabe et al., <i>J. Med. Chem.</i> (1992) 35, 397; y una síntesis mejorada se describe en Bauta et al. <i>Org. Process. Res. Dev.</i> (2004) 8, 889.
 4 (4291-63-8)	El compuesto 4, cladribina, es un nucleósido de purina sustituida con actividad antileucémica. El compuesto 4 se prepara como intermediario en la síntesis de 2-desoxinucleósidos, ver, por ejemplo, Venner, <i>Ber.</i> (1960) 93, 140; Ikehara et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1963) 85, 2344; Ikehara et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1965) 87, 606. Christensen et al., <i>J. Med. Chem.</i> (1972) 15, 735 describe la síntesis y actividad biológica, mientras que lo siguiente describe una síntesis estereoespecífica: Kazimierczuk et al., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1984) 106, 6379; R. K. Robins, G. R. Revankar, EP 173059; y US 4,760,137.

5



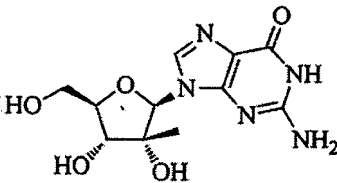
5
(21679-14-1)

10



6
(69655-05-6)

15



7
(374750-30-8)

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5 (21679-14-1)	El compuesto 5, fludarrabina es un antimetabolito de nucleósido de purina resistente a adenosina desaminasa. La preparación del compuesto 5 se describe en Montgomery et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1969) 12, 498, mientras que las síntesis mejoradas se describen en Montgomery et al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> (1979) 16, 157 y US 4,210,745.
6 (69655-05-6)	El compuesto 6, didanosina, es un nucleósido de hipoxantina con actividad antiviral y es un producto metabólico de didesoxiadenosina. La síntesis del compuesto 6 se describe en EP 206497 y Webb et al., <i>Nucleosides Nucleotides</i> (1988) 7, 147.
7 (374750-30-8)	El compuesto 7 (aka, INX-08032), 2'-C-metilguanosina, un inhibidor de nucleósido de replicación de ARN de HCV in vitro, también se puede obtener por la ruta de Eldrup et al., <i>J. Med. Chem.</i> (2004) 47, 2283-2295. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema de reacción 1, p. 2284, el tratamiento de 2-C-metil-1,2,3,5-tetra-O-benzoil-D-ribosa con 2-amino-6-cloropurina, DBU y triflato de trimetilsililo en acetonitrilo retorna el derivado 2-amino-6-cloropurina protegida con benzoilo. El estereocontrol se logra por formación de ion 1,2-aciloxonio temporal. La desprotección de este derivado con amoníaco

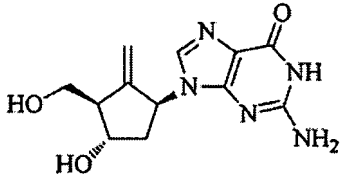
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	metanólico produce 2-amino-6-cloro-9-(2-C-metil-b-D-ribofuranosil)purina (15). La 6-cloropurina se puede convertir a 2'-C-metilguanosina por tratamiento con 2-mercaptoetanol y metóxido de sodio en metanol lo cual resulta en la sustitución del sustituyente 6-cloro con hidróxido. Ver también, WO 2001/090121; WO 2004/058792; y Eldrup et al. <i>J. Med. Chem.</i> (2004), 47(9), 2283-2295.
 8 (142217-69-4)	El compuesto 8, [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona, Entecavir, es un análogo de nucleósido de desoxiguanina que inhibe la polimerasa de ADN del virus de la hepatitis B (HBV). Entecavir se puede preparar como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 5,206,244 de Zahler et al. Por ejemplo, de acuerdo con Zahler, Ejemplo 1, (1S-trans)-2-(fenilmetoxi)metil-3-ciclopenten-1-ol se trata con hidroperóxido de t-butilo y acetato de vanadilo en diclorometano seco para producir el epóxido [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-2-[(Fenilmetoxi)-metil]-6-oxa biciclo[3.1.0]hexan-3-ol. El grupo hidroxil libre del intermediario epóxido se protege por la introducción de un grupo bencilo con hidruro de sodio en THF seguido por bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio para producir el epóxido

5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	completamente protegido, [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)-3-(Fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexano. El epóxido protegido luego se puede hacer reaccionar con O-bencilguanina para producir el ciclopentil 1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)-5-[2-amino-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanol
	sustituido con guanina. El grupo amino de la guanina luego se puede proteger con tritilo o tritilo sustituido para producir la guanina protegida. El intermediario ciclopentanol de guanina protegida luego se oxida al intermediario ciclopentanona de guanina protegida. Los mejoramientos a la ruta sintética de Zahler et al. se describen en WO 98/09964 de Bisacchi and Sundeen. El intermediario ciclopentanol sustituido con guanina protegida, por ejemplo, 1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)-5-[2-amino-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanol, se puede convertir a la ciclopentanona vía oxidación de peryodinano de Dess-Martin. La metilénación subsecuente de la ciclopentanona mediante el uso de reactivo de Nysted (por ejemplo, Ejemplo 2), reactivo de Tebbe (por ejemplo, Ejemplo 3), o un reactivo preparado de polvo de zinc,

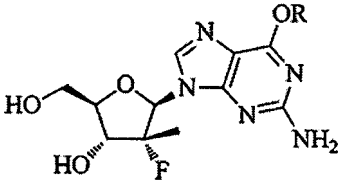
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	Diyodometano, polvo de plomo o cloruro de plomo, y cloruro de titanio, resulta en el compuesto 8, [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-Purin-6-ona, con un rendimiento mejorado.
 9a, R = Me 9b, R = Et 9c, R = ⁱPr	Los compuestos 9a, 9b y 9c se pueden preparar, por ejemplo, por la ruta sintética de Du et al., WO 2009/15209. Los compuestos tienen utilidad, por ejemplo, en la preparación de fosfatos cíclicos de nucleósido y pueden ser útiles en la inhibición de la replicación viral de ARN dependiente de ARN y son útiles como inhibidores de polimerasa NS5B de HCV, como inhibidores de la replicación de HCV y para el tratamiento de infección por hepatitis C en mamíferos. Por ejemplo, el compuesto 9a, (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroxi metil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol, se puede preparar como sigue. La lactona, benzoato de ((2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metilo, se puede obtener por la ruta descrita en la página 5 en la Solicitud Publicada de Estados Unidos No. 2008/0139802. La lactona se puede reducir al lactol correspondiente, benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo, por tratamiento con tri-terc-

5

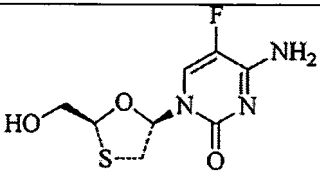
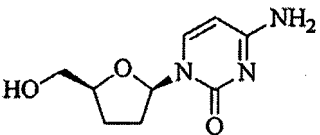
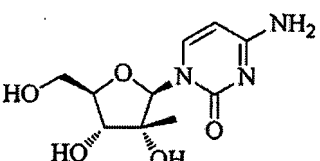
10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	butoxialuminohidruro de litio en THF. El lactol se puede convertir a la alfa-bromoazúcar, benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-flujo-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo, por tratamiento con trifenilfosfina en diclorometano, luego tetrabromuro de carbono. Después del método de acoplamiento de purina general de Bauta et al., WO 2003/011877, la alfa-bromoazúcar se puede acoplar con la sal de potasio de 6-cloro-2-amino-purina en t-butanol en acetonitrilo para producir el benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo. La conversión a la 2-amino-6-amina sustituida, compuesto 9a, (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroxi metil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol, se puede realizar por suspensión en metanol seco y tratamiento con metóxido de sodio.
10 (134678-17-4)	El compuesto 10, lamivudina, es un inhibidor de la transcriptasa inversa. La síntesis del compuesto 10 se describe en WO 9117159 C.A. 117, 111989 (1991), mientras que la síntesis del enantiómero se describe en Beach et al., <i>J. Org. Chem.</i> (1992) 57, 2217 y Humber et al., <i>Tetrahedron Lett.</i> (1992) 33, 4625 ((-)-enantiómero).

	Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5	 11 (143491-57-0)	El compuesto 11, emtricitabina, es un inhibidor de la transcriptasa inversa. La preparación del compuesto 11 se describe en WO 92/14743; US 5,538,975 y Jeong <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> (1993) 36, 181.
10	 12 (7481-89-2)	El compuesto 12, zalcitabina, es un análogo de nucleósido de pirimidina con actividad antiviral. La síntesis del compuesto 12 se describe en Horwitz <i>et al.</i> , <i>J. Org. Chem.</i> (1967) 32, 817 (1967); Marumoto <i>et al. Chem. Pharm. Bull.</i> (1974) 22, 128 (1974); y Lin <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> (1987) 30, 440.
15	 13 (20724-73-6)	Se sabe que el compuesto 13, 2'-C-metilcitidina, posee actividad antiviral. Por ejemplo, tiene actividad antiviral contra el virus de la enfermedad de pies y boca (FMDV), un miembro de picornaviridae. Goris <i>et al.</i> , <i>Antiviral Res.</i> , 2007, 73(3): 161-168. El compuesto 13 se puede preparar, por ejemplo, por el método de Walton, GB 1209654. Walton, Ejemplo 2, página 4, describe el cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-β-D-ribofuranosilo en tolueno seco se puede tratar con 2,4-dimetoxi-5-fluoropirimidina para producir la
20		pirimidinona protegida, 1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)-4-metoxi-2(1H)-pirimidinona. La pirimidinona protegida se puede tratar en metanol
25		

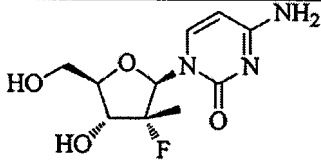
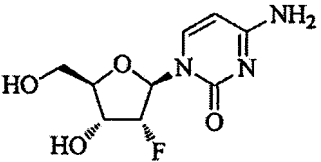
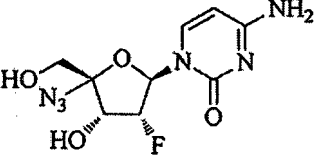
5

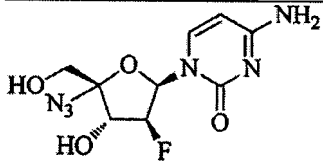
10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	saturado con amoníaco en un tubo sellado para producir la 2'-C-metilcitidina, compuesto 13.
 14	El compuesto 14, PSI-6130, se puede convertir a su fosfato nucleótido donde es capaz de inhibir la polimerasa NS5B de HCV. La síntesis del compuesto 14 se describe en US 7,429,572.
 15 (10212-20-1)	El compuesto 15, 2'-desoxi-2'-fluorocitidina, inhibe el crecimiento en varias líneas celulares linfoblásticas en cultivo. Brox et al., <i>Cancer Res.</i> (1974) 34, 1838-1842. El compuesto 15 se puede preparar, por ejemplo, por la técnica de Kanai et al., JP 47016483, o Shannahoff and Sanchez, <i>J. Org. Chem.</i> , 1973, 38(3), 593-8. Por ejemplo, Shannahoff and Sanchez en la página 595, 6b, trata la 2,2'-anhidrocitidina con DMF anhidra para producir la 2'-desoxi-2'-fluorocitidina.
 16 (1145869-35-7)	El compuesto 16, 4'-C-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina, y compuesto 17, 4-amino-1-(4-C-azido-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, se pueden preparar por la ruta de WO 2009/067409, Sofia and Du. Estos compuestos poseen actividad antiviral, por ejemplo, con actividad contra polimerasa NS5B de HCV. Por ejemplo, el compuesto 16 se puede preparar como el compuesto 30, página 65, en una forma análoga a aquella mostrada en

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5 10 15	el Esquema de reacción 4, página 57, y para los compuestos 26-28, páginas 62-64. El intermediario 2'-C-desoxi-2'-C-fluoro-4'-C-azido-5'-C-desoxi-5'-C-yodouridina se puede preparar del nucleósido de partida, 2'-C-fluoro-2'-desoxiuridina, por tratamiento con I₂/Ph₃P y eliminación catalizada por NaOMe seguida por azido-yodación con NaCl/NaN₃. El 3'-C-hidroxi libre de 2'-C-desoxi-2'-C-fluoro-4'-C-azido-5'-C-desoxi-5'-C-yodouridina se protege por tratamiento con cloruro de benzoilo para formar el yoduro completamente protegido. El yoduro completamente protegido se trata con ácido m-cloroperbenzoico/ácido m-clorobenzoico para remplazar el grupo yodo con una porción de clorobenzoato. La clorobenzoato uridina se trata con una mezcla de POCl₃ y triazol con trietilamina; luego metóxido de sodio/metanol, seguido por amoníaco en dioxano para producir el compuesto 16, 14'-C-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina.
20  17 (1011529-10-4)	El compuesto 17 exhibe propiedades anti-HCV. La preparación del compuesto 17 se describe en WO 2009/067409, WO 2009/009951; y Smith et al., <i>J. Med. Chem.</i> (2009), 52(9), 2971-2978.
25	El compuesto 18, 4-amino-1-(4-C-azido-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, se puede preparar por las técnicas descritas

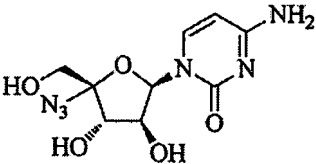
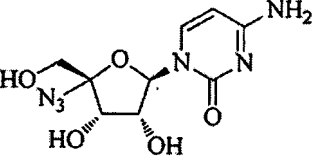
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 18 (876708-03-1)	en US 7,378,402, Marin et al. Este compuesto posee actividad antiviral, por ejemplo, actividad contra polimerasa NS5B de HCV. Por ejemplo, el compuesto 18 se puede preparar como en Martin, Ejemplo 2. Brevemente, 4'-azidouridina, difenilcarbonato con bicarbonato de sodio se calienta para producir la 2'-anhidouridina la cual se trata con etanol e hidróxido de sodio acuoso para producir la 4'-azidoarabinouridina la cual se convierte al compuesto 18 por métodos convencionales. Por ejemplo, la conversión de uridinas a citidinas por la adición de triazoles se cita en Martin, col. 18. Específicamente, como en el Ejemplo 2, la 4'-azidoarabinouridina se puede tratar con anhídrido acético, piridina, DMAP; luego triazol, TEA y POCl₃ para producir la 4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-azido-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona, compuesto 18. Ver también, Smith et al., <i>J. Med. Chem.</i> (2009), 52(1), 219-223.
 19 (478182-28-4)	El compuesto 19, 4'-azidocitidina, es un inhibidor de la replicación de ARN del virus de la Hepatitis C (HCV), y se puede preparar por la ruta descrita en WO 2005/000864, Connolly et al. Connolly, Ejemplos 1-7, proporciona varias rutas para 4'-azidocitidina partiendo de uridina. Por

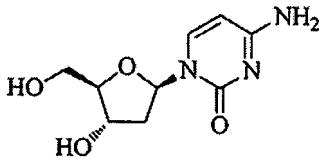
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	ejemplo, la uridina tratada con trifenilfosfina, imidazol, y yodo para producir la 5'-desoxi-5'-yodouridina, como en el Ejemplo 1. El tratamiento con metóxido de sodio/metanol, seguido por anhídrido acético para producir el 5-metilen nucleósido, 1-((2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-5-metilen-tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona, la cual se trata con azida de bencil trietilamonio y yodo; luego N-metilmorfolina, DMAP y cloruro de benzoilo para producir la 4'-azido-5'-desoxi-4'-yodouridina protegida con 2',3'-dibenzoilo la cual se trata con un perácido, un ácido y un catalizador de transferencia de fase para interconvertir la uridina a una citosina y producir el compuesto 19. Ver también, Smith et al., <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> (2007), 17(9), 2570-2576; WO 2005/000864; y WO 2002/100415.
 20 (2353-33-5)	El compuesto 20, decitabina, es un análogo de pirimidina que inhibe la metilación de ADN e induce la diferenciación de células leucémicas. La preparación del compuesto 20 se describe en: Pliml et al. <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1964) 29, 2576; Piskala et al. <i>Nucleic Acid Chemistry Part 1</i> (Wiley, New York, 1978) pp 443-449; y Ben-Hattar et al. <i>Nucleosides Nucleotides</i> (1987) 6, 393.

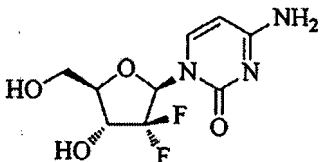
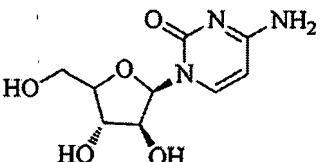
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 21 (95058-81-4)	El compuesto 21, 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, Gemcitabina, es un antineoplásico y se puede preparar por la ruta descrita en US 4,808,614, Hertel et al. Hertel prepara los 2-desoxi 2,2-difluorocarbhidratos protegidos para la separación de nucleósidos antivirales. El ejemplo 8 proporciona 1-(2-oxo-4-amino-1H-pirimidin-1-il)-2-desoxi-2,2-difluororribosa por reacción de bis(trimetilsilil)-N-acetilcitosina con 3,5-bis(t-butildimetilsililoxi)-1-metansulfoniloxi-2-desoxi-2,2-difluororribosa, del Ejemplo 2. Ver también, GB 2136425; US 4,808,614; Hertel et al., <i>J. Org. Chem.</i> (1988) 53 (11), 2406-9; y Chou et al., <i>Synthesis</i> (1992), (6), 565-570.
 22 (147-94-4)	El compuesto 22, 1-(β-D-arabinofuranosil)citosina, aracitidina, es un antineoplásico y se puede preparar por la ruta descrita en US 3,116,282, Hunter. Por ejemplo, Hunter Ejemplo 25 utiliza 1-(2,3,5-tri-O-acetil-p-arabinofuranosil)uracilo con pentasulfuro de fósforo y piridina para preparar 1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-4-tiouracilo, el cual se trata con metanol y amoníaco anhidro en una bomba para preparar la 1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

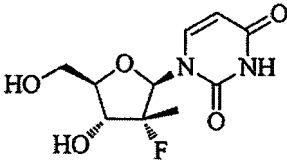
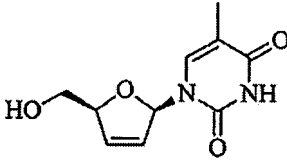
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 23 (863329-66-2)	El compuesto 23, PSI-6206, descrito y reivindicado en US 7,429,572, donde la forma de fosfato nucleótido se sabe que posee actividad antiviral. Un proceso mejorado para la preparación del compuesto 23 se describe en US 2010/016252, Sofia et al. Sofia prepara el derivado de uridina del derivado de citidina correspondiente. El ejemplo 4 protege la 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina con piridina y cloruro de benzoilo. La tribenzoil citidina resultante se somete a reflujo en ácido acético para producir 3',5'-dibenzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina la cual se trata en amoníaco metanólico para producir el compuesto 22, 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina. Ver también Clark et al. <i>J. Med. Chem.</i> (2005), 48(17), 5504-5508.
 24 (3056-17-5)	El compuesto 24, estavudina, posee actividad antiretroviral y se puede producir por la ruta descrita en US 5,130,421, Starrett et al. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema de reacción 1, Ruta A, y col. 15-17, la timidina se trata con piridina y cloruro de metansulfonilo para producir 3',5'-di-O-(metansulfonil)timidina la cual se trata con hidróxido de sodio para producir 1-(3,5-anhidro-2-desoxi-beta-D-treo-pentofuranosil)timidina. Ver también

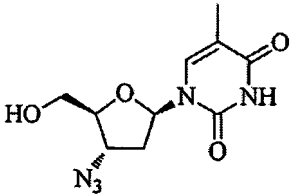
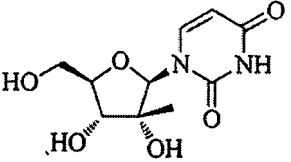
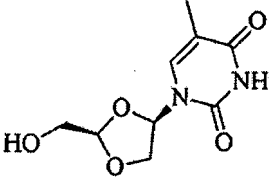
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	Horwitz et al. <i>J. Org. Chem.</i> (1966), 31, 205.
 25 (30516-87-1)	El compuesto 25, zidovudina, es un análogo de nucleósido pirimidina; inhibidor de la transcriptasa inversa. La preparación del compuesto 25 se describe en: Horwitz et al., <i>J. Org. Chem.</i> (1964) 29, 2076 (1964); Glinski et al., <i>J. Org. Chem.</i> (1973) 38, 4299; US 4,724,232; y Che et al., <i>Tetrahedron Lett.</i> (1988) 29, 5349.
 26 (31448-54-1)	El compuesto 26, 2'-C-metiluridina, es un inhibidor potente de la replicación de ARN del virus de hepatitis C (HCV). Murakami et al., <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> (2008) 52(2): 458-6. La 2'-C-metiluridina se puede preparar por el método de GB1209654, Walton, particularmente el Ejemplo 1, página 4.
 27 (136982-89-3)	El compuesto 27, 1-[(2R,4R)-2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-4-il]-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona, posee actividad antiviral contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y se puede preparar por el método descrito en US 5,925,643, Chu et al. Una ruta sintética al Compuesto 27 se muestra en Chu Figura 2, Ejemplos 1 y 2, col. 7-10. Ver también, Evans et al. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> (1993), 4(11), 2319-2322 y WO 92/10497.

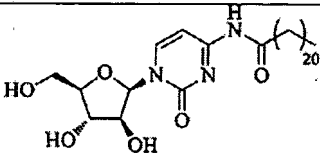
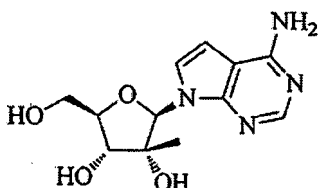
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 28 (55726-47-1)	El compuesto 28, enocitabina, es un derivado de citarrabina que tiene actividad antitumor. La preparación del compuesto 28 se describe en DE 2426304 y US 3,991,045.
 29 (443642-29-3)	El compuesto 29, 7-Deaza-2'-C-metiladenosina, se sabe que es un inhibidor de la replicación de ARN de HCV in vitro, y se puede preparar como se describe en, por ejemplo, Eldrup et al. <i>J. Med. Chem.</i> (2004) 47, 5284-5297. Eldrup Esquema de reacción 1, muestra una ruta sintética al compuesto 9 en las páginas 5293-5294. Partiendo con 3,5-bis-O-(2,4-diclorofenilmetil)-1-O-metil-β-D-ribofuranosa, el grupo 2-hidroxilo se puede oxidar a la 2-oxorribofuranosa utilizando peryodinano de Dess-Martin en diclorometano. La adición estereoespecífica subsecuente de un grupo metilo en la cara β de la ribofuranosa para producir 3,5-bis-O-(2,4-diclorofenilmetil)-2-C-metil-1-O-metil-α-D-ribofuranosa se puede realizar por la reacción con bromuro de metilmagnesio en dietil éter. La ribofuranosa luego se puede convertir al compuesto 1-bromo correspondiente (con bromuro de hidrógeno/ácido acético en diclorometano) y luego se hace reaccionar con la sal de sodio de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina para producir el anómero β. La remoción de los grupos

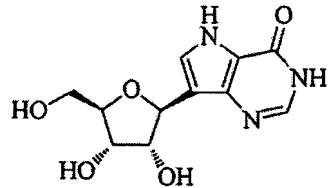
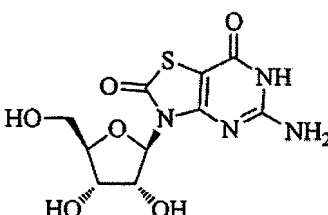
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	protectores diclorofenilmetilo se puede realizar utilizando tricloruro de boro en diclorometano para producir el 4-cloro ribonucleósido. Este compuesto se puede convertir al derivado 4-amino deseado, compuesto 29, por amonólisis a temperatura elevada. Ver también WO 2003/068244; WO 2002/057425; y WO 2002/057287.
 30 (89458-19-5)	El compuesto 30, 9-desazainosina, 1,5-dihidro-7-β-D-ribofuranosil-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, encuentra utilidad en, por ejemplo, el tratamiento potencial de leishmaniasis visceral. Berman et al. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> (1987) 31(1), 111-113. El compuesto 31 se puede preparar por la ruta descrita en WO 2007/002191, Chand et al. Chad compuesto 3-4 se describe en la página 7, y Esquema de reacción 3, página 21.
 31 (122970-40-5)	El compuesto 31, 7-tia-8-oxoguanosina, 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7(3H,4H)-diona, posee propiedades mejoradoras del sistema inmunológico, antitumor y antiviral. El compuesto 32 se puede producir por el método descrito en US 5,041,426, Robins and Cottam. La síntesis de Robins compuesto 7 se describe en los Ejemplos 1 y 2, col. 8-9. Ver también US 4,880,784.

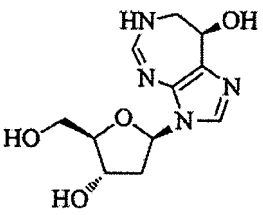
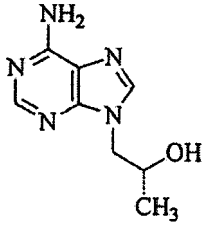
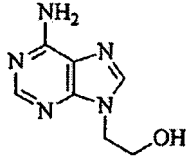
5

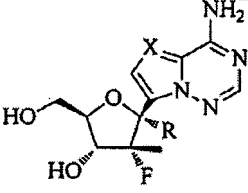
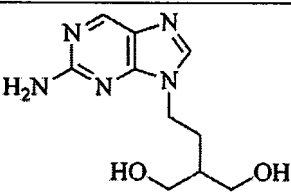
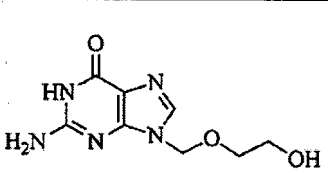
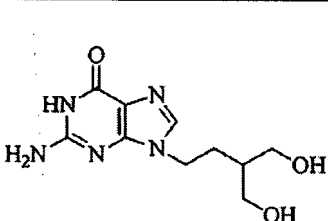
10

15

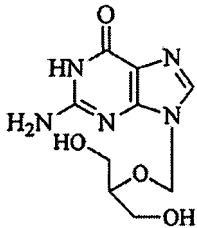
20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 32 (53910-25-1)	El compuesto 32, 2'-desoxicoformicina, (8R)-3-(2-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-3,4,7,8-tetrahidro-, Imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol, pentostatina, es un inhibidor de adenosina desaminasa con utilidad antineoplásica originalmente aislada de antibióticos antineoplásicos. Woo et al., <i>J. Heterocyclic Chem.</i>, (1974) 11, 641; Showalter et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1982) 47, 3457-3464 describe una ruta sintética de multigramos para pentostatina. Ver también Baker et al. <i>J. Heterocyclic Chem.</i> (1983) 20(3), 629-634; Showalter, et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1983), 26(10), 1478-1482; y Chan et al. <i>J. Org. Chem.</i> (1982), 47(18), 3457-3464.
 33a	El compuesto 33a, (R)-9-(2-hidroxipropil)adenina, es un precursor de tenofovir, el cual es un inhibidor de la transcriptasa inversa. Los procedimientos generales para preparar el compuesto 33 se describen en Rosenberg et al. <i>Collect. Czech. Chem Commun.</i> (1988) 53, 2753; Holy et al., <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1995) 60, 1390; y Schultze et al., <i>Tetrahedron Lett.</i> (1998) 39, 1853.
 33b	El compuesto 33b, 9-(2-hidroxietil)adenina, es un precursor de adefovir, el cual es útil para el tratamiento de hepatitis B crónica en pacientes ≥ 12 años de edad. Los procedimientos para preparar el compuesto

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5	34 se describen en EP 206459; US 4,808,716; y Holy et al. <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1987) 52, 2801.
10  34a: R = H; X = CH 34b: R = CN; X = CH 34c: R = H; X = N 34d: R = CN; X = N	Los compuestos 34a-d pueden ser útiles para el tratamiento de HCV. Los procedimientos para preparar los compuestos 34a-d se describen en US 2011/0070194.
15  35	El compuesto 35, el cual es el precursor "famciclovir", es referido químicamente como 2-(2-amino-9H-purin-9-il)etil]-1,3-propanodiol. Los procedimientos sintéticos para preparar el compuesto 35 se pueden encontrar en US 5,246,937.
20  36 (59277-89-3)	El compuesto 36, aciclovir, es un nucleósido acíclico oralmente activo con actividad inhibidora hacia diversos virus del herpes. La preparación del compuesto 36 se puede encontrar en: DE 2539963; US 4,199,574; y Matsumoto et al., <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1988) 36, 1153.
25  37 (39809-25-1)	El compuesto 37, es el análogo carba de ganciclovir, el cual muestra actividad contra diversos virus del herpes. La preparación del compuesto 37 se describe en Pandit et al., <i>Synth. Commun.</i> (1972) 2, 345; US 5,075,445; Harnden et al., <i>J. Med. Chem.</i> (1987) 30, 1636; y Hannah et al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> (1989) 26, 1261.

5

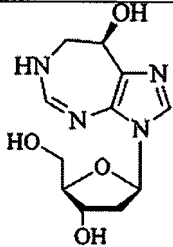


38
(82410-32-0)

Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos

El compuesto 38, ganciclovir, es un análogo de nucleósido estructuralmente relacionado con el aciclovir. La preparación del compuesto 38 se describe en: US 4,355,032; Ogilvie et al., *Can. J. Chem.* (1982) 60, 3005; Ashton et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1982) 108, 1716; y Martin et al., *J. Med. Chem.* (1983) 26, 759.

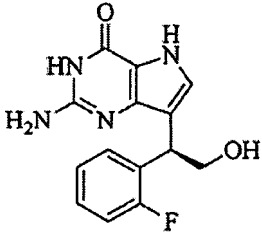
10



39
(53910-25-1)

El compuesto 39, pentostatina, es un inhibidor de adenosina desaminasa. El compuesto 39 se puede aislar de *Streptomyces antibioticus* (ver también DE 2517596 y US 3,923,785) o se puede sintetizar como se describe en Chan et al. *J. Org. Chem.* (1982) 47, 3457.

15



40
(216754-03-9)

El compuesto 40, 2-amino-7-[(1R)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, PNP45, un inhibidor de fosforilasa, se puede preparar por la ruta de Prashad et al. *J. Org. Chem.* (2002) 67, 6612-6617. Por ejemplo, Prashad Esquema 1, página 6613, y ejemplos 1-10, páginas 6614-6617, describen una ruta de ocho etapas al compuesto 41. Ver también WO 98/54185.

20

25

(S,S)-41, 2-amino-3,5-dihidro-7-[[[(3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]metil]-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, posee utilidad como un inhibidor de fosforilasa (PNP),

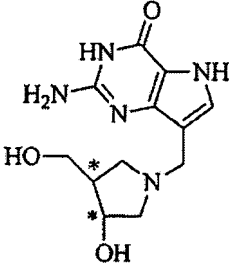
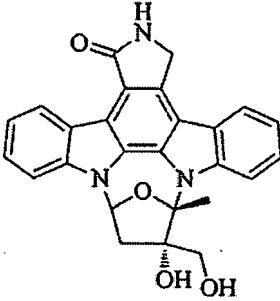
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 (S,S)-41 (R,R)-41 (S,S)-41 (942201-43-6) (R,R)-41 (548486-61-9)	metiltioadenosina fosforilasa (MTAP), 5'-metiltioadenosina nucleosidasa (MTAN) y/o nucleósido hidrolasa. El compuesto (S,S)-41 también se puede preparar por la ruta descrita en WO 2007/069923, Furneaux et al.. Esquema de reacción 1 y Ejemplos 1-8 de Furneaux et al., páginas 18-22 describen la síntesis del (3S,4S)-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol; el Esquema de reacción 2 y Ejemplo 10 describen la condensación con una base de deazapurina. (R,R)-41, 2-amino-3,5-dihidro-7-[[[3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]metil]-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, posee utilidad como un inhibidor de fosforilasa (PNP) y se puede preparar por la ruta descrita en WO 2004/0698856, Evans et al. Evans et al. el compuesto 23, y la ruta sintética para este se describen en las páginas 11-13, y página 19.
 42 (111358-88-4)	El compuesto 42, (9S,10S,12R)-2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, se sabe que inhibe la proteína cinasa C y exhibe actividad antitumor, y se puede producir por los métodos descritos en US 4,923,986, Murakata et al. Murakata describe la

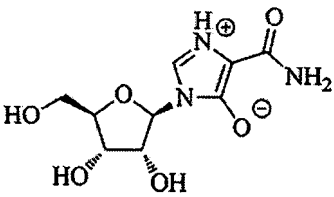
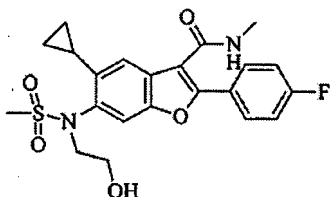
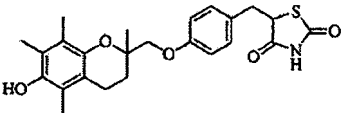
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	Síntesis del compuesto I-18 en las columnas 7-24. La Etapa 32 y las etapas precedentes describen la síntesis del compuesto 43, en las columnas 45-49. Ver también WO 88/07045.
 43 (50924-49-7)	El compuesto 43, mizorribina, es un antibiótico nucleósido producido por <i>Eupenicillium brefedianum</i> con actividad citotóxica e inmunosupresora. El compuesto 43 se puede aislar (BE 799805; US 3,888,843; Mizuno et al. <i>J. Antibiot.</i> (1974) 27, 775) o sintetizar (Hayashi et al. <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1975) 23, 245; y Fukukuwa et al. <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1984) 32, 1644.
 44 (691852-58-1)	El compuesto 44, HCV 796/Nesbuvir (5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]-N-metil-3-benzofurancarboxamida, es un inhibidor de HCV conocido, y se describe una ruta sintética en WO 2008/024843, en el Ejemplo 1, páginas 15 a 19, (cotéjese Compuesto 44). Ver también US 7,265,152 y WO 2004/041201.
 45 (97322-87-7)	El compuesto 45, Depotox/Rezulin (5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona), es un agente hipoglucémico oral el cual mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la producción de glucosa hepática. Yoshioka

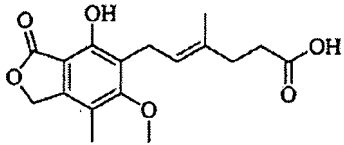
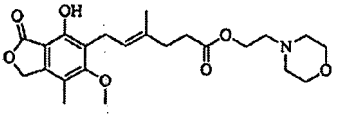
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	et al., <i>J. Med. Chem.</i> (1989) 32(2), 421-428, describe la síntesis del compuesto 45, como compuesto 27, Diagrama VI, página 422, Tabla II, y Esquema de reacción II, página 423, y protocolos en las páginas 426-427. Ver también US 5,104,888 y US 4,572,912.
 46 (24280-93-1)	El compuesto 46, ácido micofenólico (ácido (4E)-6-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-4-metil-4-hexenoico), es un antibiótico producido por <i>Penicillium brevi-compactum</i>, <i>P. stoloniferum</i> y spp. relacionados. Inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos bloqueando la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima involucrada en la síntesis de novo de nucleótidos de purina. Una síntesis total del ácido micofenólico se describe en Birch and Wright, <i>Aust. J. Chem.</i> (1969) 22, 2635-2644. Ver también, Oxford et al. <i>Biochemical Journal</i> (1933), 27, 1473-1478; Clutterbuck et al. <i>Biochemical Journal</i> (1933), 27, 654-667; y Clutterbuck et al. <i>Biochemical Journal</i> (1932), 26, 1441-1458.
 47 (128794-94-5)	El compuesto 47, micofenolato mofetil (éster 2-(4-morfolinil)etílico del ácido (4E)-6-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-4-metil-4-hexenoico), el cual posee propiedades inmunosupresoras, se puede obtener por los métodos de US 4,753,935 de Nelson. Nelson

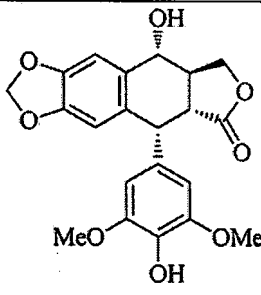
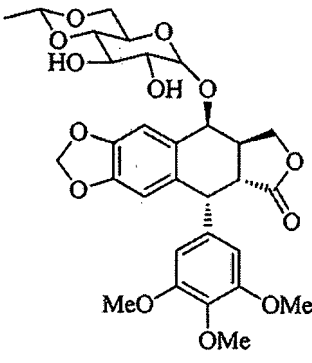
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	describe dos rutas sintéticas preferidas para la conversión de ácido micofenólico en el morfolinoetil éster, compuesto 47, como se proporciona en los Ejemplos 1-3, col. 9-11. La ruta involucra la conversión en un haluro ácido, seguida por la condensación con morfolinoetanol al producto final. Una segunda ruta involucra la conversión directamente en el producto final utilizando una reacción de cabodiimida.
 48 (518-28-5)	Compuesto 48, podofilotoxina. Sintetizado como se describe en: Gesler et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1962) 84, 1748; Kaneko et al. <i>Tetrahedron Lett.</i> (1987) 28, 517; Andrews et al., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1988) 110, 7854; Bush et al. <i>Chem. Commun.</i> (1993) 1200.
 49 (33419-42-0)	Compuesto 49, (-)-etopósido (ácido (5R,5aR,8aR,9S)-9-[(4,6-O-(1R)-etiliden-β-D-glucopiranosil)oxi]-5,8,8a,9-tetrahidro-5-(4-hidroxí-3,5-dimetoxifenil)furo[3',4',6,7]nafto[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-ona; 4'-desmetilepipodofiltoxin 9-[4,6-O-etiliden-β-D-glucopiranosido])), es un inhibidor de topoisomerasa I de ADN útil como un antineoplásico. Una ruta sintética se proporciona en CA 956939, Kuhn et al. La síntesis generalmente se describe en las

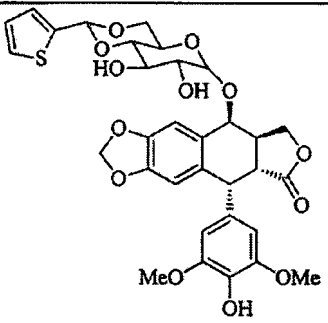
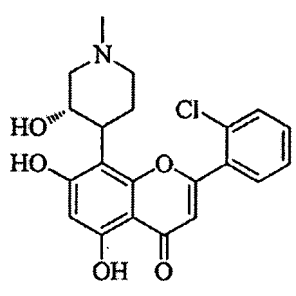
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	páginas 1-6, y específicamente en los ejemplos 1 y 2, páginas 8-16. Ver también, JP 58-219196; Arnold <i>et al.</i> <i>Lancet</i> (1981), 2(8252), 912-914; y US 3,524,844.
 50 (29767-20-2)	El compuesto 50, tenipósido, es un derivado semi-sintético de la pdofilotoxina. La síntesis del compuesto 50 se describe en ZA 6607585 y US 3,524,844.
 51 (146426-40-6)	El compuesto 51, alvocidib, se puede preparar, por ejemplo, por la ruta de Kim, WO 98/1334. Por ejemplo, por la ruta de Kim, por ejemplo, Ejemplos 1-2, la resolución de una mezcla de (±)-1-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-piperidinona se puede realizar con ácido dibenzoil-D-tartático en MeOH para producir la sal de tartrato la cual se puede disolver en una mezcla de diclorometano y NaOH acuoso 0.5 N. La fase orgánica se puede separar y elaborar para producir la (R)-piperidona. La R-piperidona se puede someter a reducción con hidruro de diisobutilaluminio, el intermediario 3-piperidinol resultante el cual puede ser C-acetilado y parcialmente desmetilado con anhídrido acético y BF ₃ -eterato en diclorometano para producir (3S-cis)-4-(3-

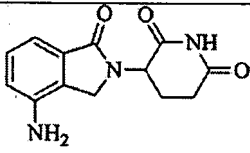
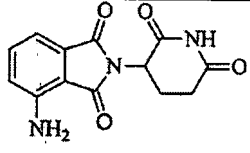
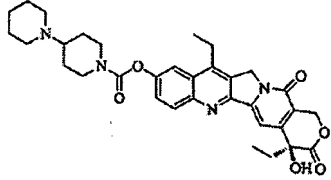
5

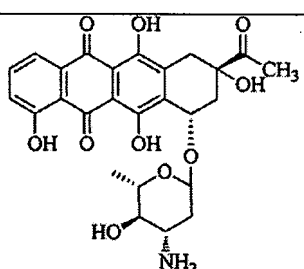
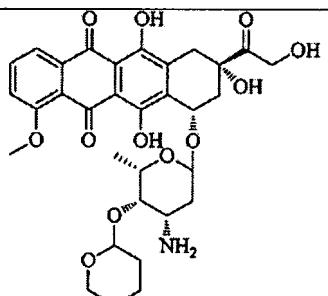
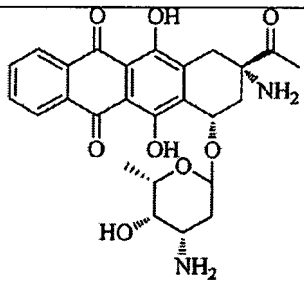
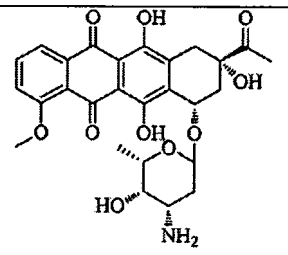
10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1-metil-3-piperidinol. El piperidinol se puede ciclocondensar con 2-clorobenzoato de metilo en la presencia de NaH en DMF para producir (3S-cis)-2-(2-clorofenil)-8-(3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil)-5,7-dimetoxi-4H-1-benzofuran-4-ona. La benzopirán-4-ona se puede someter a escisión de metoxi éter con BBr₃ en 1,2-dicloroetano para producir el compuesto 51, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-1-benzopirán-4-ona. Ver también WO 97/42949.
 52 (191732-72-6)	Compuesto 52, lenalidomida, es una sustancia farmacológica inmunomoduladora, la preparación de la cual se describe en US 5,635,517.
 53 (50-35-1)	El compuesto 53, talidomida, es un inhibidor selectivo de factor de necrosis de tumor α (TNF-α), el cual se utilizó anteriormente como sedante/hipnótico. GB 768821 describe un procedimiento para preparar talidomida.
 54 (97682-44-5)	El compuesto 54, irinotecan, es un inhibidor de topoisomerasa I de ADN y un derivado semisintético de camptotecina. El compuesto 54 se prepara de acuerdo con cualquiera de los siguientes procedimientos: JP 85 19790; US 4,604,463;

	Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5	 57 (50935-04-1)	<i>Actinomadura carminat</i> (Gauze et al. Antibiotiki (1973) 18, 675; Brazhnikova et al., J. Antibiot. (1974) 27, 254; y US 508076 (ver C.A. 86, 15215 (1977)).
10	 58 (72496-41-4)	El compuesto 58, pirarubicina, es un agente antineoplásico que está estructuralmente relacionado con doxorubicina. Ver Umezawa et al. J. Antibiot. (1979) 32, 1082; EP 14853; y US 4,303,785 (para la preparación de los diastereómeros (2''R) y (2''S)).
15	 59 (110267-81-7)	El compuesto 59, amrrubicina, es un antibiótico de antraciclina sintético; inhibe la topoisomerasa II de ADN. Los procedimientos para preparar el compuesto 59 se describen en: EP 107486; US 4,673,668; y Ishizumi et al. J. Org. Chem. (1987) 52, 4477.
20	 60 (20830-81-3)	El compuesto 60, daunorubicina, (8S,10S)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lyxo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, es un antibiótico de antraciclina con utilidad como un antineoplásico. La preparación se
25		

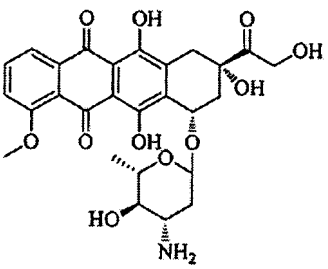
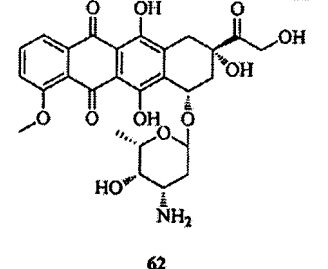
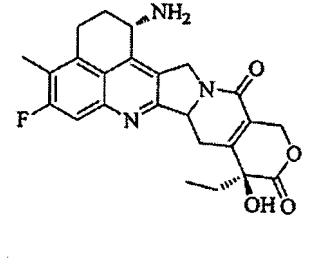
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	describe en GB985598 de Rhone-Poulenc, particularmente en las páginas 16 a 20. Ver también, GB 985598; Di Marco <i>et al.</i> <i>Nature</i> (1964) 201(4920), 706-707; Acton <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> (1974) 17, 659.
 61 (56420-45-2)	El compuesto 61, epirubicina, es un análogo de la doxorubicina antibiótica antraciclina que difiere solamente de la posición del grupo hidroxilo de C-4 de la porción de azúcar. Los procedimientos del compuesto 61 se describen en alguno de DE 2510866; US 4,058,519; Arcamone <i>et al.</i> <i>J. Med. Chem.</i> (1975) 18, 703; y Penco, <i>Process Biochem.</i> (1980) 15(5), 12 (1980). Los procedimientos de purificación se describen en BE 898506 y GB 2133005.
 62 (23214-92-8)	El compuesto 62, doxorubicina, es un antibiótico de antraciclina que interfiere con la función de la topoisomerasa II. El compuesto 62 se puede aislar de <i>Streptomyces peucetius varcaesius</i> (ver ZA 6802378; US 3,590,028; y Arcamone <i>et al.</i> <i>Biotechnol. Bioeng.</i> (1969) 11, 1101.
 63 (171335-80-1)	El compuesto 63, exatecan, (1S,9S)-1-amino-9-etil-5-fluoro-1,2,3,9,12,15-hexahidro-9-hidroxi-4-metil-10H,13H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10,13-diona, es un inhibidor de topoisomerasa I con utilidad como un fármaco anticáncer y es un análogo sintético de camptotecina, la preparación

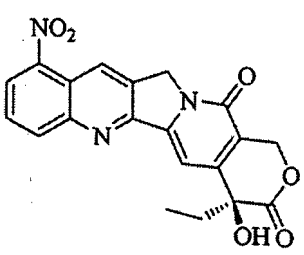
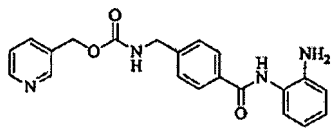
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
	del compuesto y sal de metansulfonato se proporciona en US 6,552,197, Kamihara et al. Los Ejemplos 1 y 2, y columnas 8-10 describen protocolos sintéticos. Ver también EP 495432; EP 737686; y US 6,552,197.
 64 (91421-42-0)	El compuesto 64, 9-Nitro-20(S)-camptotecina, oratecina, rubitecan, (4S)-4-etil-4-hidroxi-10-nitro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizo[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona; 9-nitrocampptotecina; 9 nitro-(20S)-campptotecina, es un inhibidor de topoisomerasa de ADN que tiene utilidad como un fármaco anticáncer, y es un profármaco de 9-aminocampptotecina. La preparación del compuesto 64 se describe en Sawada et al., <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1991) 39(12) 3183-3188. El compuesto equivalente de Sawada compuesto 5a se muestra en el Diagrama 1, página 3184 y la síntesis del mismo en la página 3185. Ver también, Wani et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1986) 29(11), 2358-2363.
 65 (209783-80-2)	El compuesto 65, entinostat, éster 3-piridinilmetílico del ácido N-[[4-[(2-aminofenil)amino]carbonil] fenil]metil]-carbámico, un inhibidor de histona desacetilasa con actividad anticáncer, se describe en US 6,320,078, Suzuki et al.; particularmente los Ejemplos 1, 4 y 5, columnas 13-15 y US 6,174,905.

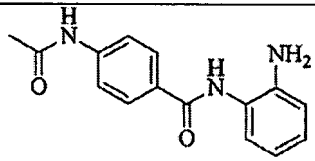
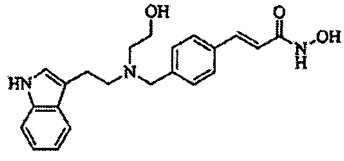
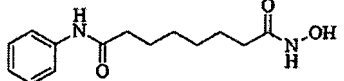
5

10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 66 (112522-64-2)	El compuesto 66, acetildinalina, 4-(acetilamino)-N-(2-aminofenil)benzamida, con utilidad como un agente anticáncer oral, se describe en US 5,137,918, Weiershausen <i>et al.</i>; específicamente el Ejemplo 1, col. 6. Ver también EP 0 242 851 A1.
 67 (404951-53-7)	El compuesto 67, dacinostat, (2E)-N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxietyl)[2-(1-H-indol-3-il)etyl]amino]metil]fenil]-2-propenamida, es un inhibidor de histona desacetilasa con utilidad como un agente anticáncer, y se describe en Remiszewski <i>et al.</i>, <i>J. Med. Chem.</i> (2003) 46, 4609-4624. El compuesto 9 de Remiszewski se describe en la Tabla 2, páginas 4614, y la preparación se describe en las páginas 4617-4618. Ver también, WO 2003/066885.
 68 (149647-78-9)	El compuesto 68, vorinostat, SAHA, suberoilanolida, ácido hidroxámico, N1-hidroxi-N8-fenil-octanodiamida, un inhibidor de histona desacetilasa con utilidad como un antineoplásico, se describe en WO 95/31977, Breslow <i>et al.</i> La síntesis de Beslow se describe en el Procedimiento general D, páginas 56-57. Ver también, US 5,369,108 y Stowell <i>et al.</i> <i>J. Med. Chem.</i> (1995) 38(8), 1411-1413.
	El compuesto 69, everolimus, 42-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina, con utilidad como un inmunosupresor, se describe en WO

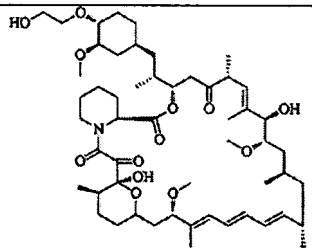
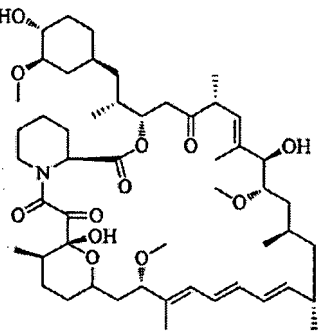
5

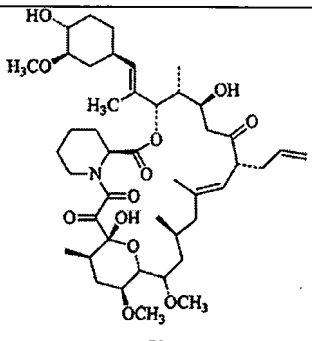
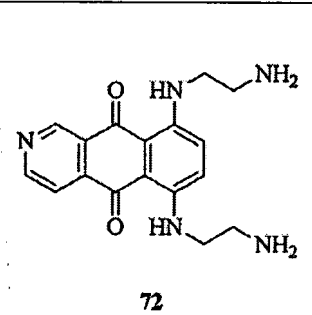
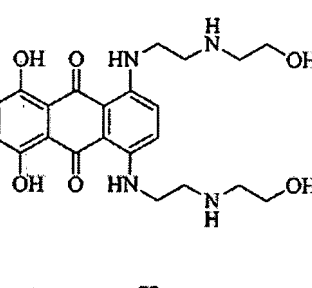
10

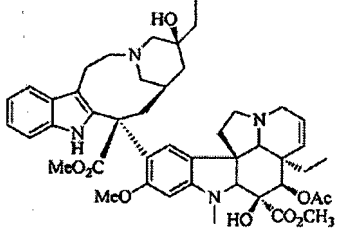
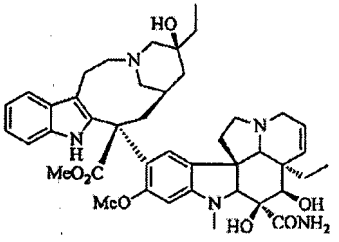
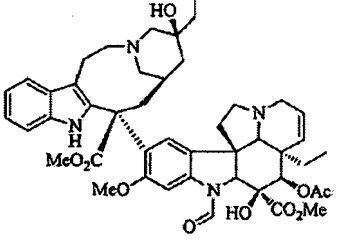
15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 69 (159351-69-6)	94/09010, Cottons and Sedrani. El ejemplo 8 de Cottons en las páginas 21 y 22 describe la síntesis del compuesto 69. Ver también, US 6,620,325 y Sorbera et al. <i>Drugs of the Future</i> (1999) 24(1), 22-29.
 70 (53123-88-9)	El compuesto 70, sirolimus/repamicina, es un antibiótico de macrólido de trieno con propiedades inmunomoduladoras aisladas de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> . La preparación y caracterización se describen en US 3,929,992, Sehgal et al, específicamente en las columnas 5 a 11. El fungicida de trieno rapamicina se prepara cultivando <i>Streptomyces hygroscopicus</i> en un medio acuoso. Por consiguiente, <i>S. hygroscopicus</i> NRRL 5491 se inocula en medio iniciador de harina de soya 4, glucosa 2, (NH ₄) ₂ SO ₄ 0.3, y CaCO ₃ 0.15% y después de una 2a etapa en el mismo medio, se transfiere a 160 l que contiene harina de soya 3, glucosa 2, (NH ₄) ₂ SO ₄ 0.1, KH ₂ PO ₄ 0.5%, y antiespumante. La incubación es a 25° con aireación y agitación. Después de 2 días, se agrega 1.5% glucosa cada día. La fermentación se detiene a 4-5 días, cuando el título es aproximadamente 60 mg/l. La rapamicina se purifica por extracción de solvente del micelio,

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5	adsorción en gel de sílice, y cristalización de éter. Ver también, Fretz et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1991) 113(4), 1409-1411 y US 3,929,992.
10	 71 (104987-11-3) El compuesto 71, tacrolimus, es un potente inmunosupresor y se puede aislar de <i>Streptomyces tsukubaensis</i> no. 9993 (ver EP 184162 y Kino et al., <i>J. Antibiot.</i> (1987) 40, 1249) o se puede sintetizar (Jones et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1989) 111, 1157).
15	 72 (144510-96-3) El compuesto 72, pixantrona, es un análogo de aza-antracenodiona el cual intercala ADN e inhibe la topoisomerasa II y es estructuralmente similar a mitoxantrona. El compuesto 72 se puede preparar con base en el procedimiento descrito en EP 503537 o en el procedimiento descrito en Krapcho et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1994) 37, 828.
20 25	 73 (65271-80-9) El compuesto 73, mitoxantrona, es una antracenodiona inmunosupresora y citostática que tiene actividad antitumor. El compuesto 73 se prepara por alguno de los procedimientos descritos en: Zee-Cheng et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1978) 21, 291; Murdock et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1979) 22, 1024; DE 2835661 y US 4,197,249.

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5 10  74 (865-21-4)	El compuesto 74, vinblastina, vincaleucoblastina, es un alcaloide antitumor aislado de bigaro, <i>Vinca rosea</i> Linn., <i>Apocynaceae</i>; inhibe el montaje de microtúbulos. La preparación se describe en US 3,097,137, Beer et al; ver Ejemplos 1-2, columnas 4-5. Identificación: Noble et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. (1958) 76, 882-894. Aislamiento y caracterización: Gorman et al., J. Am. Chem. Soc. (1959) 81, 4745 y 4754; US 3,097,137. Estructura: N. Neuss et al., J. Am. Chem. Soc. 86, 1440 (1964).
15  75 (53643-48-4)	El compuesto 75, vindesina, vincaleucoblastina, 3-(aminocarbonil)-O⁴-desacetil-3-des(metoxicarbonil) vincaleucoblastina; desacetilvinblastina amida, es un derivado sintético de vinblastina y tiene utilidad como un antineoplásico. La preparación del compuesto 130 se describe en US 4,203,898. La preparación se muestra, por ejemplo, en Cullinan Ejemplos Columna 16-18. Ver también Barnett et al. J. Med. Chem. (1978) 21(1), 88-96.
20 25  76 (57-22-7)	El compuesto 76, para (+) vincristina, este alcaloide antitumor se aísla de <i>Vinca rosea</i> Linn. (<i>Catharanthus roseus</i> G. Don), <i>Apocynaceae</i>: Svoboda, Lloydia (1961) 24, 173 con la estructura descrita en Neuss et al., J. Am. Chem. Soc. (1964) 86, 1440. Ver también, Neuss et al., J. Am. Chem. Soc. (1964) 86, 1440 y Moncrief et al. J. Am. Chem. Soc. (1965) 87, 4963.

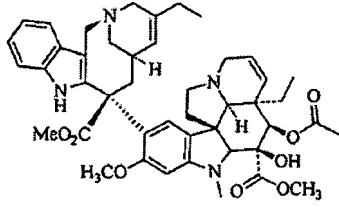
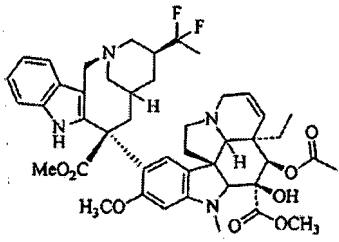
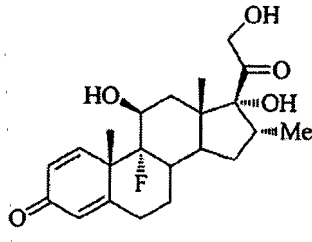
5

10

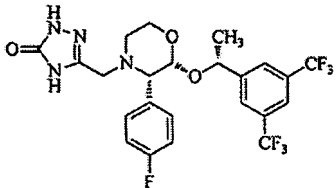
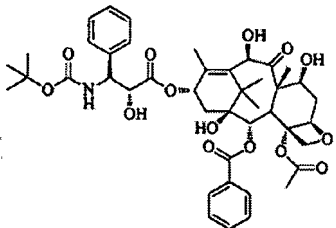
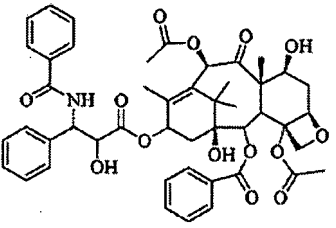
15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 77	El compuesto 77, Nor-5'-anhydrovinblastina, vinorrelbina, éster metílico del ácido (2β, 3β, 4β, 5α, 12R, 19α)-4-(acetiloxi)-6,7-dideshidro-15-[(2R, 6R, 8S)-4-etil-1,3,6,7,8,9-hexahidro-8-(metoxicarbonil)-2,6-metano-2H-azecino[4,3-b]indol-8-il]-3-hidroxi-16-metoxi-1-metilaspidospermidina-3-carboxílico; 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina, tiene utilidad como un antineoplásico. La preparación se describe en US 4,307,100.
 78 (162652-95-1)	El compuesto 78, vinflunina, es un Vinca alcaloide semisintético con actividad antiangiogénica y desestabilizante de microtúbulos. El compuesto 78 se puede preparar por alguno de FR 2707988; US 5,620,985; y Fahy et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1997) 119, 8576.
 79 (378-44-9)	El compuesto 79, betametasona, agente anti-inflamatorio e inmunosupresor, el cual se puede preparar de acuerdo con algunos de los siguientes procedimientos: Taub et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1958) 80, 4435; Oliveto et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1958) 80 6688; Taub et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1960) 82, 4012; US 3,053,865; y US 3,104,246

5

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 80	El compuesto 80, aprepitant, tiene actividad selectiva de antagonista de receptor de neuroquinina-1 (NK-1) y es útil como un anti-emético. Se prepara de acuerdo con los procedimientos encontrados en WO 95/16679; US 5,719,147; Hale et al., <i>J. Med. Chem.</i> (1998) 41, 4607; y Brands et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (2003) 125, 2129.
 81 (114977-28-5)	El compuesto 81, docetaxel, es un derivado semisintético de paclitaxel preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetilbaccatina III, extraída de las agujas del árbol de tejo Europeo, <i>Taxus baccata</i> L., <i>Taxaceae</i>. El compuesto 81 es un agente antimitótico que promueve el montaje de microtúbulos e inhibe su despolimerización a la tubulina libre. El compuesto 81 se prepara de acuerdo con alguno de los siguientes: EP 253738; US 4814470; y <i>Tetrahedron</i> (1989) 45, 4177.
 82 (33069-62-4)	El compuesto 82, paclitaxel, un agente antiproliferativo útil para tratar cáncer de mama, el cual primer se aisló, como la forma 1, de la corteza del árbol de tejo del Pacífico, <i>Taxus brevifolia</i>, <i>Taxaceae</i>; promueve el montaje de microtúbulos e inhibe el proceso de desmontaje de tubulina. El aislamiento y estructura del compuesto 82 se describe en Wani et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1971) 93, 2325. El compuesto 82 también se puede preparar de acuerdo con Holton et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1994) 116, 1597, 1599 o Nicolaou et al. <i>Nature</i> (1994) 367, 630.

15

20

25

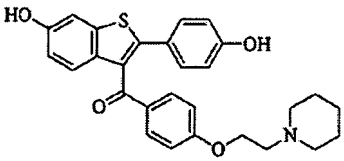
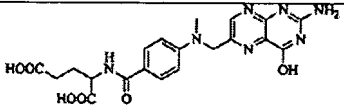
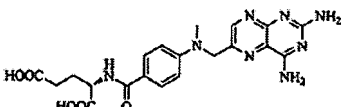
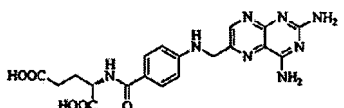
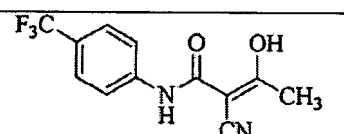
5

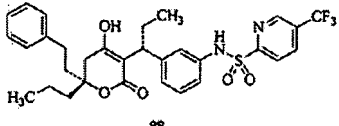
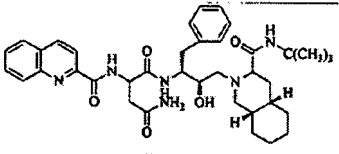
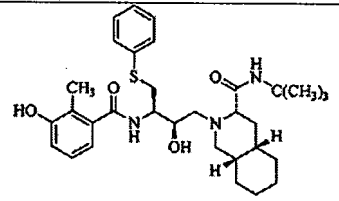
10

15

20

25

Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
 83 (84449-90-1)	El compuesto 83, raloxifeno, es un modulador de receptor de estrógeno selectivo no esteroideo (SERM), el cual se prepara por alguno de los procedimientos descritos en: EP 62503; US 4418068; y Jones et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1984) 27, 1057.
 84 (2410-93-7)	El compuesto 84, metopterina, la preparación del cual se describe en Cosulich et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1948) 70, 1922 y US 2,563,707.
 85 (59-05-2)	El compuesto 85, metotrexato, es un antagonista de ácido fólico, el cual es útil en el tratamiento de cáncer. Se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en: Seeger et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1949) 71, 1753; y US 2,512,572.
 86 (54-62-6)	El compuesto 86, aminopterina, es un fármaco antineoplásico con propiedades inmunosupresoras utilizadas en quimioterapia. Se prepara a partir de 2,4,5,6-tetraminopirimidin sulfato, 2,3-dibromopropionaldehído y ácido p-aminobenzoilglutámico: Seeger et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 69, 2567 (1947); a partir de 6-(bromometil)-2,4-diaminopteridina HBr: Piper, Montgomery, <i>J. Heterocycl. Chem.</i> (1974) 11, 279.
 87 (163451-81-8)	El compuesto 87, teriflumida, es un fármaco antirreumático modificador de enfermedad que se prepara como se describe en WO 91/17748 y US 5,494,911.

	Activo (CAS RN)	Actividad Biológica y/o Métodos Sintéticos
5	 88 (174484-41-4)	El compuesto 88, tipranavir, es un inhibidor de proteasa de VIH no peptídico que se prepara de acuerdo con: WO 95/30670; US 5,852,195; Turner et al. <i>J. Med. Chem.</i> (1998) 41, 3467; y Fors et al. <i>J. Org. Chem.</i> (1998) 63, 7348.
10	 89 (127779-20-8)	El compuesto 89, saquinavir, es un inhibidor de proteasa de VIH selectivo que se prepara de acuerdo con alguno de los siguientes: EP 432695; US 5,196,438; y Parkes et al., <i>J. Org. Chem.</i> (1994) 59, 3656.
15	 90 (159989-64-7)	El compuesto 90, nelfinavir, es un inhibidor de proteasa de VIH que se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 95/09843 y US 5,484,926.

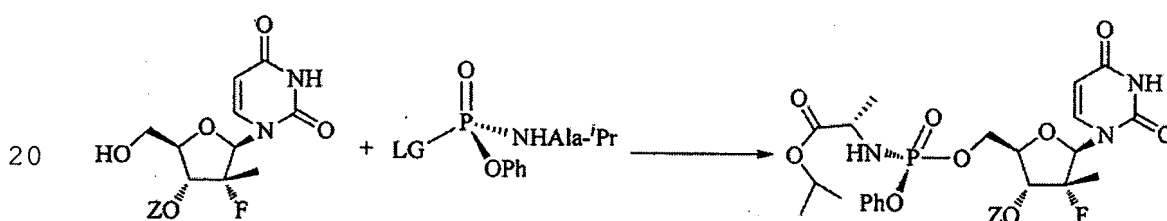
No siendo limitados por vía de ejemplo, los siguientes ejemplos sirven para facilitar un mejor entendimiento de la invención reivindicada.

P.D. Howes et al. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2003, Vol. 22, Nos. 5-8, pp. 687-689 ("Howes") describe 2'- y 5'-fosforamidatos obtenidos por una reacción con cloruro de t-butilmagnesio. Aquí, Howes describe que cuando un nucleósido de 3'-desoxi-citidina se hace reaccionar

con éster metílico del ácido (S)-2-[cloro-fenoxi-fosforilamino]propiónico en la presencia de 1.2 equivalentes de cloruro de t-butilmagnesio, ocurrió fosforilación selectiva en la posición 2', pero que con un equivalente
5 adicional de cloruro de t-butilmagnesio ocurrió la fosforilación selectiva en la posición 5'. Esta descripción se debe contrastar con aquella la cual se describe en el esquema de reacción 1 de Howes.

Por lo general, un compuesto de fórmula I,
10 derivado, por ejemplo, de cualquiera de los activos descritos en la presente, se puede obtener en la reacción con un compuesto de fórmula II. Los siguientes ejemplos, no pretenden limitar el alcance de la materia descrita y reivindicada, sino sólo sirven para ilustrar mejor las
15 modalidades descritas en la presente.

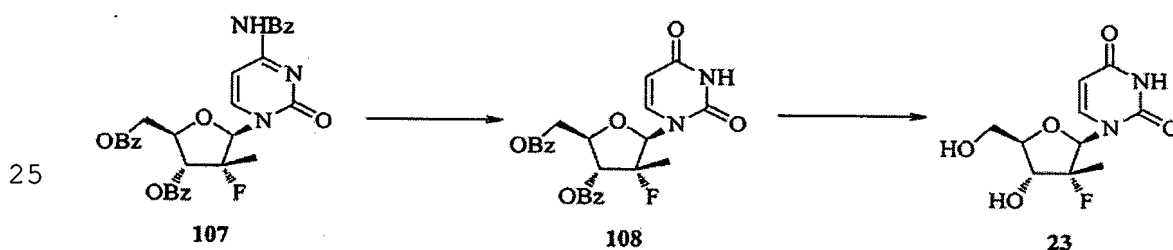
Preparación de un Nucleótido de Fosforamidato.



Para preparar el nucleósido de uridina mostrado anteriormente (Z = H, pero por propósitos ilustrativos, Z también puede ser un grupo bloqueador (cotéjese compuestos
25 91-94)), uno podría tomar ventaja de un intermediario de

citidina tribenzoilada avanzado (107) en la síntesis de ciertos análogos 3',5'-diacilados (108) de 23 (ver a continuación) ya producido eficientemente en una escala de planta piloto (ver 2006 WO/031725 o US 2006/0122146, ambas se
5 incorporan para referencia en su totalidad). Se encontró que el siguiente método es escalable y rentable.

La 3',5'-O-dibenozil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-N⁴-benzoilcitidina (107) se obtiene mediante un método descrito en WO 2006/031725 (US 2006/0122146) y WO 2008/045419
10 (US 2008/0139802) el tema de las cuales se incorpora para referencia en su totalidad. 107 se trató con 70% ácido acético acuoso para formar la 3',5'-O-dibenozil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-uridina (108). Los ésteres de benzoilo pueden ser hidrolizados por un número de métodos también, por
15 ejemplo, alcóxidos en solvente alcohólico, tales como metóxido de sodio en metanol, carbonato de potasio en metanol, o análogos de etanol, alquilaminas tales como metilamina en metanol, butilamina etc.. se eligió amoníaco metanólico para el trabajo de escala grande. El producto de
20 uridina (23) puede ser purificado por cristalización para proporcionar un rendimiento de 70% de citidina tribenzoilada (107).



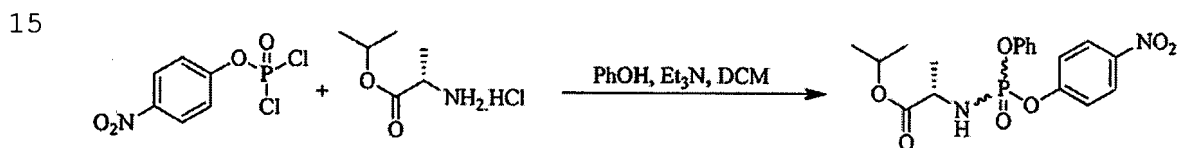
Ejemplo 1. Preparación de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (23)

En un matraz de 10 L, se agregó 3',5'-O-dibenzoil-
5 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-N4-benzoilcitidina 107 (500 g, 0.874 mol) y 70% ácido acético acuoso (7.5 L). La solución se calentó a reflujo (110°C) por 20 h. La TLC indicó una reacción completa (Rf 0.6 en 5% metanol en diclorometano (DCM)). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se
10 diluyó con agua (2 L). Después de la agitación durante 2 h, el precipitado resultante se recolectó por filtración y el sólido se enjuagó con agua (5 L) y se secó en la atmósfera a temperatura ambiente durante 12 h para proporcionar 360 g (88%). Este intermedio dibenzoiluridina, 108, se utilizó
15 directamente en la siguiente etapa agregándolo todo en amoniaco metanólico recién preparado (5.4 L, casi 25%) a 0°C. Esta temperatura se mantuvo durante 3 horas y luego se dejó calentar a 15°C durante 24 h. La TLC indicó una reacción completa (Rf 0.4 en 10% metanol en DCM). La mezcla de
20 reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo (216 g). El producto crudo se agitó con acetato de etilo (325 mL) durante 3 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con acetato
25 de etilo (216 mL). El sólido se secó bajo vacío a temperatura

se concentró. El residuo se sometió a cromatografía utilizando 0-4% gradiente de metanol/diclorometano para producir 110 como sólido espumoso (29 mg, rendimiento de 44.5%).

5 Datos de 110: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, C6-H), 7.30 (m, 2H, o-aromático), 7.26-7.18 (m, 3H, m,p-aromático), 6.18 (br d, 1H, Cl'-H), 5.70 (d, 1H, C5-H), 5.02 (sept, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 4.53 (m, 2H, C-5'-H₂), 4.11 (d, 1H, C3'-H), 3.97 (m, 3H, C3'-OH, C4'-H, ala-CH-CH₃), 3.77 (br
10 s, 1H, ala-NH), 1.39 (d, 3H, C2'-CH₃), 1.37 (d, 3H, ala-CH₃), 1.24 (d, 6H, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$).

Ejemplo 3. Preparación de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico

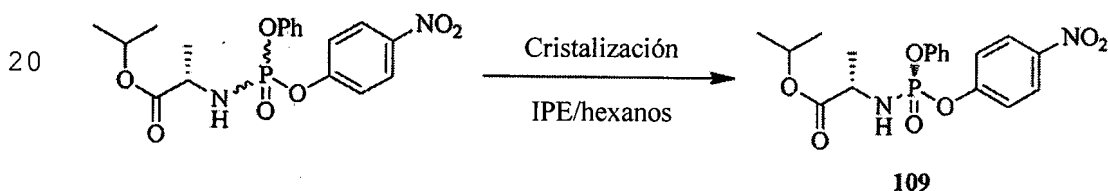


A una solución agitada de fosforodicloridato de 4-nitrofenilo (12.8 g, 50 mmol) en diclorometano (100 mL) se
20 agregó una solución de fenol y trietilamina (7.7 mL, 55 mmol) en diclorometano (100 mL) a -78°C durante un período de 20 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y luego se transfirió a otro matraz de fondo redondo que contiene clorhidrato de éster isopropílico de L-alanina (8.38
25 g, 50 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0°C . A la mezcla se

agregó un segundo lote de trietilamina (14.6 mL, 105 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se evaporó el solvente. El residuo se trituró con acetato de etilo (150 mL) y se filtró el sólido blanco. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir aceite amarillo pálido. El compuesto crudo se sometió a cromatografía utilizando 0-20% gradiente de acetato de etilo/hexanos para producir el producto (17 g, rendimiento de 83%) como una mezcla de diastereómeros en una relación de aproximadamente 1:1. ^{13}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -2.05, -2.10; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 6.2 y 3.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 407 ($\text{M}-1$) $^+$.

15

Cristalización de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico (109):



El éster isopropílico del ácido (S)-2-[(4-Nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]-propiónico (3.4 g) se disolvió en IPE (6 mL). A la solución anterior se agregaron hexanos (1

25

mL) mientras se agitó con la mano hasta que la solución fue turbia. Luego se agregaron pocas gotas de IPE a la mezcla para obtener una solución clara. La mezcla se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 20 h. Un sólido
5 cristalino blanco y fino obtenido se filtró, se lavó con mezcla 1:1 de IPE/hexanos y se secó para producir el sólido esponjoso blanco (820 mg, rendimiento de 24%) mp 52 (encogimientos) 62-66 (fusiones). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -2.05; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H),
10 7.41-7.33 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 6.2 y 3.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 407 ($\text{M}-1$) $^+$. La estereoquímica de 109 se ha confirmado por cristalografía de rayos X de cristal único, como es evidenciado por la
15 representación de ORTEP presentada a continuación (donde $\text{P}=\text{O}$ proyectos lejos del observador).

Cristalografía de Rayos X de 109

109, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{PO}_7$, se cristaliza en el grupo de
20 espacio monoclinico $\text{P}2_1$ (ausencias sistemáticas $0k0$: $k=\text{impar}$) con a = 5.3312(4) Å, b = 15.3388(8) Å, c = 23.7807(13) Å, β =92.891(3)°, V =1942.2(2) Å 3 , Z =4, y d_{calc} =1.397 g/cm 3 . Se recogieron datos de intensidad de rayos X en un detector de área Bruker APEXII CCD que emplea radiación de Mo-K α
25 monocromado con grafito (λ = 0.71073 Å) a una temperatura de

100(1)K. La indexación preliminar se realizó de una serie de treinta y seis marcos de rotación 0.5° con exposiciones de 30 segundos. Se recolectaron un total de 3608 marcos con un cristal a distancia de detector de 70.00 mm, anchuras de
 5 rotación de 0.5° y exposiciones de 20 segundos:

Tipo de barrido	θ	ω	φ	χ	marcos
φ	-35.50	279.40	27.32	48.96	725
φ	24.50	22.31	35.56	69.08	692
φ	-13.00	321.68	247.79	69.08	95
φ	34.50	204.08	28.21	-92.80	293
10 φ	-30.50	310.60	214.10	54.21	361
φ	32.00	304.67	24.47	50.72	722
φ	-35.50	122.14	316.59	-78.84	720

Los marcos de rotación se integraron utilizando SAINT (Bruker (2009) SAINT. Bruker AXS Inc., Madison,
 15 Wisconsin, USA.) que produjo un listado de valores F^2 y $\sigma(F^2)$ que luego se pasaron al paquete de programa SHELXTL (Bruker (2009) SHELXTL. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA) para procesamiento adicional y solución de estructura en una computadora Dell Pentium 4. Un total de 6909 reflexiones se
 20 midieron sobre los rangos de $1.58 \leq \theta \leq 25.09^\circ$, $-6 \leq h \leq 6$, $-18 \leq k \leq 18$, $-28 \leq l \leq 28$ produciendo 6909 reflexiones únicas ($R_{int} = 0.0581$). Los datos de intensidad fueron corregidos para Lorentz y efectos de polarización y para absorción utilizando SADABS (Sheldrick, G.M. (2007) SADABS. University
 25 of Gottingen, Alemania) (mínima y máxima transmisión 0.6093,

0.7452).

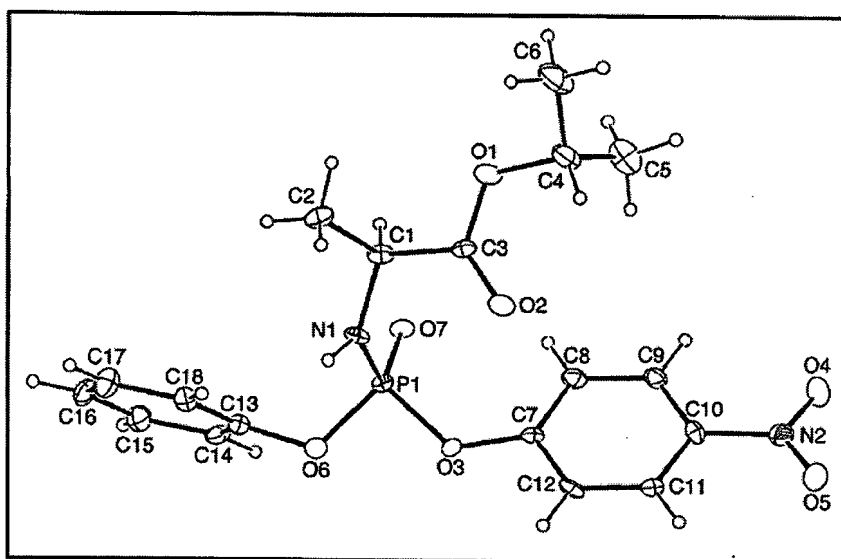
La estructura se resolvió por métodos directos (SHELXS-97 (Sheldrick, G.M. (2008) Acta Cryst. A64, 112-122.)). El refinamiento fue por mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 utilizando SHELXL-97 (Sheldrick, G.M. (2008) Acta Cryst. A64, 112-122.). Todas las reflexiones fueron utilizadas durante el refinamiento. El esquema de ponderación utilizado fue $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0000P)^2 + 14.0738P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los átomos no de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno se refinaron utilizando un modelo de conducción. El refinamiento convergió a $R1 = 0.0847$ y $wR2 = 0.1899$ para 6173 reflexiones observadas para las cuales $F > 4\sigma(F)$ y $R1 = 0.0963$ y $wR2 = 0.1963$ y $GOF = 1.119$ para todas las 6909 reflexiones no cero únicas y 512 variables ($R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$; $wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$; $GOF = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (n-p)]^{1/2}$; donde n = el número de reflexiones y p = el número de parámetros refinados). El Δ/σ máximo en el ciclo final de mínimos cuadrados fue 0.000 y los dos picos más prominentes en la Fourier de diferencia final fueron +0.402 y -0.559 e/Å³.

La tabla 1 lista la información de células, parámetros de colección de datos, y datos de refinamiento. Los parámetros posicionales finales se dan en las Tablas 2 y 3. Las Figuras 1A y 1B son representaciones de ORTEP ("ORTEP-II: A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal

Structure Illustrations". C.K. Johnson (1976) ORNL-5138.) de las dos moléculas en la unidad asimétrica con 30% de probabilidad de elipsoides térmicos visualizados.

5

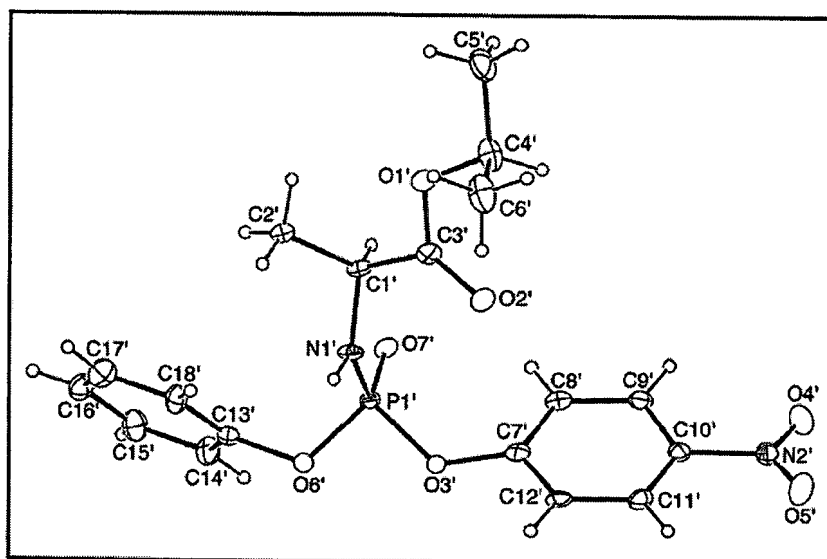
10



15

Figura 1A. Dibujo ORTEP de la molécula no. 1 de 109 de la unidad asimétrica con 30% de probabilidad de elipsoides térmicos.

20



25

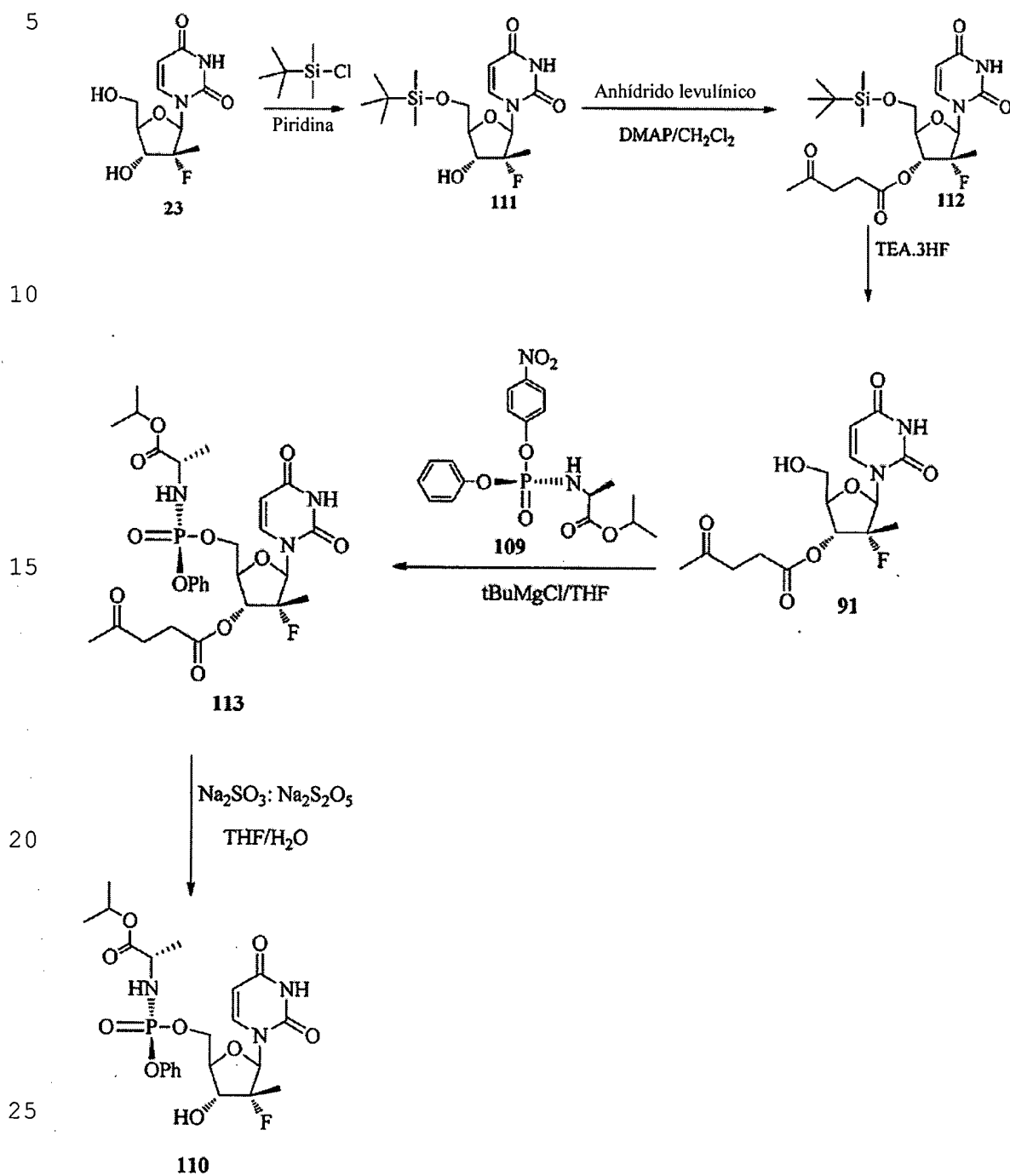
Figura 1B. Dibujo ORTEP de la molécula no. 2 de 109

de la unidad asimétrica con 30% de probabilidad de elipsoides térmicos.

Tabla 1. Resumen de la Determinación de la Estructura de 109

	Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ PO ₇
5	Peso de la fórmula	408.34
	Temperatura	100(1) K
	Longitud de onda	0.71073 Å
	Sistema cristalino	Monoclínico
	Grupo espacial	P2 ₁
	Constantes celulares:	
	a	5.3312(4) Å
10	b	15.3388(8) Å
	c	23.7807(13) Å
	β	92.891(3) °
	Volumen	1942.2(2) Å ³
	Z	4
	Densidad (calculada)	1.397 Mg/m ³
	Coefficiente de absorción	0.185 mm ⁻¹
15	F(000)	856
	Tamaño del cristal	0.40 x 0.10 x 0.08 mm ³
	Rango theta para colección de datos	1.58 a 25.09°
	Rangos de índice	-6 ≤ h ≤ 6, -18 ≤ k ≤ 18, -28 ≤ l ≤ 28
	Reflexiones colectadas	6909
	Reflexiones independientes	6909 [R(int) = 0.0581]
	Totalidad a theta = 25.09°	99.6%
20	Corrección de absorción	Semi-empírica de equivalentes
	Máx. y mín. transmisión	0.7452 y 0.6093
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
	Datos / restricciones / parámetros	6909 / 1 / 512
	Bondad de ajuste en F ²	1.119
	Índices R finales [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0847, wR2 = 0.1899
25	Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0963, wR2 = 0.1963
	Parámetro de estructura absoluto	0.1(2)
	Agujero y pico diferente más grande	0.402 y -0.559 e.Å ⁻³

Ejemplo 4. Preparación de 110 con 91 como un Intermediario Sintético.



a) **Síntesis de 5'-O-terc-Butildimetilsilil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (111):**

5 A una solución agitada de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C metiluridina (23, 81.1 g, 312 mmol) en piridina seca (750 mL) se agregó por goteo una solución de TBDMSCl (103.19 g, 685.6 mmol) en piridina seca (500 mL) durante un período de 45 min a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a
10 temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó metanol (85 mL) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 10 min y luego los solventes se destilaron bajo presión reducida. Se agregó agua caliente (45°C) (1 L) a la masa de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL), se lavó
15 con agua (1 x 500 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se destiló y el residuo obtenido se co-evaporó con tolueno (2 x 500 mL) para producir el crudo 111 como una espuma blanca. Rendimiento = 116.9 g (cuantitativo).

20 ¹H NMR: CDCl₃ (300 MHz): δ 0.1 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.22 (d, 3H, J = 21 Hz), 2.50 (s, 2H), 3.75-4.05 (m, 4H), 5.54 (d, 1H, J = 9 Hz), 5.73 (s, 1H), 6.0 (d, 1H, J = 18 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.57 (br, s, 1H), 11.1 (s, 1H).

b) **Síntesis de 5'-O-(terc-Butildimetilsilil)-3'-O-levulinil-2'-desoxi-2'-fluoro'-C-metil-uridina**
(112):

A una solución agitada del nucleósido 111 (116.9 g, 312.1 mmol) en DCM (1 L) se agregó DMAP (30.5 g, 249.7 mmol) y ésta se dejó agitar a RT durante 20 minutos. Una solución de anhídrido levulínico (133.6 g, 642.3 mmol) en DCM (200 mL) se agregó a la mezcla y se dejó agitar durante 24 h. La TLC de la mezcla indicó la terminación de la reacción. Se agregó agua fría (500 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 250 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para producir el aceite amarillo. Rendimiento crudo: 197.6 g (135%). El material se utilizó como está para la siguiente etapa.

Datos de 112: ^1H NMR: CDCl_3 (300 MHz) δ 0.11 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.34 (d, 3H, $J = 21$ Hz), 2.22 (s, 3H), 2.6-2.89 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 4.01 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.23 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5.33 (dd, 1H, $J = 15$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=12$ Hz), 8.72 (br, s, 1H).

c) **síntesis de 3'-O-levulinil-2'-desoxi-2'-fluoro 2'-**

C-metil-uridina (91):

Se disolvió 112 crudo (197.6 g, 312.1 mmol asumido) en DCM (1 L) al cual se agregó TEA.3HF (50.3 g, 312.1 mmol) y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La
5 TLC de la mezcla indicó aproximadamente 50% la terminación de la reacción. Se agregó otro equivalente de TEA.3HF (50.3 g, 312.1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 6h. La TLC indicó en este punto aproximadamente 10% del material de partida sin reaccionar. Se agregaron otros 0.25
10 equivalentes de TEA.3HF (12.5 g, 78.0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para producir aceite amarillo. El crudo de todos los lotes se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-2% MeOH en DCM)
15 para producir 124.1 g de 3'-levulinato como un sólido de de espuma blanca (90% de rendimiento purificado durante tres etapas de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina).

Datos de 91: ^1H NMR: CDCl_3 (400 MHz) δ 1.55 (d, 3H, CH_3 , $J = 20$ Hz), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.8-3.03 (m, 5H, CH_2CH_3), 3.91-
20 3.96 (dd, 1H, CH''), 4.2-4.25 (m, 1H, CH'), 4.34 (dd, 1H, CH, $J = 8$ Hz), 5.25 (dd, 1H, $J = 16$ Hz), 5.93 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 9.18 (s, 1H).

d) **Síntesis estereoselectiva del éster (S)-**
25 **isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2,4-**

dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-(R)-fluoro-3-(4-oxopentanoil)-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (113):
(Sinónimo: 4-oxopentanoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-2-(((R)-((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)oxi)metil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo):

e)

10 A una solución del nucleósido (91, 1.00 mmol, 358 mg) en 5 ml de THF anhidro que se enfrió a 0°C se agregó tBuMgCl (1.7 M en THF, 2 eq.) y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante media hora. A esta mezcla se agregó el reactivo (casi 97% de pureza quiral)

15 éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico (109) (408 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) en un lote y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, hubo ~30% material de partida dejado. La mezcla de reacción se apagó con 10 ml de solución saturada de

20 NH₄Cl, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad para producir una espuma amarilla pálida (500 mg). Esto se purificó por cromatografía de gel de sílice utilizando 2-5%

25 metanol en cloruro de metileno para producir el producto como

una espuma blanca (275 mg) de aproximadamente 97% de pureza quiral P y material de partida sin reaccionar (162 mg). Basado en el material de partida consumido, el rendimiento fue de 76%.

5 Datos de 113: ^{31}P NMR (162 MHz): 3.7 ppm; ^1H NMR (400 MHz): δ 1.22 (dd, 6H, $J = 6.4$ Hz), 1.37 (s, 3 H), 1.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.63-2.9 (m, 4H), 4.0 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.2-4.33 (m, 1H), 4.57 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.96-5.00 (sept, 1H), 5.2 (dd, 1H, $J = 9$ Hz), 5.42 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.19 (d, 1H, $J =$
10 18 Hz), 7.15-7.35 (m, 5 H), 7.5 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 8.2 (br, s, 1H).

e) **Síntesis de éster (S)-isopropílico del ácido (S)-2-
[[(1R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-
15 1-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-
furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]propiónico**

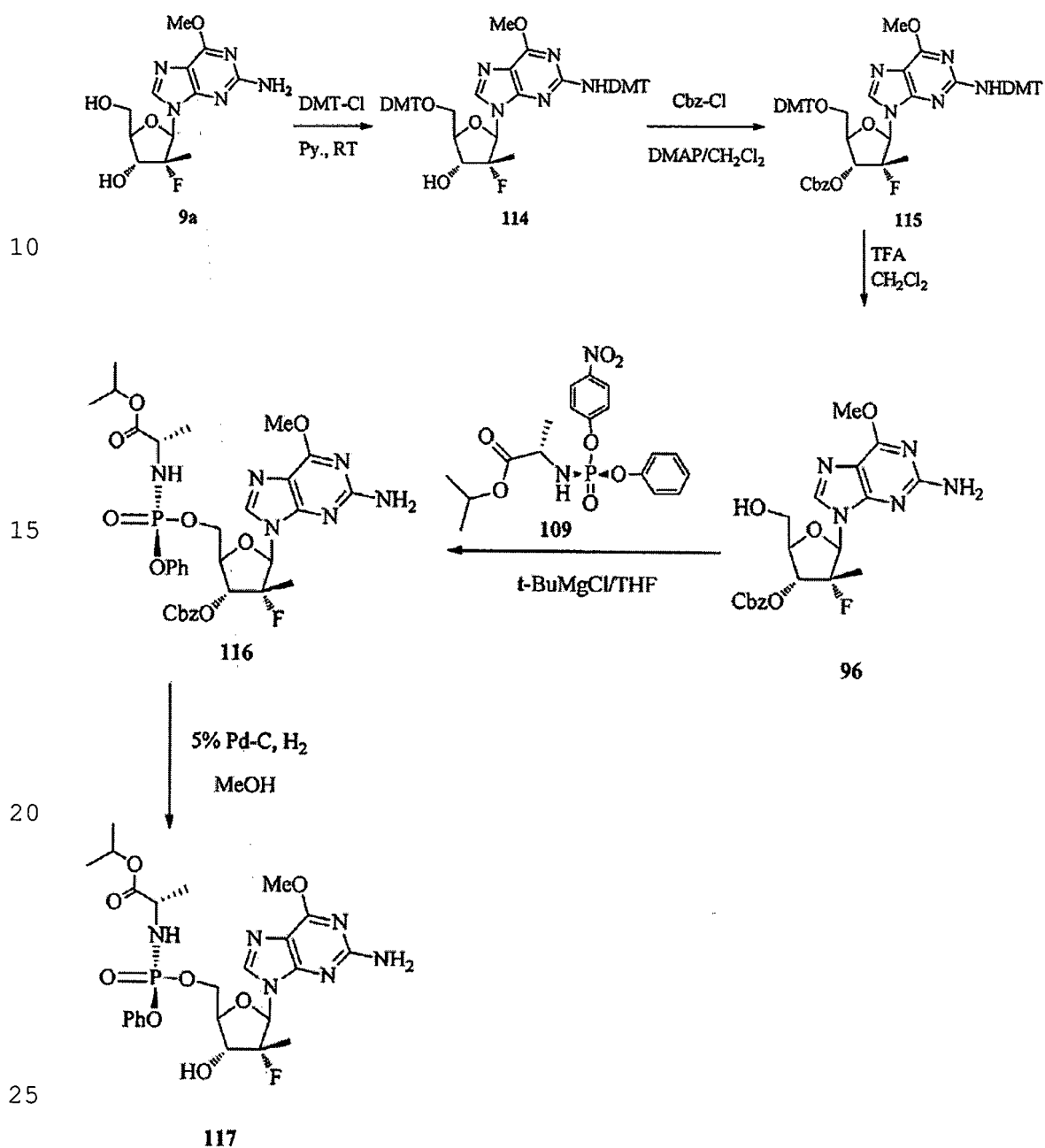
Se preparó una solución de sulfito de sodio agregando $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.51 g) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0.57 g) en agua (25 mL). A una solución del levulinato (113, 250 mg, 0.40 mmol) en THF
20 anhidro (2.5 mL) se agregó a 1.0 ml de la solución de sulfito de sodio. Esto se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL), se secó y se evaporó para producir cuantitativamente un producto sólido
25 blanco con aproximadamente 97% de pureza quiral P que igualó

160

las propiedades físicas y espectrales del 110 producido directamente del nucleósido desprotegido.

Ejemplo 5. Preparación de 117 con 96 como un Intermediario

5 Sintético



a) Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)
5 (fenil)metoxi)metil)-5-(2-((bis(4-metoxifenil)
(fenil)metil)amino)-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-
fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (114):

A una solución de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-
metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-
10 metiltetrahidrofuran-3-ol (9a, 4 g, 12.8 mmol) en piridina
anhidra (100 mL) enfriada a 0°C se agregó DMT-Cl en porciones
bajo nitrógeno. La solución marrón se agitó a temperatura
ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión
reducida para remover la mayoría del solvente y se agregó
15 NaHCO₃ saturado (20 mL). La mezcla se diluyó con agua (150
mL) y EtOAc (120 mL). La capa orgánica se separó y se lavó
con agua (5 x 120 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄.
Después de la remoción del solvente, el residuo se purificó
mediante cromatografía en columna (20% EA en hexanos a 80% EA
20 en hexanos) para proporcionar 11.6 g de producto, 114, como
un sólido de espuma blanca (rendimiento cuantitativo).
Datos de 114: ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.39-7.37 (m,
3H), 7.26-7.14 (m, 17H), 6.84-6.80 (m, 8H), 5.58 (s, 1H),
4.04 (br, 1H), 3.71-3.70 (m, 14H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (br, 2
25 H), 3.20 (d, 1H), 0.88 (br, 3H).

b) Síntesis de ((2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-(2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)amino)-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo)carbonato de bencilo (115):

A una solución de nucleósido 114 (2.52 g, 2.75 mmol) en DCM anhidro (8 mL) se agregó DMAP (1.01 g, 8.2 mmol) y la solución se enfrió a 0°C en un baño de agua con hielo. Se agregó Cbz-Cl (0.77 g, 4.2 mmol) a través de una jeringa a la mezcla y resultó en una mezcla de reacción turbia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se agregó NaHCO₃ saturado (10 mL). La mezcla se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a una espuma blanca sólida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (10~60% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2.74 g de producto, 115, como un sólido de espuma blanca (rendimiento, 95%).

Datos de 115: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.41-7.16 (m, 24H), 6.79-6.75 (m, 8H), 6.28 (s, 1H), 5.65 (br, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.79-3.71 (m, 15H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 0.93 (br, 3H).

c) Síntesis de carbonato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-
5 6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-
4-metiltetrahidrofuran-3-il bencilo (96):

1% en volumen de solución de TFA en DCM (50 mL) se
agregó a un matraz cargado con 115 (2.69 g, 2.56 mmol). La
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se
10 completó. Se agregó NaHCO₃ (20 mL) y la mezcla se dividió en
agua y DCM. La capa orgánica se concentró y el residuo sólido
se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0~5%
2-PrOH en DCM) para proporcionar 1.01 g de producto, 96, como
un sólido de espuma blanca (rendimiento de 88%).

15 Datos de 96: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.39-7.33 (m,
5H), 6.02 (d, 1H, J = 19.2 Hz), 5.77 (dd, 1H, J = 20.8, 8.8
Hz), 5.32-5.30 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.34 (d,
1H, J = 8.8 Hz), 4.15 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85-3.79 (m,
1H), 1.21 (d, 3H, J = 22.8 Hz).

20

d) Síntesis de 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-
metoxi-9H-purin-9-il)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-
4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)
(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de S_p-(2S)-
25 isopropilo (116):

A una solución del nucleósido 96 (150 mg, 0.34 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro se agregó una solución de t-BuMgCl en THF (1.0 M, 0.41 mL) a 0°C. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego una solución
 5 de reactivo de fosforamidato (casi 95% de pureza quirál) éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(4-nitrofenoxi)fenoxifosforilamino]propiónico (109) (162 mg, 0.4 mmol) en 1.5 mL de THF se agregó a la mezcla a través de una jeringa mediante goteo. La mezcla se agitó a temperatura
 10 ambiente durante 20 h y permaneció casi 29% del material de partida. La reacción se apagó agregando NH₄Cl sat. (4 mL) y se agregaron 20 mL de EtOAc. Después de la separación, la capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la remoción del solvente, el
 15 residuo aceitoso se verificó por ¹H-NMR y ³¹P-NMR. La relación de los dos isómeros fue casi 12.5:1. El isómero principal, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.73 (s, 1H); ³¹P-NMR (CDCl₃): δ 4.02.

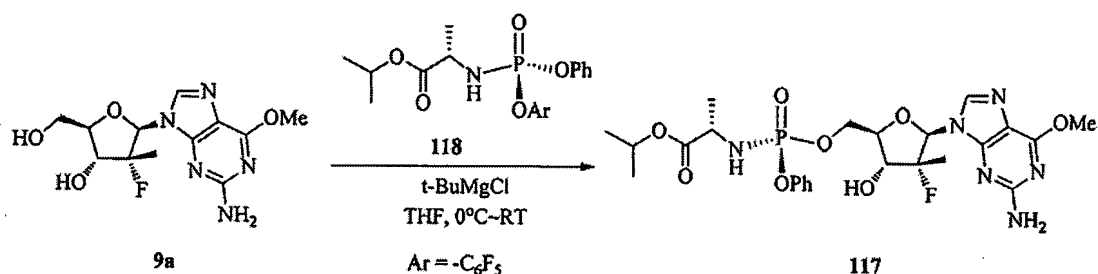
e) **Síntesis de 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de S_P-(2S)-isopropilo (117):**

A una solución de fosforamidato crudo 116 en MeOH
 25 (2.5 mL) se agregó 5% Pd sobre carbón (40 mg). La atmósfera

en el matraz se intercambi6 con hidr6geno dos veces. La mezcla se agit6 a temperatura ambiente bajo una atm6sfera de hidr6geno durante 1 h. La mezcla se filtr6 a trav6s de una almohadilla corta de Celita y el filtrado se concentr6. El residuo crudo se verific6 por ^1H -NMR y ^{31}P -NMR y la relaci6n de dos is6meros fue casi 17:1 favoreci6 el is6mero S_p deseado (117) y tambi6n igual6 al is6mero S_p por cromatograf6a de capa delgada. ^{31}P -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.91.

Las siguientes modalidades ejemplificadas se dirigen a varios reactivos de fosforamidato que tienen diferentes grupos salientes.

Ejemplo 6. S6ntesis de monohidrato de 6ster isoprop6lico del 6cido (S)-2-{(S)-[(1R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propi6nico (117) v6a el 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (118) y aislamiento por cromatograf6a y cristalizaci6n.



a) Preparación de éster isopropílico del ácido (S)-2-
5 [(2,3,4,5,6-pentafluoro-fenoxi)-fenoxi-
fosforilamino]propiónico y aislamiento de éster
isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-
pentafluoro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico
(118) vía resolución dinámica inducida por
10 cristalización en un cultivo único.

A un matraz de tres cuellos seco de 1 L equipado
con un termómetro de baja temperatura y un agitador mecánico
se cargó fosforodichloridato de fenilo (25 g, 118.5 mmol). Se
agregó diclorometano anhidro (125 mL) y la solución se enfrió
15 a 0°C. La sal de éster de alanina (secada en horno) (19.86 g,
1 eq.) se agregó rápidamente bajo N₂ mientras se agitó. La
solución se enfrió a casi -50°C (temperatura interna (en un
baño de acetona/hielo seco bajo N₂)). Se agregó por goteo una
solución de trietilamina (25.2 g, 2.1 eq.) en DCM (125 mL)
20 vía un embudo de adición durante 0.5 h a -50°C y la pasta
aguada blanca resultante se agitó aproximadamente -50°C
durante 0.5 h. La mezcla se dejó calentar a 0°C durante 1.5 h
y luego una solución enfriada premezclada de pentafluorofenol
(21.82 g, 1 eq.) y TEA (13.2 g, 1.1 eq.) y (precaución: calor
25 liberado mientras se mezcla el pentafluorofenol y TEA) en 75

mL de DCM se agregó durante 0.5 h a 0°C vía un embudo de adición. La mezcla se agitó a 0°C por 4 h adicionales.

La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner y el clorhidrato de trietilamina sólido recolectado se enjuagó con DCM (3 x 40 mL). El filtrado se verificó por ^{31}P -NMR (la relación casi de 1.14: 1 favoreció el S_p -diastereómero (118) - pico de campo bajo) y se dividió en dos partes de peso igual. Una de estas se concentró bajo presión reducida. El residuo sólido blanco (31 g) se trituró en una mezcla de EtOAc y hexanos (150 mL, 20:80, v/v) en RT durante 17 h permitiendo tiempo para la resolución dinámica del S_p -diastereómero menos soluble. La pasta aguada blanca se filtró y el sólido se enjuagó con 20% EtOAc en hexanos (2 x 25 mL). El sólido (22.58 g) se verificó por ^1H -NMR y ^{31}P -NMR y contuvo producto como un isómero contaminado con sal de clorhidrato de trietilamina. El sólido se disolvió y se dividió en 310 mL de EtOAc y 100 mL de agua. Después de la separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 80 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO_4 . La solución se concentró bajo presión reducida y luego se secó bajo alto vacío a RT a un peso constante para proporcionar 17.36 g de producto como un sólido blanco de la mitad de la reacción. El rendimiento es 64%. El licor de madre de lo anterior se concentró a un residuo gomoso (7.89 g) que contuvo los

reactivos con una relación de 1:1.2 (118/R_p-diastereómero) basado en ³¹P-NMR. (La estructura absoluta de 118 se confirmó por cristalografía de rayos X de cristal único.

b) Preparación de 117 a partir de 118 y 9a

5 A un matraz redondo de tres cuellos seco de 250 mL se agregó 5.06 g (16.15 mmol) del nucleósido de purina (9a). El sólido se suspendió en 40 mL de THF anhidro y se enfrió en un baño de agua con hielo. El reactivo de Grignard (solución 1M en THF) se agregó por goteo vía una jeringa y se formó una
10 solución clara. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se agregó una solución de 118 (8.32 g, 18.35 mmol) en 40 mL de THF vía un embudo de adición durante 50 minutos. Después de que finalizó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó
15 agregando 20 mL de NH₄Cl sat. a 0°C. La mezcla se diluyó con 100 mL de acetato de etilo. Dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua (60 mL), bicarbonato de sodio sat. (2 x 60 mL), agua (60 mL), salmuera (40 mL), y
20 se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un residuo sólido amorfo.

Al residuo crudo se agregó 7 mL de acetato de etilo y fue seguido por 26 mL de anisol. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución. Se agregó agua (320 mg) y se
25 agregó 20 mg de cristales simientes del producto (117). La

mezcla se enfrió a -5°C durante la noche. Se formó un sólido blanco y se recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con mezcla pre-enfriada de heptano y TBME (1:1, 3 x 2 mL) y se pesó 3.3 g después del secado. El licor madre se concentró
5 bajo presión reducida y el residuo se purificó vía cromatografía de columna (5~7% 2-propanol en DCM). El producto se obtuvo como un sólido amargo blanco (4.5 g).

Los sólidos de arriba se combinaron (7.8 g) y se mezclaron con 7.7 ml de acetato de etilo. A la pasta aguada,
10 31 ml de anisol se adicionaron y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución uniforme. A la solución se adicionaron 160 mg de agua y después por 20 mg de cristales simientes del producto (117). La mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente y el sólido blanco se precipitó. La mezcla se
15 mantuvo a -5°C por 2 horas y el sólido se colectó vía filtración. El sólido se enjuagó con mezcla de heptano y TBME previamente enfriada (1:1, 4 x 5 ml) y se secó in vacuo. El producto pesó 6.69 g (69% de rendimiento).

20 **Ejemplo 7. Síntesis 117 por reacción con 118 y 9a y aislamiento por cristalización únicamente.**

A un matraz redondo de tres cuellos, seco, de 250 mL, se cargaron 5 g (15.96 mmol) del nucleósido (9a) y 40 mL de THF anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de agua
25 enfriada con hielo y 20 mL del reactivo de Grignard (solución

1 M en THF, 20 mmol) se adicionó a través de una jeringa durante 10 minutos. La mezcla de reacción clara se agitó a 0°C durante media hora y luego se agregó una solución del reactivo de fósforo (118) en 40 mL de THF a través de un
5 embudo de adición en 2 horas. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregaron 50 mL de HCl 1 N diluido. La mayoría de THF se removi6 bajo presión reducida y la mezcla se diluy6 con 200 mL de acetato de
10 etilo. Se separ6 la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con 30 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lav6 con agua (60 mL), bicarbonato de sodio sat. (2 x 50 mL), 5% carbonato de sodio (70 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución orgánica se sec6 sobre sulfato de magnesio y
15 se removi6 el solvente bajo presión reducida para producir un residuo sólido amorfo.

El residuo crudo se disolvi6 en 41 mL de anisol a temperatura ambiente. A la solución, se adicionaron 24 mL de xilenos y seguido de 410 mg de agua. La mezcla se agitó
20 lentamente a temperatura ambiente y se agregaron cristales simientes de 117 (10 mg). El sólido blanco precipitado y la mezcla se mantuvieron a -5°C durante 2 horas. El sólido se recolect6 por filtración y se enjuag6 con una mezcla previamente enfriada de heptano y TBME (1:1, 3 x 2 mL). El
25 sólido pes6 5.83 g después del secado. El licor madre se

concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 7.2 mL de anisol y se agregaron 10.7 mL de xilenos. A la solución, se agregaron 178 mg de agua y se agregaron 5 mg de cristales simientes de 117. La mezcla se
5 agitó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco se formó y recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con una mezcla previamente enfriada de heptano y HBME (1:1.3 x 1 mL) y se pesaron 1.17 g.

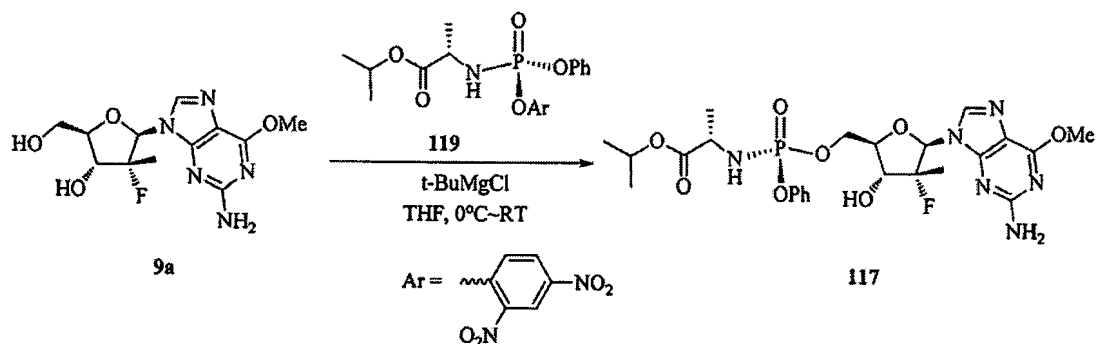
Los sólidos obtenidos anteriormente se combinaron
10 (7.0 g) y agregaron 7 mL de acetato de etilo. Después de la adición de 27 mL de anisol, se formó una solución clara. A la solución, 200 mg de agua se adicionaron y luego se agregaron 5 mg de cristales simientes de 117. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y el sólido blanco se precipitó. La
15 mezcla se mantuvo a -5°C durante la noche. El sólido cristalino se recolectó por filtración y se enjuagó con una mezcla previamente enfriada de heptano y TBME (1:1, 3 x 5 mL). El producto resultante (117) pesó 5.66 g con una pureza de 98.3% por HPLC.

20 El sólido anterior fue purificado nuevamente a través de la cristalización de una combinación de 5.6 mL de acetato de etilo y 22.6 mL de anisol. Después de la filtración y secado, se obtuvieron 4.48 g (47%) del producto y la pureza fue 99.18% por HPLC. Propiedades espectrales (¹H-
25 y ³¹P-NMR, MS) y propiedades físicas (retención HPLC, punto de

fusión y apariencia) corresponden a una muestra auténtica.

Ejemplo 8. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-
{ (S)-[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-
fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-
fosforilamino}-propionico (117) vía 2-(((S)-(2,4-
dinitrofenoxi) (fenoxi) fosforil) amino)propanoato de (S)-
isopropilo (119)

10



15

a) Preparación de una mezcla diastereomérica de 2-
 (((2,4-dinitrofenoxi) (fenoxi) fosforil) amino)
 propanoato de (2S)-isopropilo y aislamiento del
 isómero único 2-(((S)-(2,4-dinitrofenoxi) (fenoxi)
 fosforil) amino)propanoato de (2S)- isopropilo (119)
 por cristalización

20



25

El fosforodicloridato de fenilo (10.0 g, 47.4 mmol) se disolvió en 60 mL de DCM seco y posteriormente se enfrió a -78°C. Una solución premezclada de 2,4-dinitrofenol (8.72 g, 47.4 mmol) y trietilamina (7.27 mL, 52.1 mmol) en 20 mL de DCM se agregó lentamente a -78°C durante un periodo de 30 min. La reacción se llevó a 0°C y se agitó durante 2.5 horas a esta temperatura antes de que el éster isopropílico de (L)-alanina (7.95 g, 47.4 mmol) se agregara como un sólido en un lote. La agitación por 40 min a 0°C se siguió por la adición de más trietilamina (13.9 mL, 99.54 mmol) y la agitación adicional por 3 h a 0°C o hasta que se juzgó completa por TLC (acetato de etilo/hexano = 1/3). La mezcla de reacción se evaporó posteriormente bajo presión reducida, el residuo se volvió a disolver en MTBE (100 mL), los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el jarabe amarillo. NMR de la muestra cruda indicó la mezcla de 2 isómeros en la proporción 1:1. Una mezcla de EtOAc: Hexanos (1:1) (50 ml) se agregó y la mezcla se dejó agitar por 15 h. El sólido blanco así formado se filtró y se enjuagó con EtOAc:Hexanos (1:1) (20 mL) y se secó bajo vacío para dar 6.0 g (28%) de 119 un isómero único.

Datos de 119: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.82-8.81 (m, 1 H), 8.43-8.40 (m, 1 H), 7.89-7.86 (m, 1 H), 7.36-7.32 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 4.96 (hepta, 1 H), 4.19-4.08 (m, 2 H), 1.42 (d, 3 H), 1.20 (d, 6 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ : -

1.82.

b) Preparación de 117 a partir de 119 y 9a

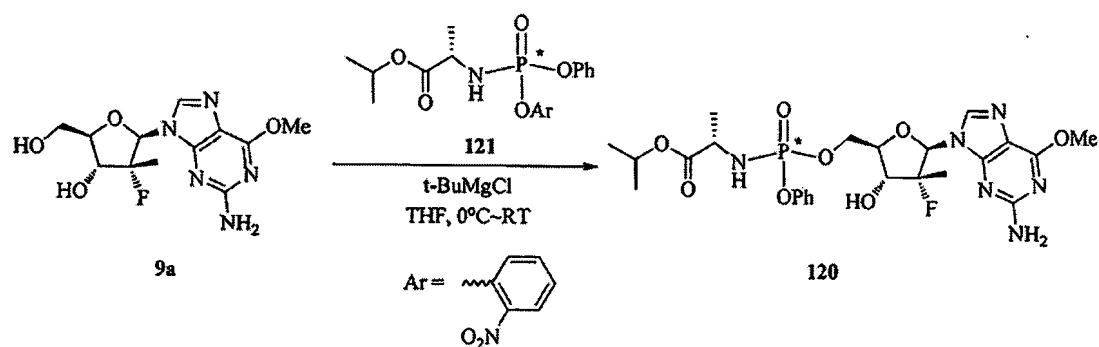
5 A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se
agregaron 80 mg (0.255 mmol) de 9a y 1 mL de THF anhidro. La
suspensión se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y
0.33 mL de reactivo de Grignard se agregó vía una jeringa
bajo nitrógeno. Una solución clara se formó y agitó a 0°C
10 durante media hora. Se agregó una solución de 119 (133 mg,
0.294 mmol) en 1.5 mL de THF mediante una jeringa. La mezcla
de reacción de color naranja, claro, fue verificada por TLC
en 20 minutos a 0°C y la reacción fue casi completa. El
producto se formó, así como el subproducto de 3',5'-
15 bisfosforamidato. La reacción fue apagada agregando NH₄Cl sat
después de una hora y media. La mezcla se diluyó con 20 mL de
acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa
se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica
combinada se lavó con agua (50 mL), bicarbonato de sodio sat
20 (2 x 40 mL), carbonato de sodio sat (40 mL), agua (40 mL) y
salmuera (30 mL). La capa orgánica de color amarillo claro se
secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró bajo
presión reducida y resultó un residuo sólido amorfo que se
purificó vía cromatografía de columna. El subproducto de bis-
25 fosforamidato fue eluido en 1% de metanol en DCM como un

175

sólido espumoso (32.4 mg) y 117 se eluyó a 3% de metanol en DCM (74 mg, 0.127 mmol, 49.6%).

Ejemplo 9. Síntesis de la mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-[[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propionico (120) vía 2-(((2-nitrofenoxi) (fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (2S)-isopropilo (121)

10



15

a) Preparación de 121

A una solución de fosforodichloridato de fenilo (30 g, 142.2 mmol) en diclorometano (150 mL) a -70°C bajo atmósfera de nitrógeno se agregó por goteo una mezcla preparada previamente de o-Nitro fenol (19.76 g, 142.2 mmol) y trietilamina (19.8 mL, 142.2 mmol) en diclorometano (150 mL) a través del embudo de adición de 1h a la temperatura anterior. La agitación continuó por 2 h adicionales y se llevó lentamente a 0°C . La sal de clorhidrato de éster isopropílico de L-alanina (26.2 g, 156.3 mmol) se agregó como

25

sólido y luego se siguió por trietilamina (43.7 mL, 313.4 mmol) en diclorometano (150 mL) por goteo a 0°C por 20 minutos, y la masa de reacción se continuó agitando a la misma temperatura durante una hora adicional. La mezcla de
5 reacción se filtró y concentrado y finalmente se purificó por cromatografía en columna (20% EtOAc/hexanes) en un gel de sílice para producir 121 como mezcla diastereomérica (14.4 g, 25%).

Datos de 121: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.94 7.90 (m, 1H),
10 7.67 7.63 (m, 1 H), 7.57-7.54 (m, 1 H), 7.33-7.26 (m, 3 H), 7.23-7.14 (m, 3 H), 5.04-4.89 (m, 1 H), 4.21-4.04 (m, 2 H), 1.38 (d, 3 H, isómero I), 1.33 (d, 3 H, isómero II), 1.23-1.17 (m, 6 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ : -1.55 (isómero I), -1.76 (isómero II).

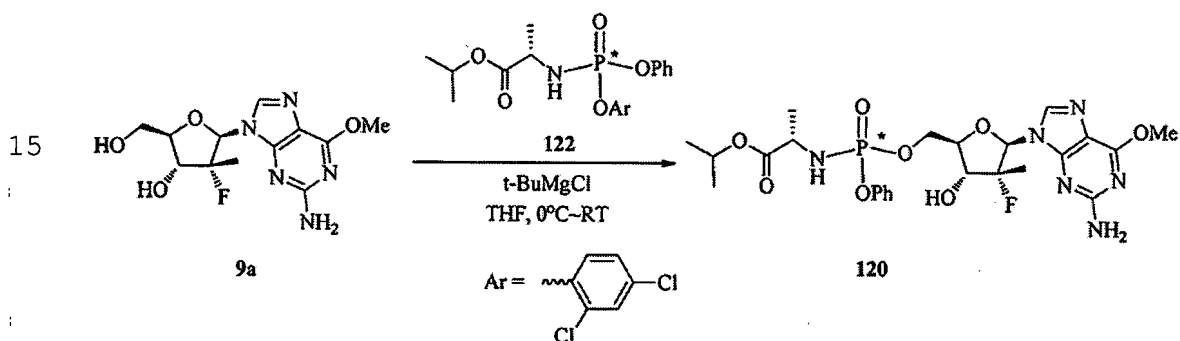
15

b) Preparación de 120 de 121 y 9a

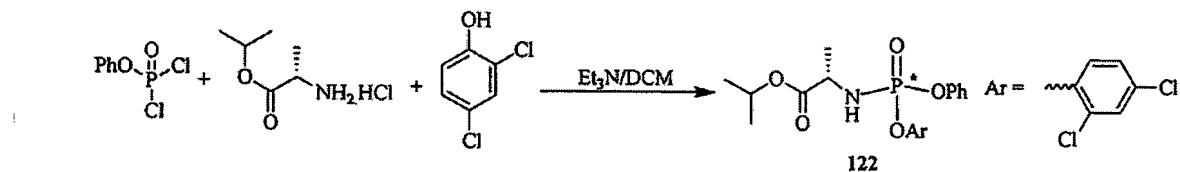
A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se adicionaron 80 mg (0.255 mmol) de **9a** y 1 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión se enfrió en un baño
20 de agua enfriada con hielo y una solución de reactivo de Grignard (1 M en THF, 0.32 mmol) se agregó vía una jeringa. La solución clara así formada se agitó a 0°C durante media hora y luego se agregó por goteo una solución de **121** (120 mg, 0.296 mmol, mezcla de isómeros) en 1 mL de THF a 0°C. La
25 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas y se

apagó por adición de HCl diluido 1 N. Después de la elaboración acuosa como de costumbre, el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 3% de metanol en DCM) para producir 33.9 mg (0.058 mmol, 22,8%) de 120 como una mezcla de 1:1 de dos isómeros.

Ejemplo: 10. Síntesis de la mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-[[[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120) vía la mezcla diastereomérica de 2-(((2,4-diclorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (122)



a) Preparación de la mezcla diastereomérica de 2-(((2,4-diclorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (122)



Se disolvió fosforodicloridato de fenilo (10.0 g, 47.4 mmol) en 60 mL de DCM seco y posteriormente enfriado a -78°C. La adición lenta de una mezcla preformada de 2,4-diclorofenol (7.73 g, 47.4 mmol) y trietilamina (7.27 mL, 52.1 mmol) en 20 mL de DCM se siguió por agitación a la temperatura anterior durante 30 minutos. La reacción se llevó a 0°C y se agitó por 2.5 horas a esta temperatura antes de que el éster isopropílico de (L)-alanina (7.95 g, 47.4 mmol) se adicionara como un sólido en un lote. La agitación por 40 min a 0°C fue seguida entonces por la adición de más trietilamina (13.9 mL, 99.54 mmol) y la agitación adicional por 3 h a 0°C o hasta que se juzgue completa por TLC (acetato de etilo/hexano = 1/3). La mezcla de reacción se evaporó posteriormente bajo presión reducida y finalmente se sometió a la cromatografía en columna (acetato de etilo en hexano) sobre gel de sílice para producir el producto **122** (mezcla de dos isómeros) en el 66% de rendimiento (13.6 g) como aceite incoloro viscoso.

Datos de **122**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.47-7.44 (m, 1 H), 7.42-7.39 (m, 1 H), 7.35-7.30 (m, 2 H), 7.24-7.15 (m, 3 H), 5.05-4.94 (m, 1 H), 4.19-4.08 (m, 1 H), 3.96-3.89 (m, 1 H), 1.41-1.35 (m, 1 H), 1.24-1.19 (m, 6 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ : -1.52 (un isómero), -1.54 (el otro isómero).

b) Preparación de la Mezcla Diastereomérica de **120** de

122 y 9a

A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se adicionaron 181 mg (0.58 mmol) de 1.5 mL de THF anhidro y **9a**. La suspensión se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. El reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0.72 mmol) se agregó vía una jeringa por goteo durante 5 minutos a 0°C. Se agitó la solución clara a temperatura ambiente por media hora antes de la adición de una solución de **122** (276 mg, 0.66 mmol) en 1.5 mL de THF durante 10 minutos. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 22 horas. La reacción no se completó y se consumió menos de la mitad del material de partida. La reacción se apagó después de tres días adicionales agregando NH₄Cl saturado (5 mL). La mezcla se diluyó con 20 mL de acetato de etilo. Después de la elaboración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 4% 2-propanol en DCM) para producir 63.1 mg (0.108 mmol, 19%) de **120** como una mezcla de dos diastereómeros. De la columna, se recuperaron 29.6 mg (0.094 mmol) del nucleósido de partida.

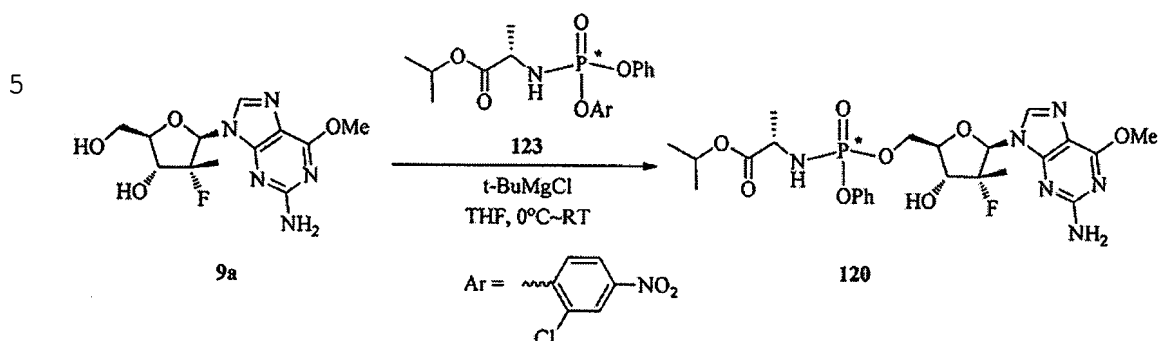
20

Ejemplo 11. Síntesis de la mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120**) vía**

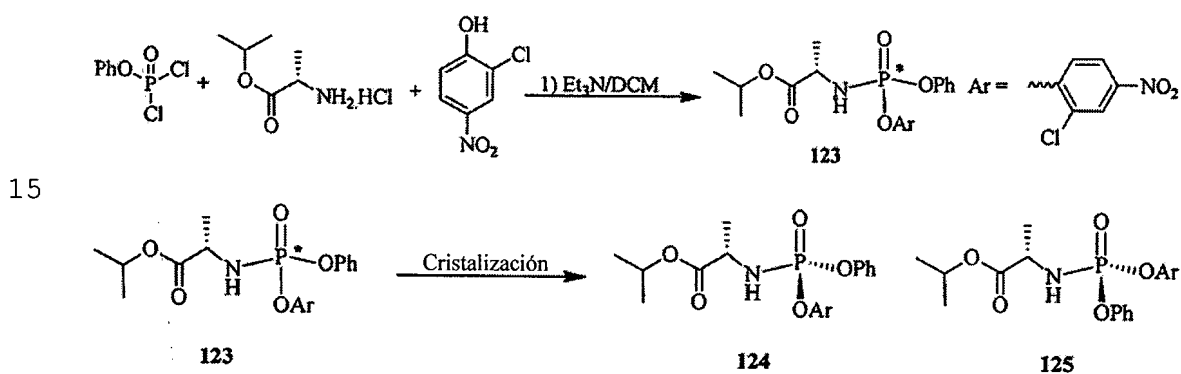
25 **2-((2-cloro-4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato**

180

de (2S)-isopropilo (123)



10 a) Preparación de 123 y aislamiento de (124, S_p -diastereómero) y 125 (R_p -diastereómero))



20 Se disolvió fosforodichloridato de fenilo (10.0 g, 47,3 mmol) en 50 mL de DCM seco y posteriormente se enfrió hasta 0°C. Después de la adición de sal de HCl de éster isopropílico de (L)-alanina sólido (7.94 g, 47.3 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -70°C y luego se trató con trietilamina (13.8 mL, 94.6 mmol) disuelta en 50 mL de DCM seco. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta

25

temperatura antes de dejar calentar a 0°C. Posteriormente, una solución preformada de 2-cloro-4-nitrofenol (8.2 g, 47.3 mmol) y trietilamina (6.6 mL, 47.3 mmol) disuelta en 20 mL de DCM seco se agregó por 5-10 min y se continuó agitando por 2h adicionales. La solución se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 50 mL de TBME y se agitó por 10 min a temperatura ambiente. La posterior filtración eliminó más clorhidrato de trietilamina y produjo un filtrado que nuevamente se le retiró su solvente bajo presión reducida. La cromatografía de columna (diclorometano) proporcionó el producto deseado (12.2 g, 27.6 mmol) como sólido. El producto fue recrystalizado usando EtOAc/hexano (2:3) dos veces para aislar 125 (5.2 g, 25% de rendimiento) y con enfriamiento se obtuvo el licor madre a -5°C 124 (1.5 g, rendimiento de 7%).

Datos de 124: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.33 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1 H), 7.73-7.71 (m, 1 H), 7.36-7.33 (m, 2 H), 7.25-7.18 (m, 3 H), 5.00 (hepta, 1 H), 4.19-4.10 (m, 1 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 1.43 (d, 3 H), 1.23-1.21 (m, 6 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ : -1.97.

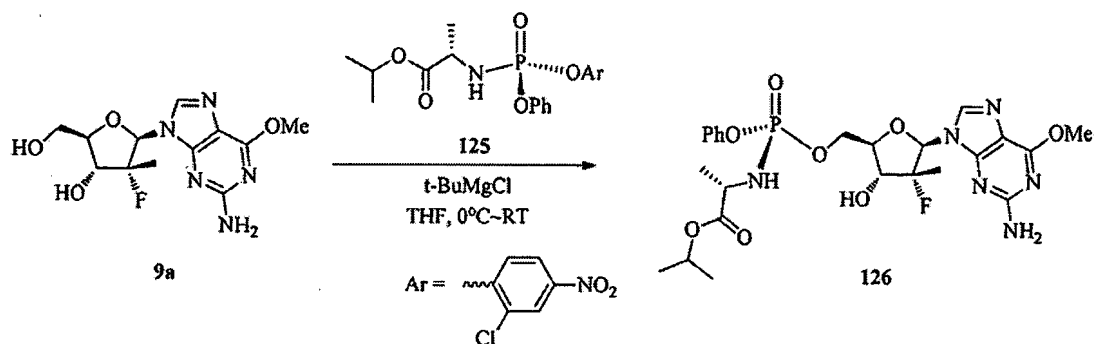
Datos de 125: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.32-8.31 (m, 1 H), 8.13-8.10 (m, 1 H), 7.73-7.71 (m, 1 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.28-7.19 (m, 3 H), 5.02 (hepta, 1 H), 4.21-4.11 (m, 1 H), 4.01-3.95 (m, 1 H), 1.40 (d, 3 H), 1.25-1.22 (m, 6 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ : -2.02.

b) Preparación de 120 de 123 y 9A

A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se agregaron 181 mg (0.58 mmol) de 1.5 mL de THF anhidro y **9a**.
5 La suspensión se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo bajo nitrógeno. El reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0.72 mmol) se agregó a través de una jeringa y se formó una solución clara. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por media hora y luego se enfrió de nuevo a 0°C. Una solución de
10 **123** (292 mg, 0.66 mmol) en 1.5 mL de THF se agregó a través de una jeringa durante 10 minutos a 0°C. La solución de reacción de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche (19 h) y la reacción fue casi completa como se comprobó por TLC. La reacción se apagó por la adición
15 de NH₄Cl sat (5 mL) y se diluyó con 20 mL de acetato de etilo y 10 mL de agua. Dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 20 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), bicarbonato de sodio sat. (2 x 30 mL), 5% carbonato de sodio (30 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La
20 solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un residuo sólido de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% de metanol en DCM) para producir 279 mg (0.48 mmol, 83%) de **120**.

Ejemplo 12. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-
 5 { (R)-[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-9-il)-4-(R)-fluoro-3-
 hidroxil-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-
 fosforilamino}-propiónico (126) vía 2-((R)-(2-cloro-4-
 nitrofenoxi) (fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (2S)-
 isopropilo (125) y 9a

10



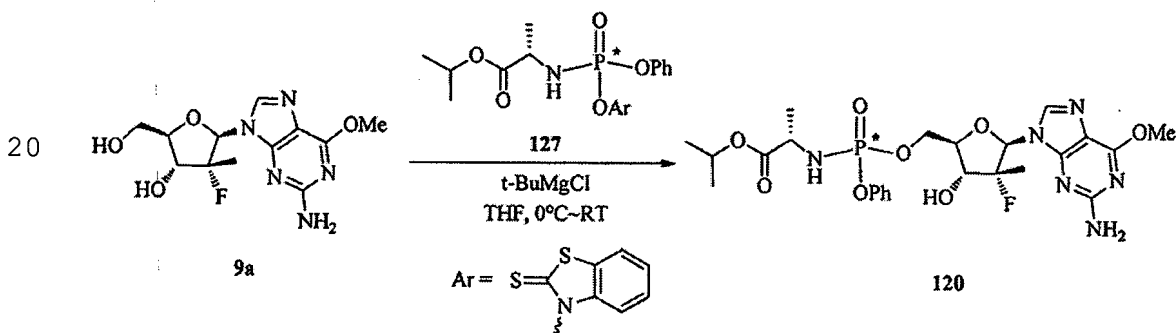
15

A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se
 cargaron 70 mg (0.223 mmol) de 9a y 1 mL de THF anhidro. Se
 enfrió el matraz en un baño de agua enfriada con hielo y el
 reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0.32 mL) se agregó
 20 por goteo a 0°C. Después de agitar a 0°C por media hora, una
 solución de (125) (129 mg, 0.29 mmol) en 1 mL de THF se
 agregó a través de una jeringa. Una solución de color marrón
 claro se formó y gradualmente se calentó hasta la temperatura
 ambiente. Después de la noche (19 h) a temperatura ambiente,
 25 se apagó la reacción agregando 1 N de HCl diluido a 0°C. La

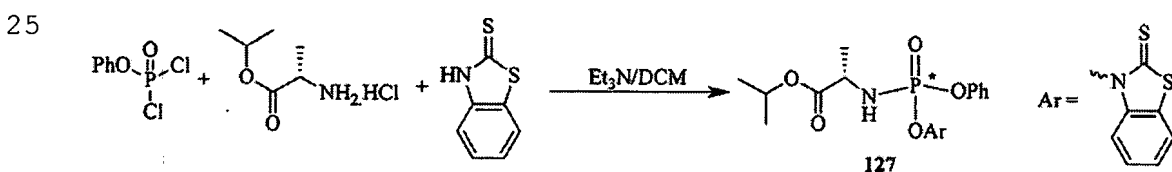
mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). Después de la separación de dos capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL), bicarbonato de sodio sat (3 x 15 mL), agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la concentración, el residuo sólido se purificó vía cromatografía de columna (gel de sílice, 3% de metanol en DCM) para producir 100 mg (0.17 mmol, 77%) de 126 como un isómero único y sólido blanco.

10

Ejemplo 13. Síntesis de la mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydrofuran-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120) vía la mezcla diastereomérica de 2-((fenoxi(2-tioxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (127).



a) **Preparación de 127**



Se disolvió fosforodicloridato de fenilo (6.37 g, 30.19 mmol) en 40 mL de DCM seco y posteriormente se enfrió hasta 0°C. Después de la adición de éster isopropílico de (L)-alanina sólida (5.06 g, 30.19 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y luego se trató con trietilamina (8.84 mL, 63.3 mmol) disuelta en 20 mL de DCM seco. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura antes de dejar calentar a 0°C. Posteriormente, una solución preformada de benzo[d]tiazol-2(3H)-tione (5.05 g, 30.19 mmol) y trietilamina (4.63 mL, 33.21 mmol) disuelta en 20 mL de DCM seco se agregó durante 5-10 min después de lo cual se dejó calentar la mezcla a RT durante la noche. La mezcla turbia se enfrió de nuevo a 0°C y se filtró para remover todos los sólidos. El filtrado se despojó de todo solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 50 mL de TBME y se agitó por 1 h a RT. La filtración posterior eliminó más clorhidrato de trietilamina y produjo un filtrado al que nuevamente se le retiró su solvente bajo presión reducida. La cromatografía de columna (DCM) produjo 127 (3:1, isómero I/isómero II) en 15% (1.97 g) de producción como aceite viscoso.

Datos de 127: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.63-8.59 m (1 H), 7.37-7.27 (m, 7 H), 7.18-7.14 (m, 1 H) 6.05-5.97 (m, 1 H),

5.04 (hepta, 1 H, isómero II), 4.91 (hepta, 1 H, isómero I), 4.37-4.24 (m, 1 H), 1.45-1.42 (d, 3 H, isómero I), 1.41-1.39 (d, 3 H, isómero II), 1.26-1.22 (m, 6 H), 1.09-1.02 (m, 6 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121 MHz) δ : -0.43 (isómero I), -1.29 (isómero II).

b) Preparación de 120 de 127 y 9a

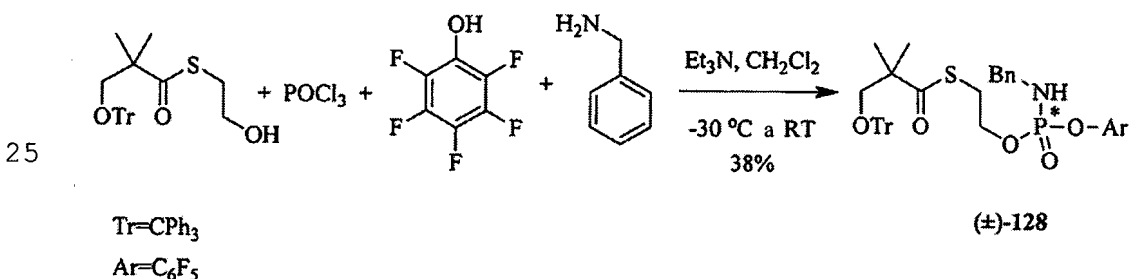
A un matraz de fondo redondo seco se agregaron 120 mg (0.38 mmol) de 9a y 1.5 mL de THF anhidro. La mezcla se enfrió a 0°C y 0.5 mL de reactivo de Grignard (0.5 mmol) se agregaron por goteo. Se agitó la solución clara a 0°C durante media hora. Se añadió una solución de 127 (197 mg, 0.45 mmol) en 1.5 mL de THF vía una jeringa. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche (19 h). La TLC mostró que la reacción no se completó y el producto se encontró junto con el subproducto de bis-fosforamidato. La reacción fue apagada por la adición de 1 N de HCl diluido a 0°C y la mezcla se diluyó con 20 mL de acetato de etilo. Después de la elaboración, como se señaló anteriormente, se obtuvo un residuo aceitoso y se purificó vía cromatografía de columna (gel de sílice, 3% de metanol en DCM) para producir 78.6 mg (0.13 mmol, 35%) de 120. De la columna, 36.4 mg del subproducto bis-fosforamidato fue aislado.

Basado en los resultados en las reacciones para la

preparación de compuestos, 117, 120 y 126, se observó una correlación inesperada entre un pKa inferior del grupo saliente y mayor reactividad. La mayor reactividad fue deseable en el sentido de que permitió la terminación de la
 5 reacción en un periodo de tiempo más corto y generalmente en un mayor rendimiento, pero muy alta reactividad también condujo a menor discriminación de la sustitución en el 5'-hidroxilo deseado contra la reacción continua con 3'-hidroxilo. Para sustratos que no contienen un grupo hidroxilo
 10 secundario competente o un hidroxilo secundario protegido, esto no sería un motivo de preocupación.

Si bien este método de síntesis de fosforamidato quiral se desarrolló principalmente para los compuestos de nucleótido Pharmasset, 110 y 117, el mismo tiene mayor
 15 utilidad. La metodología puede utilizarse para reaccionar con cualquier hidroxilo primario o secundario para formar fosforamidatos quirales. Así lo demuestran los ejemplos siguientes.

20 **Ejemplo 14. Síntesis de S-(2-(((bencilamino) (perfluorofenoxi) fosforil) ox)etil)2,2-dimetil-3-(tritoloxi)-propanotioato racémico (128):**



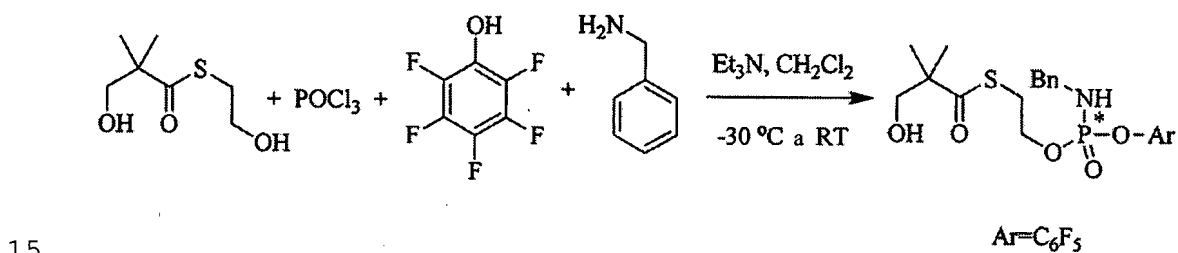
128a: enantiómero de movimiento rápido
128b: enantiómero de movimiento lento

A una solución agitada de POCl_3 (0.72 mL, 7.85 mmol) en diclorometano (24 mL) se agregó una solución de S-(2-hidroxietil) 2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanotioato ((±)-128, 3.3 g, 7.85mmol) y trietilamina en diclorometano (16 mL) a -30°C, durante un período de 35 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura para 1h y, a continuación, se agregó una solución de pentafluorofenol (1.44 g, 7.85 mmol) y trietilamina en diclorometano (16 mL) durante un periodo de 30 min a -30°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar por 1h a temperatura ambiente la mezcla se enfrió a -30°C, y luego se agregó una solución de bencilamina (BnNH_2 , 0.86 mL, 7.85mmol) y trietilamina durante un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura por 30 minutos y se dejó calentar lentamente a 0°C durante un período de 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo (50 mL). Los sólidos blancos fueron filtrados, lavados con acetato de etilo (10mL) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía usando 0-30% gradiente de EtOAc/hexanos para dar el producto racémico puro (128) como jarabe incoloro (2.25 g, 38% de rendimiento).

Datos de 128: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.42-7.39 (m, 6 H),

7.31-7.28 (m, 10H), 7.23-7.19 (m, 4H), 4.26 (dd, $J = 14.8$, 6.8 Hz, 2 H), 4.20 (dd, $J = 10.4$, 6.8 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 3 H), 3.16 (s, 2 H), 1.21 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 5.11 (usando H_3PO_4 como referencia externa a 0 ppm)

En el Ejemplo 14, el 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-hidroxietilo) está protegido con un grupo de protección tritil ($-\text{CPh}_3$). Se prevé que la reacción se puede llevar a cabo sin un grupo de protección, como se muestra en la siguiente ecuación.

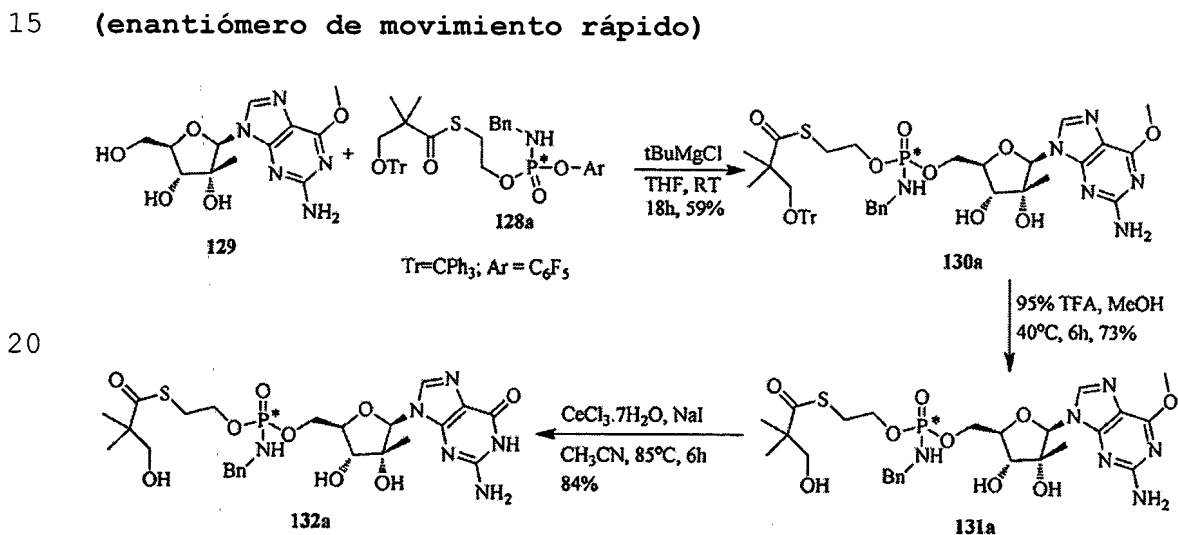


Ejemplo 15. Separación de enantiómeros de S-(2-(((bencilamino) (perfluorofenoxi) fosforil)oxi)etil)2,2-dimetil-3-(tritiloxi)-propantioato por SFC

1.9 g de ($\pm$)-128 fue sometido a SFC usando una columna de ChiralPak AS-H (2 x 15 cm) y eluida con 45% isopropanol:etanol 8:2 en dióxido de carbono en 100 bares con una velocidad de flujo de 70 mL/min (UV : 220 nm). Se utilizó una carga de inyección 1.75 ml de muestra a una concentración de 16 mg/mL de isopropanol. Los dos enantiómeros fueron colectados por separado y las fracciones apropiadas de las

corridas múltiples fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para dar 870 mg (100% ee) del enantiómero de movimiento rápido y 430 mg (98.3% ee) del enantiómero de movimiento lento (Método analítico: ChiralPak AS-H (25 x 0.45 cm), Fase móvil: 40% 80:2 isopropanol:etanol en dióxido de carbono, presión: 100 bar, velocidad de flujo: 3 mL/min, UV: 220 nm). El ^1H y ^{31}P NMR de los enantiómeros individuales fueron idénticos a la muestra racémica. Para el enantiómero de movimiento rápido (128a): $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.02$ en MeOH): $+6.9 \pm 0.1$. Para el enantiómero de movimiento lento (128b): $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.02$ en MeOH): -7.0 ± 0.1 . No se determinó la estereoquímica absoluta en el centro de fósforo.

Ejemplo 16. Síntesis de 131a y 132a a partir de 129 y 128a (enantiómero de movimiento rápido)



Nota: 129 fue preparada según los procedimientos de la literatura: Eldrup et al., *J. Chem. Med* **2004**, 47, 2283 y

McGuigan et al., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4949.

a) Síntesis de 130a. A una solución agitada de 129 (172 mg, 0.55mmol) en THF seco (5.6 mL) se agregó una solución de 1.7 M de cloruro de terc-butilmagnesio en THF
5 (1.0mL, 1.71mmol) durante un período de 8 min a temperatura ambiente (23 °C). La suspensión blanca se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y luego se agregó una solución de 128a (500 mg, 0.66mmol) en THF (1.5 mL) durante un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante
10 18 h. La mezcla de reacción fue apagada con metanol (1 mL), se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-5% gradiente de metanol/DCM para dar el producto puro (130a) como un sólido espumoso (240 mg, 59% de rendimiento).

15 Datos de 130: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.77 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 6 H), 7.29-7.18 (m, 14 H), 5.95 (s, 1H), 5.26 (bs, 2H), 4.62 (bs, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.13-3.95 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.14
20 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 9.80 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustada a 0 ppm). MS (ESI): m/z 883.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

b) Síntesis de 131a: A una solución agitada de 130a (205 mg, 0.23mmol) en metanol (2.0 mL) se agregó 95% ácido
25 trifluoroacético acuoso (0.5 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C

durante 6 h. El solvente se evapora y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-8% gradiente de metanol/CH₂Cl₂ para dar el producto puro (131a) como espuma blanca (108 mg, 73% de rendimiento).

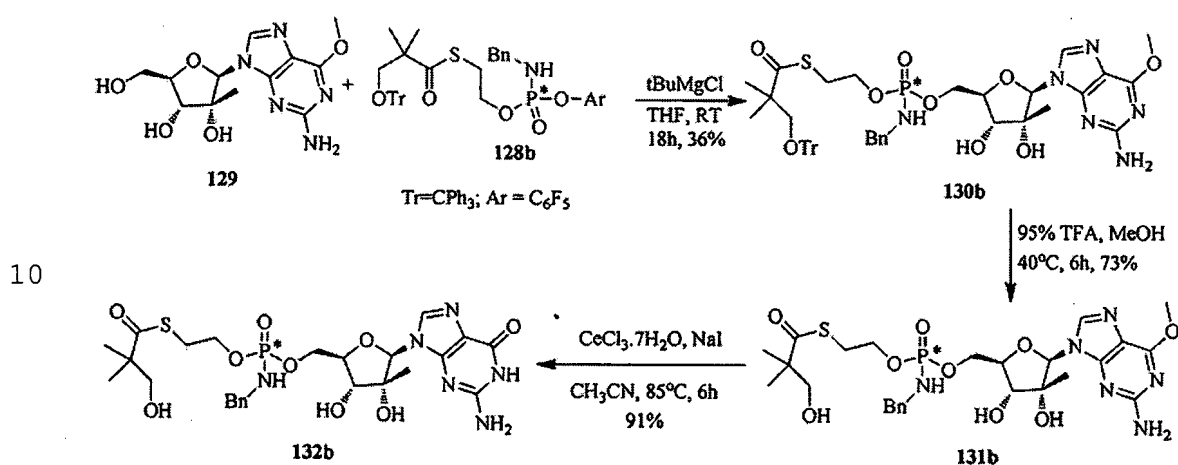
5 Datos de 131a: ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.16
10 (s, 6H), 0.97 (s, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz): δ 11.05 (usando H₃PO₄ como referencia externa ajustada a 0 ppm). MS (ESI): m/z 641.0 [M + H]⁺.

c) síntesis de 132a. A una solución agitada de 131a (92 mg, 0.14 mmol) en acetonitrilo (1.5 mL) fue adicionado
15 heptahidrato de tricloruro de cerio (80 mg, 0.22 mmol) seguido por yoduro de sodio (22 mg, 0.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 85°C durante 6 h. El solvente se evapora y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-20% gradiente de metanol/DCM para dar el producto
20 puro (132a) como un sólido blanco (76 mg, 84% de rendimiento).

Datos de 132a: ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.01 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.56-4.24 m (6H), 4.19 (bs, 2H),
25 3.54 (s, 2H), 3.24 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.08

(s, 3H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz): δ 14.94 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). MS (ESI): m/z 627.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 17. Síntesis de 131b y 132b a partir de 129 y 128b
 5 (enantiómero de movimiento lento)



a) Síntesis de 130b. A una solución agitada de 129
 15 (103 mg, 0.33 mmol) en THF seco (3.5 mL) se agregó una
 solución de 1.7 M de cloruro de terc-butilmagnesio en THF
 (0.602 mL, 1.02 mmol) durante un período de 5 minutos a
 temperatura ambiente. La suspensión blanca se agitó a esta
 temperatura durante 30 minutos y luego se agregó una solución
 20 de 128b (300 mg, 0.397 mmol) en THF (1 mL) durante un período
 de 5 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante
 18 h. La mezcla de reacción fue apagada con metanol, el
 solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se
 sometió a cromatografía usando 0-5% gradiente de metanol/DCM
 25 para dar el producto puro (130b) como espuma blanca (105 mg,

36% de rendimiento).

Datos de 130b: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 6H), 7.29-7.18 (m, 14H), 5.94 (s, 1H), 5.35 (bs, 2H), 4.85 (bs, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 3H),
5 4.15-3.96 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.94 (s, 3H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 9.83 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). MS (ESI): m/z 883.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

b) Síntesis de 131b. A una solución agitada de 130b
10 (85 mg, 0.10 mmol) en metanol (1.0 mL) se agregó ácido trifluoroacético acuosa de 95% (0.3 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 6 h. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-8% gradiente de metanol/ CH_2Cl_2 para dar el producto puro (131b) como sólido
15 blanco (45 mg, 73% de rendimiento).

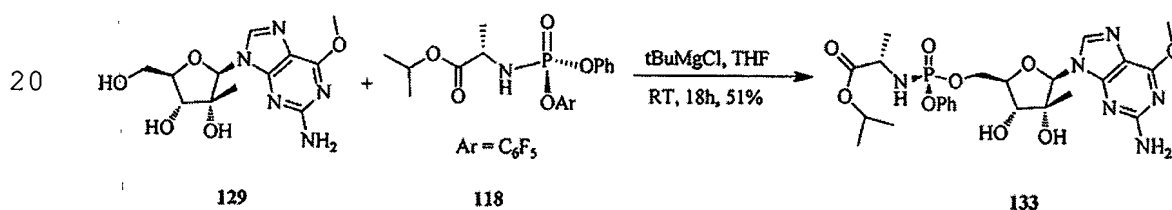
Datos de 131b: ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.40 (ddd, $J = 11.6, 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1 H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.55
20 (s, 2H), 3.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.95 (s, 3H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz): δ 11.16 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). MS (ESI): m/z 641.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

c) Síntesis de 132b. A una solución agitada de 131b
25 (36 mg, 0.056 mmol) en acetonitrilo (1mL) fue adicionado

heptahidrato de tricloruro de cerio (31 mg, 0.084 mmol) seguido de yoduro de sodio (8.4 mg, 0.056 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 85 °C por 4 h. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-
 5 20% gradiente de metanol/DCM para dar el producto puro (132b) como un sólido blanco (32 mg, 91% de rendimiento).

Datos de 132b: ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.09 (bs, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.21 (bt, J = 6.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz): δ 14.57 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustada a 0 ppm). MS (ESI): m/z 627 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 18. Síntesis de 2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (133).**



A una solución agitada de 129 (208 mg, 0.67mmol) en THF seco (4 mL) se agregó una solución 1.7 M de cloruro de
 25 terc-butilmagnesio en THF (1.22 mL, 2.07mmol) durante un

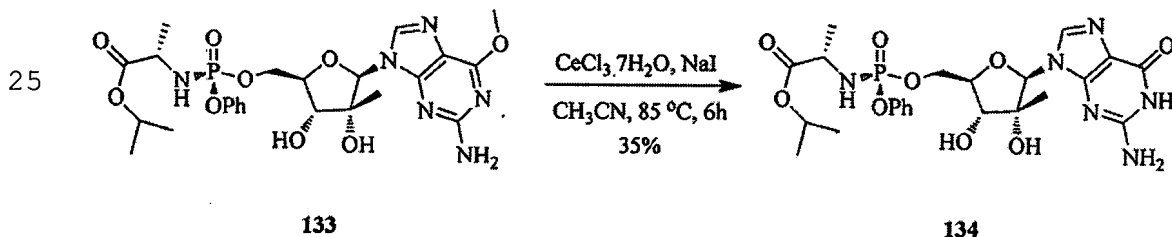
periodo de 5 minutos a 21 °C. La suspensión blanca se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y se agregó una solución de 118 (véase Ejemplo 6) (360 mg, 0.8mmol) en THF (5 mL) en un período de 15 minutos usando una bomba de jeringa. La

5 mezcla se agitó a 21 °C por 18 h y luego se apagó con metanol. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-6% gradiente de metanol/diclorometano para dar el producto puro 133 como un sólido blanco (196 mg, 51% de rendimiento).

10 Datos de 133: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.97 (dd, J = 12.8, 10.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.38-5.37 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.78 (septeto, J = 6.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 4.26

15 (quinteto, J = 5.8 Hz, 1H), 4.03 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H). MS (ESI): m/z 581.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 19. Síntesis de 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (134).**

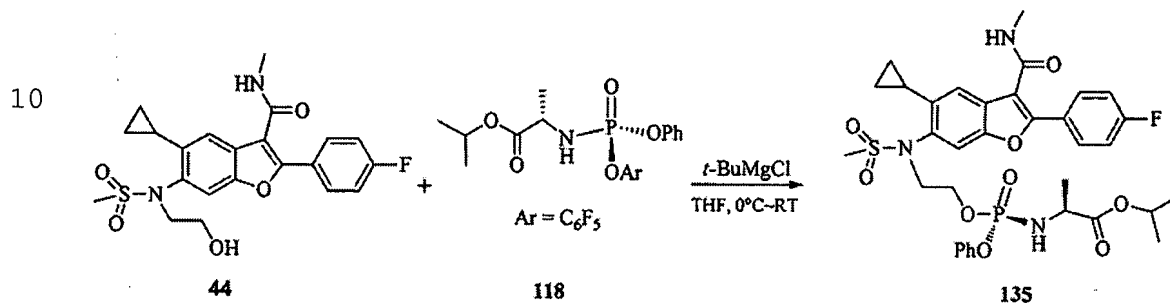


A una solución agitada de 133 (160 mg, 0.28mmol) se agregó heptahidrato de cloruro de cerio(III) (154 mg, 0.414mmol) y yoduro de sodio (41 mg, 0.276mmol) a temperatura ambiente (21 °C). La mezcla se calentó a 85°C durante 6 h. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando 0-15% gradiente de metanol/diclorometano para dar el producto puro 134 como un sólido blanco (55 mg, 35% de rendimiento).

Datos de 134: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.63 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.53 (bs, 2H), 5.99 (dd, $J = 12.8, 10.4$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.79 (septeto, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 11.0, 6.4$ Hz, 1H), 4.24 (quinteto, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 10.8$ Hz, 6H), 0.80 (s, 3H). MS (ESI): m/z 566.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

El compuesto 44 es un inhibidor de NS5B no nucleósido de la Hepatitis C con un hidroxilo primario libre. Un fosforamidato quirral tiene la ventaja de hacer un enantiómero único y propiedades físicas uniformes para ayudar en el desarrollo. El compuesto 44 fue preparado por métodos de la literatura (WO 2004/041201; US 7,265,152).

Ejemplo 20. Derivado de Fosforamidato quiral HCV-796:
 5 Síntesis de 2-(((S)-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-
 il)metilsulfonamido)etoxi) (fenoxi) fosforil) amino)propanoato
 de (S)-isopropilo (135).

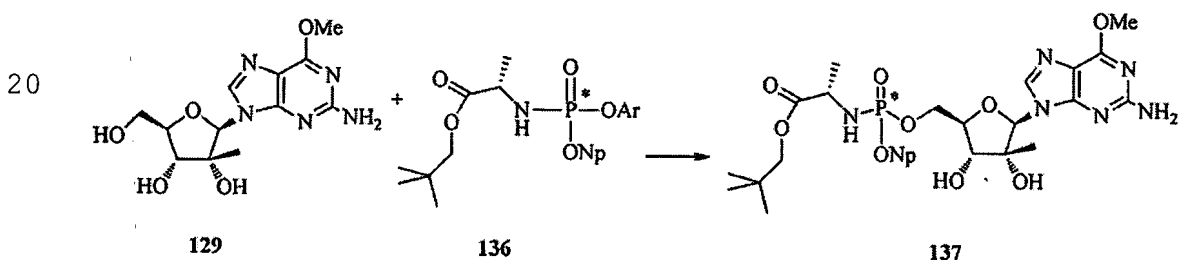


A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se
 15 adicionaron 50 mg (0.11 mmol) de 44 y 1 mL de
 tetrahidrofurano anhidro. La solución clara fue enfriada a
 0°C en un baño de agua enfriada con hielo. El reactivo de
 Grignard (solución 1 M en THF, 0.18 mmol) se agregó a través
 de una jeringa lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante
 20 media hora. Se agregó por goteo una solución de la 118 (71
 mg, 0.16 mmol) en 1 mL de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se
 completó y se agregó NH₄Cl saturado. La mezcla se diluyó con
 agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa
 25 acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se

lavó con agua (8 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 mL), carbonato de sodio 1 M (8 mL), agua (8 mL), salmuera (8 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1% MeOH en DCM) para dar 76 mg (0.11 mmol, 95%) del producto 135 como un sólido amorfo blanco.

Datos de 135: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89-7.84 (m, 2 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.33-7.26 (m, 3 H), 7.22-7.11 (m, 5 H), 5.94-5.90 (m, 1 H), 4.98 (heptd, 1 H), 4.29-4.08 (m, 3 H), 4.00-3.75 (m, 2 H), 3.68-3.62 (m, 1 H), 3.05-3.01 (m, 3 H), 2.97 (d, 3 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.32 (d, 3 H), 1.23-1.19 (m, 6 H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 1 H), 0.65-0.61 (m, 1 H).

Ejemplo 21. Síntesis de 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi) fosforil) amino)propanoato de (2S)-neopentilo

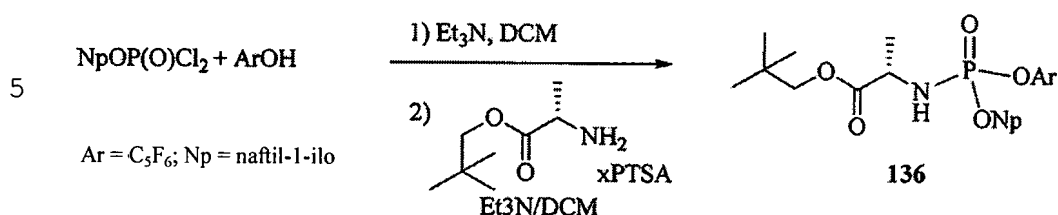


Ar = C_6F_5 ; Np = naftil-1-ilo

a) **Preparación de 2-(((naftalen-1-iloxi) (perfluorofenoxi) fosforil) amino)propanoato de (2S)-neopentilo**

25

(136), como su mezcla diastereomérica, separación quiral en dos diastereómeros puros 136a (diastereómero de movimiento rápido) y 136b (diastereómero de movimiento lento)



Se disolvió fosforodicloridato de α -naftilo (10.0 g, 38.46 mmol) en 40 mL de diclorometano seco y posteriormente se enfrió hasta 0 °C. Después de la adición de sal del ácido *p*-toluensulfónico de éster (L)-alanina neopentílico (12.7 g, 38.46 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -70°C y luego se trató con trietilamina (11.2 mL, 77.0 mmol) disuelta en 50 mL de DCM seco. La mezcla resultante se agitó por 30 min a esta temperatura antes de dejar calentar a 0°C. Posteriormente, una solución preformada de pentafluorofenol (7.07 g, 38.46 mmol) y trietilamina (5.9 mL, 42.32 mmol) disuelta en 20 mL de DCM seco se añadió durante 5-10 min y continuó agitándose 2 h adicionales. La solución se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 50 mL de TBME y se agitó por 10 min a temperatura ambiente. La filtración posterior removi6 más clorhidrato de trietilamina y produjo un filtrado que nuevamente fue despojado de su solvente bajo presión reducida. La cromatografía de columna (diclorometano)

10

15

20

25

produjo el producto deseado (14.7 g, 72% de rendimiento) como una mezcla diastereomérica sólida.

Datos de 136: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.13-8.10 (m, 1 H), 7.88-7.86 (m, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.62-7.52 (m, 3 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 4.32-4.27 (m, 1 H), 4.14-4.09 (m, 1 H), 3.90-3.73 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H), 0.93 (s, 9 H, isómero I), 0.90 (s, 9 H, isómero II). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ -0.54, -0.59.

1.9 g de 136 se separaron por cromatografía de fluido supercrítico (SFC) usando una columna ChiralPak AD-H (2 x 15 cm), y eluyendo con 20% de isopropanol/ CO_2 , 100 bar, 65 mL/min, 220 nm, volumen de inyección de 0.3 mL, 33 mg/mL de metanol para producir 930 mg de 136a (diastereómero de movimiento rápido) (> 99% ee) y 930 mg de 136b (diastereómero de movimiento lento) (> 99% ee).

Datos de NMR 136a: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) α , ppm: 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62-7.53 (m, 3 H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.35-4.20 (m, 2 H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ , ppm: 10.87 (s).

Datos de NMR 136b: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ , ppm: 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.78

(d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H);
 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) α , ppm: 10.91 (s).

b) **Preparación de 137a de 136a (diastereómero de
movimiento rápido) y 129.**

A un matraz de fondo redondo de un cuello de 10 ml
seco equipado con un septo de caucho, barra de agitación
magnética y entrada/salida de nitrógeno se cargaron 0.1050 g
de 129 (preparado basado en una adaptación de los métodos de
la literatura; véase Eldrup et al, *J. Chem. Med.* 2004, 47,
2283 y McGuigan et al., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 4949.) y 1.6
mL de THF anhidro bajo nitrógeno. La pasta aguada se enfrió a
0 °C. 1.0 mL de solución de cloruro de t-butil magnesio (1 M
en THF) se agregó a través de una jeringa durante 2-3
minutos. La pasta aguada se agitó a 0-5°C durante 20 minutos.
A esta se agregó una solución de 0.186 g de 2-(((naftalen-1-
iloxi)(perfluorofenoxi)fosforil)amino)-propanoato de (2S)-
neopentilo, 136b (diastereómero de movimiento rápido) en 1 mL
de THF anhidro.

La reacción se dejó calentar hasta 20°C y se agitó
a 20°C durante 2 horas en este punto HPLC indica el consumo
total de 136. La reacción se apagó por la adición de 1 mL de
HCl 1 N seguido removiendo THF por evaporación rotatoria. La
mezcla se diluyó con 9 mL de EtOAc y 2 mL de agua y se
transfirió a un embudo de separación. Se extrajo la capa

acuosa inferior con 2 mL de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 2 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 1.5 mL), Na₂CO₃ 1 M (2 x 1.5 mL), y agua (2 x 2.0 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el producto crudo como una espuma blanca, la cual se purificó por cromatografía de columna instantánea para producir 0.0808 gramos (36% de rendimiento) de 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-neopentilo, 137a, como una espuma blanca.

Datos de 137a: UPLC-MS: m + 1 = 659; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ, ppm: 8.12-8.10 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.62-7.46 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.34 (br s, 2H), 4.87-4.82 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.30 (br s), 2.09 (br s), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ, ppm: 4.09 (s).

20

c) Preparación de 137b de 136b (diastereómero de movimiento lento) y 129.

A un matraz de fondo de un cuello, de 10 ml, seco equipado con un septo de caucho, barra de agitación magnética y entrada/salida de nitrógeno se cargaron 0.1079 g de 129 y

25

2.0 mL de THF anhidro bajo nitrógeno. La pasta aguada se enfrió a 0°C. 1.0 mL de solución de cloruro de t-butil magnesio (1 M en THF) se agregó a través de una jeringa durante 2-3 minutos. La pasta aguada se agitó a 0-5°C durante
5 aprox. 20 minutos. A esta se agregó una solución de 0.2642 g de 136b (diastereómero de movimiento lento) en 1.5 mL de THF anhidro.

La reacción se dejó calentar hasta 20°C y se agitó a 20°C durante 2 horas en este punto HPLC indica el consumo
10 total de 136. La reacción se apagó por la adición de 1 mL de HCl 1N seguido por la remoción de THF por evaporación rotatoria. La mezcla se diluyó con 9 mL de EtOAc y 2 mL de agua y se transfirió a un embudo de separación. Se extrajo la capa acuosa inferior con 2 mL de EtOAc y las capas orgánicas
15 combinadas se lavaron con agua (1 x 2 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 1.5 mL), Na₂CO₃ 1 M (2 x 1.5 mL), y agua (2 x 2.0 mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el producto crudo como una espuma blanca, la cual se purificó
20 por cromatografía de columna instantánea para producir 0.0724 gramos (32% de rendimiento) de 137b como una espuma blanca.

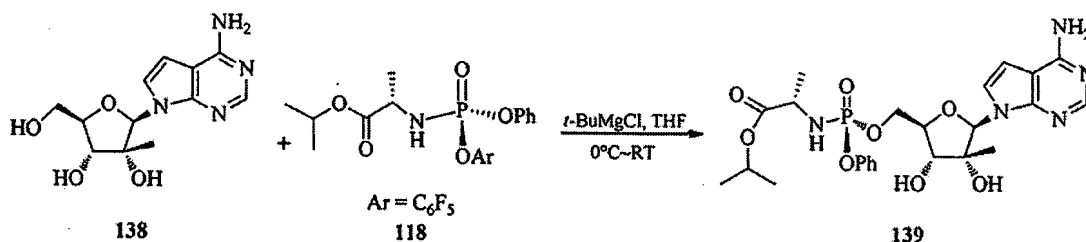
Datos de 137b: UPLC-MS: m + 1 = 659; ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz)
δ, ppm: 8.12-8.10 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 1H),
7.64-7.62 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 5.90
25 (s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 4.70-4.66 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H),

4.48-4.10 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2.43 (br s), 2.12 (br s), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ , ppm: 4.47 (s).

5

Ejemplo 22. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-{(S)-[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxi-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (139)

10



15

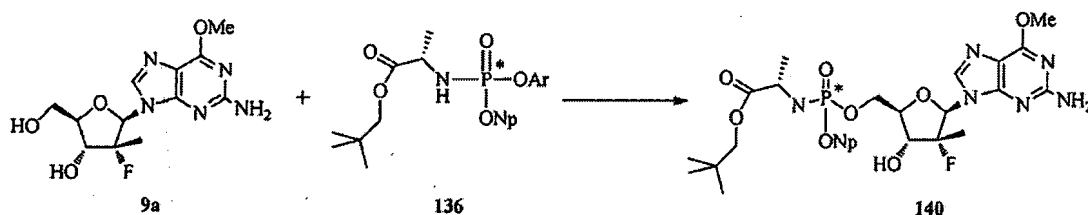
A un matraz de fondo redondo seco de 50 mL se adicionaron el nucleósido 138 (preparado como se describe en US 6,777,395) (100 mg, 0.36 mmol) y 1.5 mL de THF anhidro. La suspensión blanca se enfrió a 0°C en un baño de agua enfriada con hielo. El reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 1.2 mL) se agregó vía una jeringa por goteo. La mezcla turbia resultante se agitó a 0°C por 30 min antes una solución del reactivo de fósforo en 1.5 mL de THF se agregó vía una jeringa por goteo a 0°C . La solución de reacción clara resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 22 horas. La reacción se apagó adicionando NH_4Cl

25

saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL). Después de la separación de dos capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ML). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ML), NaHCO₃ saturado (2 x 10 mL), salmuera, (10 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. La remoción del solvente produjo un residuo aceitoso, pegajoso. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 5% MeOH en DCM) para proporcionar el producto como un sólido amorfo blanco (129 mg, 0.23 mmol, 66%).

10 Datos de 139: ¹H NMR CDCl₃ 400 MHz) δ: 8.27 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.35 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.96 (hepta, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1 H), 4.23-4.21 (m, 1 H), 4.05-3.95 (m, 2H), 1.33 (d, 3 H), 1.18-1.13 (m, 6 H), 0.74 (s, 3 H). ³¹P NMR
15 (CDCl₃, 162 MHz) α: 4.14.

Ejemplo 23. Síntesis de 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (naftalen-1-iloxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-neopentilo (140)



Ar = C₃F₆; Np = naftil-1-ilo

A un matraz de fondo redondo de un cuello seco de 100 mL equipado con una septo de caucho, barra de agitación magnética y entrada/salida de nitrógeno se cargaron 2.0 g de 9a y 12 mL de THF anhidro bajo nitrógeno. La pasta aguada se
5 enfrió a 0°C. 8.0 mL de solución de cloruro de t-butil magnesio (1 M en THF) se adicionaron vía una jeringa durante 10 minutos. La pasta aguada se agitó a 0-5°C durante 30 minutos. A esta se agregó una solución de 3.90 g de 136 en 20 mL de THF anhidro.

10 La reacción se dejó calentar hasta 20°C y se agitó a 20°C por 4 horas en este punto HPLC indicó el consumo total de 136. La reacción se apagó por la adición de 20 mL de HCl 1 N seguido por separación de THF por evaporación rotatoria. La mezcla se diluyó con 100 mL de EtOAc y 12 mL de agua y se
15 transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa inferior se extrajo con 12 mL de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 24 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 20 mL), Na₂CO₃ 1 M (3 x 20 mL), y agua (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró
20 por evaporación rotatoria para proporcionar el producto crudo como una espuma blanca, la cual se purificó por cromatografía de columna instantánea para proporcionar 2.59 gramos (63% de rendimiento) de 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-
25 il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforil)amino)propanoato de

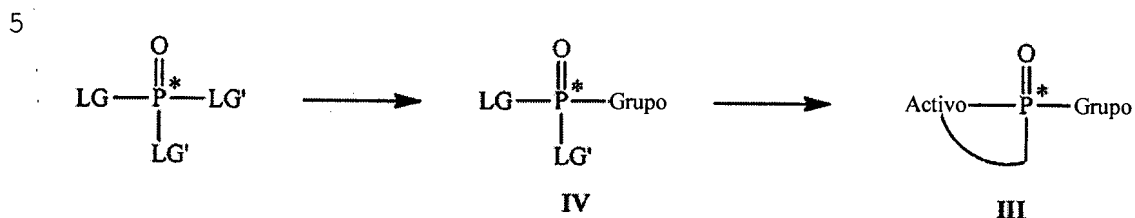
(2S)-neopentilo (140) como una espuma blanquecina.

Datos de 140: UPLC-MS: $m + 1 = 661$; ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ ,
ppm: 8.13-8.09 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H),
7.53-7.46 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.00 (dd, $J = 19, 6$ Hz,
5 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H),
4.52-4.46 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.02
(d, $J = 3$ Hz, 3H), 3.77 (dd, $J = 6, 10$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J =$
6, 10 Hz, 1H), 1.38 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 1.08 (dd, $J = 19, 6$
Hz, 3H), 0.85 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ , ppm: 5.45
10 (s), 4.93 (s)

Los ejemplos citados anteriormente pueden ser
modificados por alguien de experiencia ordinaria sin
experimentación indebida con el fin de obtener composiciones
que contengan composiciones enantiomérica o
15 diastereoméricamente enriquecidas comprendidas de un
compuesto de fórmula I, un compuesto de Fórmula II o un
compuesto de fórmula III. Los ejemplos citados anteriormente
pueden ser modificados por alguien de experiencia ordinaria
sin experimentación indebida con el fin de obtener
20 composiciones que contengan composiciones enantiomérica o
diastereómericamente enriquecidas comprendidas de un
compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmula III donde el
activo está comprendido de alguno de los compuestos 1-90
(menos uno o más átomos de hidrógeno).

Preparación de compuestos que están dentro del alcance del Compuesto III

Se contempla que un compuesto representado por la fórmula **III** puede ser preparado por el siguiente esquema,



como se describe en WO 2008/079206 (US 2010/0022468).

10

Actividad biológica

Ensayo de inhibición del HCV. Las células ET-lunet o clon A se sembraron a una densidad de 1500 o 3000 células por cavidad en una placa de 96 cavidades, respectivamente.

15 Los compuestos de prueba diluidos en serie en el medio de cultivo sin G418 se adicionaron a las células de modo que la concentración final de DMSO fue de 0.5%. Las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% CO₂ por 4 días. La inhibición de la replicación del ARN de VHC se determinó por

20 PCR (RT-PCR) en tiempo real o por la medición de los niveles de luminiscencia expresada vía el gen reportero de luciferasa codificado dentro el replicón ET. Brevemente, para el ensayo de RT-PCR, el ARN total se extrajo mediante el kit de RNeasy-96 como se recomienda por el fabricante (Qiagen, Valencia,

25 CA), transcrito inverso en cADN y amplificado usando una

mezcla de sonda y cebador para ARN 5'-NTR de HCV y ARN ribosomal humano (rARN) en una reacción de RT-PCR de una etapa como se describió anteriormente (Stuyver, J. L. et al. Antiviral Chem. Chemother. (2006) 17, 79-87). Se utilizó un
5 método de cuantificación relativa para determinar el alcance de la inhibición. El ciclo de umbral (C_t) de rARN se sustrajo de C_t de ARN de HCV (ΔC_t). El promedio ΔC_t de los controles de células de DMSO luego se sustrajo de ΔC_t de la muestra tratada con el compuesto ($\Delta\Delta C_t$). El porcentaje de inhibición
10 se determinó utilizando la siguiente ecuación: $\% = (1 - (2^{-\Delta\Delta C_t})) \times 100$. Para el ensayo de replicón con base en luciferasa, la luminiscencia se midió utilizando un lector de placas Victor3 (Perkin-Elmer, Boston, MA) después de la adición del reactivo de Bright-Glo según lo recomendado por el fabricante
15 (Promega, Madison, WI). El porcentaje de inhibición de la replicación del HCV se determinó comparando el cambio en la luminiscencia de las cavidades tratadas con el fármaco contra los controles de las células de DMSO. Los valores EC_{50} y EC_{90} , las concentraciones a las cuales 50% y 90% de inhibición se
20 lograron, fueron determinadas usando el software GraphPad Prism (San Diego, CA).

Ensayos de citotoxicidad de la célula. Cada compuesto (diluido en serie de 100 μM) fue agregado a células Huh7 (2×10^3 células/cavidad), HepG2 (2×10^3

células/cavidad), BxPC3 (2×10^3 células/cavidad), o CEM (5×10^3 células/cavidad) y se les permite para incubar durante 8 días a 37°C . Se utilizó un medio solo de control para determinar el valor de absorbancia mínima y una celda sin
 5 tratar. Al final del período de crecimiento, el tinte MTS desde el kit de Ensayo de Proliferación Celular de Una Solución Acuosa CellTiter 96 (Promega) se agregó a cada cavidad y la placa se incubó por 2 horas adicionales. La absorbancia a 490 nm se leyó con un lector de placas Victor3
 10 (Perkin Elmer) usando las cavidades del medio solo de control como soluciones testigo. El valor de inhibición del 50% (CC_{50}) se determinó mediante la comparación de la absorbancia en cavidades que contienen células y compuesto de prueba con cavidades de control de células sin tratar.

15

20

25

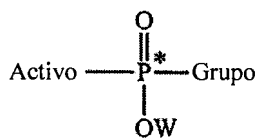
Compuesto	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
110	0.22	> 20
117	0.13	> 20
140	0.0035	> 20
137	0.0017	> 1
137a	0.0037	0.93
137b	0.0036	1.84
133	0.078	4.14
134	0.56	> 20
132	0.30	> 10
132a	0.30	> 20
132b	0.35	> 20
131a	0.093	> 20
131b	0.186	> 20
44	0.020	> 10^a
135	0.081	> 20
138	5.56^b	800^a
139	0.020	> 10
^a Ensayo MTT; ^b PCR		

Esta solicitud reivindica la prioridad para US 61/319,513, presentada el 31 de Marzo de 2010 y US 61/319,548, presentada el 31 de Marzo de 2010, el tema del cual se incorpora como referencia en su totalidad.

5 El tema de la Solicitud de Patentes de Estados Unidos Nos. 12/053,015 presentada el 21 de Marzo de 2008; 12/783,680, presentada el 20 de Mayo de 2010 se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. El tema de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 10 61/179,923, presentada el 20 de Mayo de 2009, 61/319,513, presentada el 31 de Marzo de 2010, y 61/319,548, presentada el 31 de Marzo de 2010 se incorporan como referencia en su totalidad. El tema esencial de todas las referencias citadas se incorporan en la presente como referencia. En caso de que 15 el significado de un término incorporado entre en conflicto con el significado de un término definido en la presente, el significado del término contenido en la presente descripción controla el significado del término incorporado.

REIVINDICACIONES

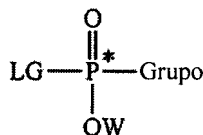
1. Un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I:



I

10 caracterizado porque comprende

a) hacer reaccionar un activo protegido o no protegido con una base para formar una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido de
15 fórmula II:



II

en donde Grupo es como se define en la presente, W es un arilo o $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3 y LG es un grupo saliente;

b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a
25

cromatografía, extracción, o cristalización para obtener el compuesto deseado.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la base es un reactivo básico.

5 3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el Activo es un compuesto nucleósico, análogo de nucleósido, o no nucleósido.

 4. El proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el nucleósido se selecciona de entre
10 los compuestos 1-8, 10-13, 15-20, 22, 24-26, 28-32, 39, y 41-43.

 5. El proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el análogo de nucleósido se selecciona de entre los compuestos 33-38 y 40.

15 6. El proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto no nucleósido se selecciona de entre los compuestos 44-90.

 7. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se obtiene
20 por un proceso que comprende:

 1) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en donde LG' , independiente de LG , es un grupo saliente, con

 (i) un precursor de grupo, como se define en la presente, y una primera base para obtener
25 $(LG)P(O)(LG')(Grupo)$ seguido por la reacción de

(LG)P(O)(LG')(Grupo) con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes,

5 (ii) HOW y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(OW) seguido por la reacción de (LG)P(O)(LG')(OW) con un precursor de grupo y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en donde la
10 primera base y la segunda base son las mismas o diferentes, o

(iii) la combinación de un grupo, HOW y al menos una base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo); o

15 2) hacer reaccionar (WO)P(O)(LG')₂, en donde LG' es un grupo saliente, con

(i) un precursor de grupo y una primera base para obtener (WO)P(O)(LG')(Grupo) seguido por la reacción de (WO)P(O)(LG')(Grupo) con un
20 precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes.

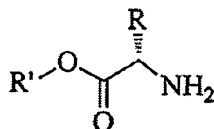
8. El proceso de conformidad con la reivindicación
25 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se obtiene

por un proceso que comprende:

hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en donde LG' es un grupo saliente, con (i) un precursor de grupo y una primera base para obtener $(WO)P(O)(LG')(Grupo)$ seguido por la
 5 reacción de $(WO)P(O)(LG')(Grupo)$ con un precursor de grupo saliente y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(Grupo)$, en donde la primera base y la segunda base son las mismas o diferentes.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación
 10 8, caracterizado porque LG' es cloruro y W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o 3.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación
 9, caracterizado porque el Grupo se deriva de un derivado de
 15 aminoácido o sal de adición de ácido (HX) del mismo que tiene la siguiente estructura:



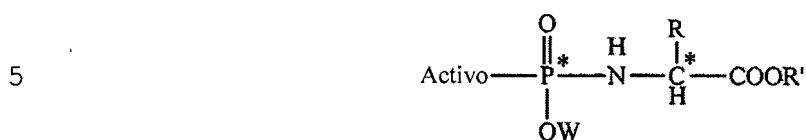
20 en donde R es un sustituyente encontrado en un aminoácido que se presenta naturalmente y R' es un alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-7} .

11. El proceso de conformidad con la reivindicación
 10, caracterizado porque R es metilo o isopropilo.

25 12. Un proceso para preparar una composición que

217

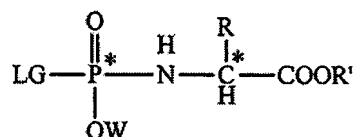
comprende un activo que contiene fósforo enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de fórmula I-1:



I-1

caracterizado porque comprende

- a) hacer reaccionar un activo protegido o no
 10 protegido con una base para formar una sal del activo y luego hacer reaccionar la sal con un compuesto de fórmula II-1



15

II-1

en donde

- el activo es un nucleósido, análogo de nucleósido, o compuesto no nucleósido; W es un arilo o -
 (CH₂)_nSC(O)C(CH₃)_m(CH₂OH)_{3-m}, donde n es 2 o 3 y m es 0, 1, 2 o
 20 3; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en algunos de los aminoácidos que se presentan naturalmente, o R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido, un
 25 alcóxido sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no

sustituido; y R' es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alcarilo sustituido o no sustituido, o un arilo sustituido o no sustituido;

5 b) opcionalmente desproteger el compuesto obtenido en la etapa a) y

 c) opcionalmente someter el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción, o cristalización para obtener el
10 compuesto II-1.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la base es un reactivo básico.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el Activo es un nucleósido, un
15 análogo de nucleósido, o un compuesto no nucleósido.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el nucleósido se selecciona de entre los compuestos 1-8, 10-13, 15-20, 22, 24-26, 28-32, 39, y 41-43.

20 16. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R es un radical observado en alguno de los aminoácidos que se presentan naturalmente y R' es un alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇.

17. El proceso de conformidad con la reivindicación
25 15, caracterizado porque R es metilo o isopropilo y R' es un

alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇.

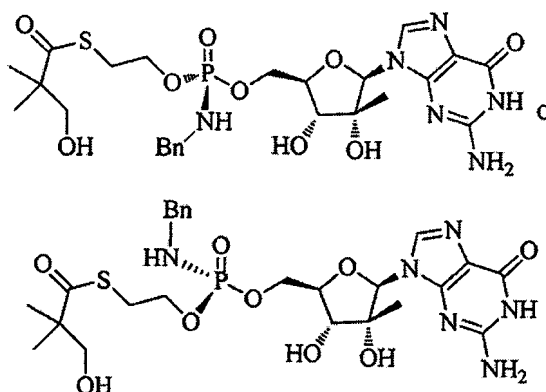
18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones.

19. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

20. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el análogo de nucleósido se selecciona de entre los compuestos 33-38 y 40.

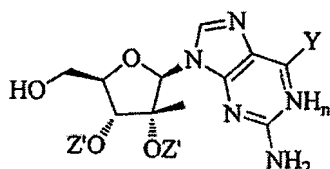
21. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto no nucleósido se selecciona de entre los compuestos 44-90.

22. Un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura:



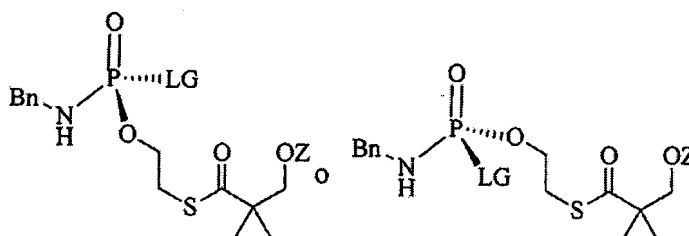
caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector y Y es =O o -Oalquilo de C₁₋₆, con la condición que ---- sea un enlace sencillo y n sea 1 cuando Y es =O, y ---- sea un enlace doble y n = 0 cuando Y es -Oalquilo de C₁₋₆;

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura,



donde LG es un grupo saliente, Z es hidrógeno o un grupo protector, y Bn es -CH₂Ph; y

c) opcionalmente desprotección.

23. El proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque Z es hidrógeno y Z' es hidrógeno.

24. El proceso de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones.

25. El proceso de conformidad con la reivindicación

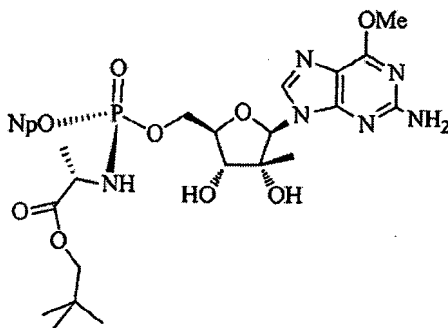
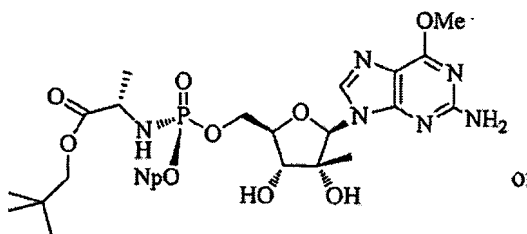
23, caracterizado porque LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

5 26. El proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el reactivo básico es un reactivo de Grignard.

27. El proceso de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el reactivo básico es un haluro de 10 t-butilmagnesio.

28. El proceso de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el reactivo básico es bromuro de t-butilmagnesio o cloruro de t-butilmagnesio.

29. Un proceso para preparar un compuesto que tiene 15 la estructura

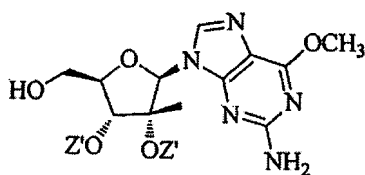


222

caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

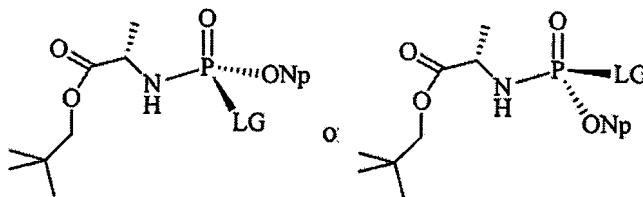
5



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector;

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura,

10



donde LG es un grupo saliente y Np es naftalen-1-

15 ilo; y

c) opcionalmente desprotección.

30. El proceso de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque Z' es hidrógeno.

31. El proceso de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones.

32. El proceso de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-

25

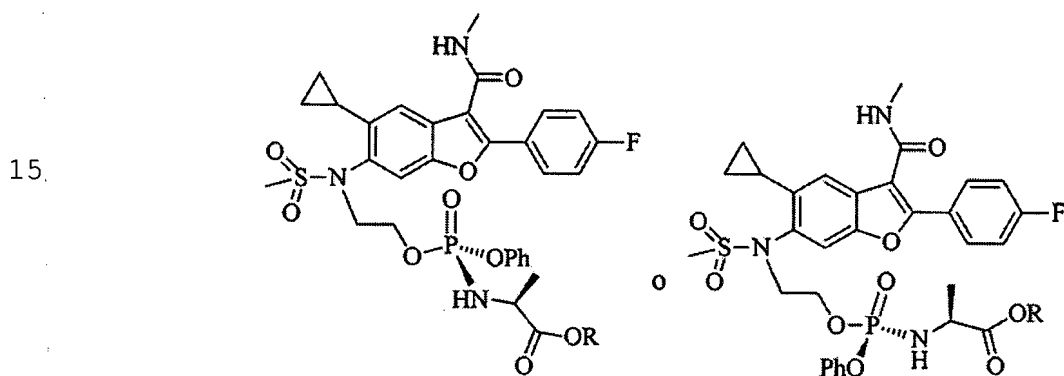
diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

33. El proceso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el reactivo básico es un reactivo de Grignard.

34. El proceso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio.

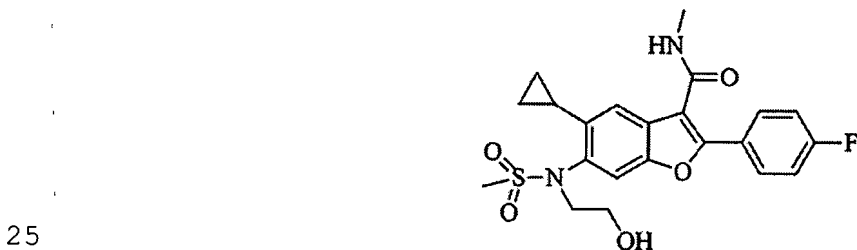
35. El proceso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el reactivo básico es bromuro de t-butilmagnesio o cloruro de t-butilmagnesio.

36. Un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque comprende:

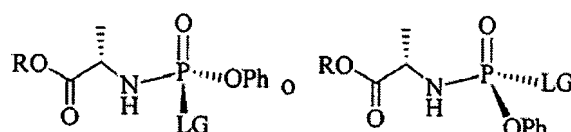
20 a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura,

5



donde LG es un grupo saliente y R es un alquilo de C₁₋₆ o un cicloalquilo de C₃₋₇.

10

37. El proceso de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones.

15

38. El proceso de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque LG se selecciona de entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido, y 2,4,6-triclorofenóxido.

20

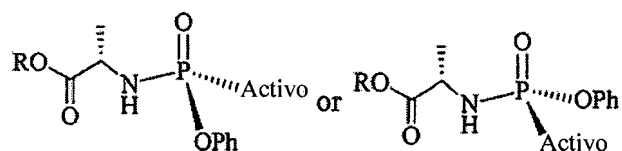
39. El proceso de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio.

40. El proceso de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el reactivo básico es bromuro de t-butilmagnesio o cloruro de t-butilmagnesio.

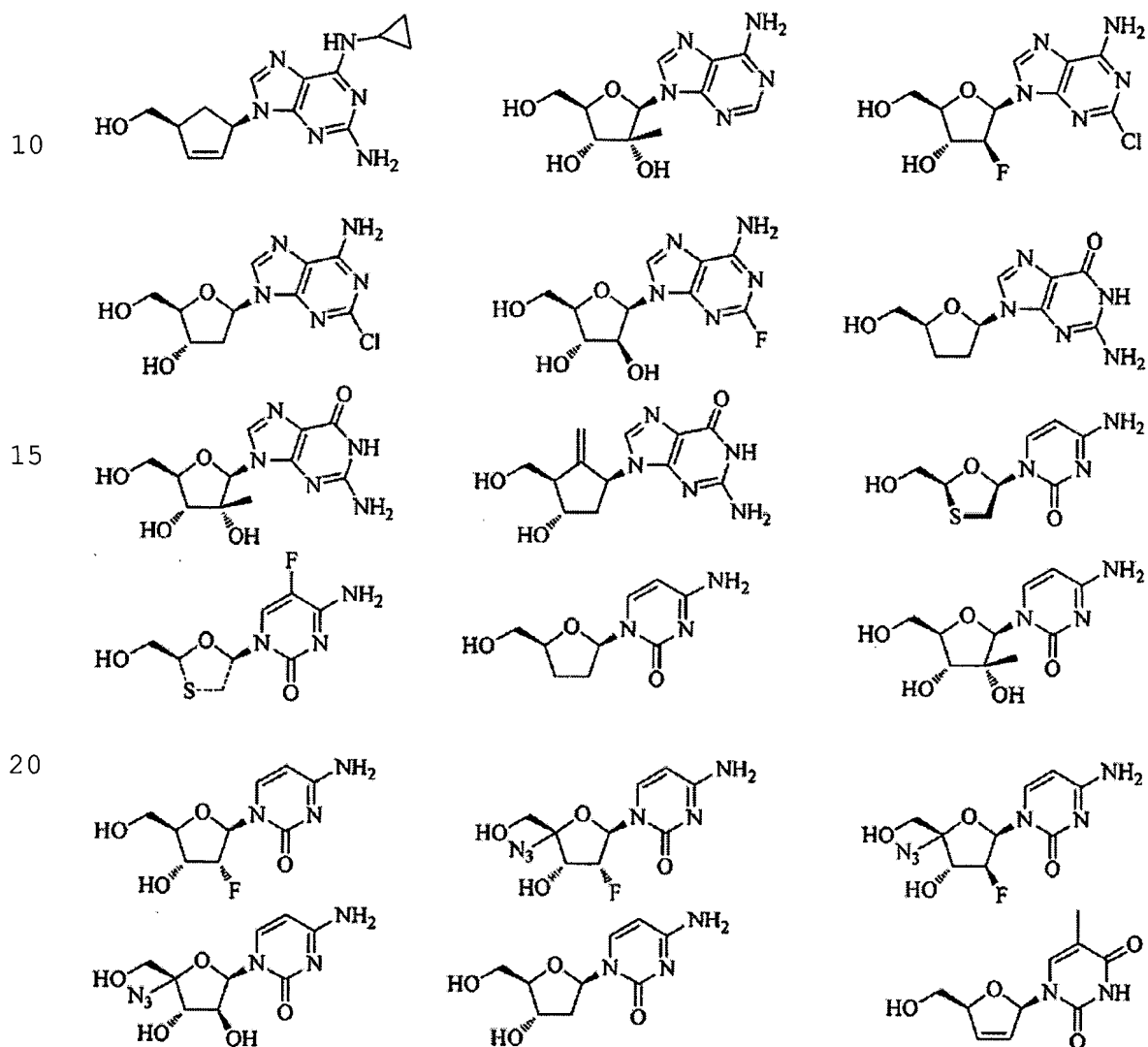
25

41. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

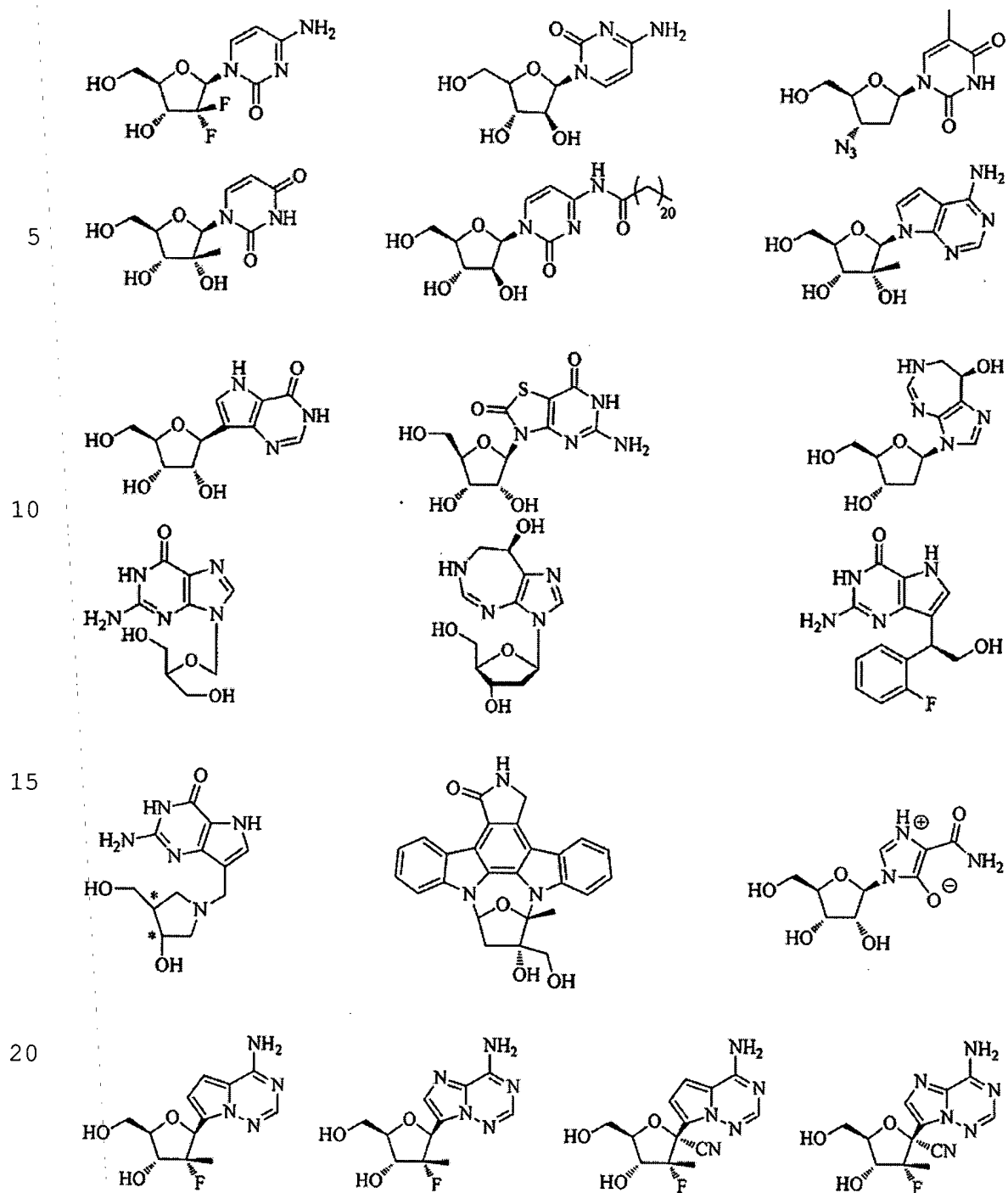
225



caracterizado porque R es un alquilo de C₁₋₆ o un
 5 cicloalquilo de C₃₋₇ y el Activo está comprendido de alguna de
 las siguientes estructuras químicas con al menos un hidrógeno
 en un grupo hidroxilo primario o secundario



226

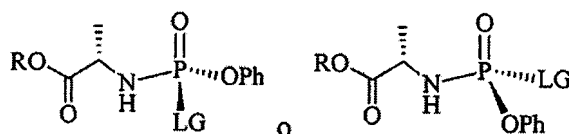


42. Un proceso para preparar el compuesto de
 25 conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque

comprende

a) hacer reaccionar alguno de los compuestos señalados con reactivo básico para obtener una sal de alguno de los compuestos; y

5 b) hacer reaccionar la sal de alguno de los compuestos con



10 43. El proceso de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones.

44. El proceso de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el reactivo básico es un reactivo de Grignard.

15 45. El proceso de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el reactivo de Grignard es un haluro de t-butilmagnesio.

20 46. El proceso de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque el haluro de t-butilmagnesio está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 con relación a alguno de los compuestos.

25 47. El proceso de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque el haluro de t-butilmagnesio está

presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1, aproximadamente 1.1, aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 5 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, o aproximadamente 2.5 con relación a alguno de los compuestos.

48. El proceso de conformidad con la reivindicación 10 46, caracterizado porque el haluro de t-butilmagnesio está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.1 con relación a alguno de los compuestos.

49. El proceso de conformidad con la reivindicación 15 46, caracterizado porque el haluro de t-butilmagnesio está presente en una cantidad equivalente molar de aproximadamente 2 a aproximadamente 2.1 con relación a alguno de los compuestos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen activos que contiene fósforo, su uso como activos para tratar enfermedades, y un proceso estereoselectivo para preparar los mismos. También se
5 describen intermediarios sintéticos útiles y procesos para prepararlos.

122590

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 108685	
				Bogotá D.C., Octubre 17 de 2012 - 16:11:12	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446244945	17/10/2012	13.640.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
39 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.170.000.00	
				\$1.170.000.00	
=====					
SON: **UN MILL & OACUTE; N CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-195599- -00000-0000 Fecha: 2012-10-30 17:01:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 235					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Octubre 17 de 2012 - 16:11:17					

122540

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 105872	
				Bogotá D.C., Octubre 08 de 2012 - 17:30:12	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446248482	08/10/2012	41.491.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-195599- -00000-0000 Fecha: 2012-10-30 17:01:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 235					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 8 de 2012 - 17:30:20					



No. 12-195599- -00000-0000

Fecha: 2012-10-30 17:01:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONESE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐