

No. 13-199113-00000-0000

Fecha: 2013-08-22 14:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

13-199113

54. TITULO: MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS
DEL PRECURSOR Z DE MOLIBDOPTERINA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A01N 57/00

71. SOLICITANTE: ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: Connecticut, Estados Unidos de América.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO dicación	
		 No. 13-199113- -00000-0000 Fecha: 2013-08-22 14:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 201	
1	TIPO DE SOLICITUD		☒ Patente de Invención ☐ Modelo de utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/025689	Fecha 17 de Febrero de 2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/112922 A1	Fecha 23 de Agosto de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DEL PRECURSOR Z DE MOLIBDOPTERINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A01N 57/00		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC..			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 352 Knotter Drive, Cheshire, CT 06410		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: Cheshire CT 06410,		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
VER HOJA ANEXA			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
VER HOJA ANEXA			PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
(32) FECHA AAA/MM/DD			
Estados Unidos de América	US	61/444.399	2011/02/18
Estados Unidos de América	US	61/444.280	2011/02/18
Estados Unidos de América	US	61/444.389	2011/02/18
Estados Unidos de América	US	61/498.801	2011/06/20
Estados Unidos de América	US	61/498.808	2011/06/20
Estados Unidos de América	US	61/599.314	2012/02/15

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
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.			
☐ 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		
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.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ 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 13-0077579 // 13-0082954	Fecha 05/08/2013 21/08/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 132		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. y Sustitución	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 106		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 3		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.	
		P-3906	

ANEXO INVENTORES

- 1.) **LONG, Xiangtian**
(c/o Room 2-2-302, Gezhi Garden, Sun Yat-sen University Guangzhou Higher Education Mega Center, Pan Yu District, Guangzho, 510006, Republican De China);
- 2.) **DAI, Danmei**
(c/o Room A1905, Building 19, Dongfang 3 Lu, Tianhe District, Guangzhou, 510630, Republica De China);
- 3.) **BRUNNER, Andreas**
(c/o Metzgergasse 2, CH-3900 Brig, Suiza);
- 4.) **WATT, Derek Kevin**
(c/o 150 Hill Road, Belmont, Lower Hutt, 5010 Nueva Zelanda);
- 5.) **CLINCH, Keith**
(c/o 144B Seddon Street, Naenae, Lower Hutt, 5011 Nueva Zelanda);
- 6.) **BAARS, Sylvia Myrna**
(c/o 28 Coolidge Street, Brooklyn, Wellington, 6021 Nueva Zelanda);
- 7.) **DIXON, Rachel Anne**
(c/o 24 Izard Road, Khandallah, Wellington, 6035 Nueva Zelanda);
- 8.) **LITTLE, Gillian Mary**
(c/o 4 Warder Close, Dunmow Essex CM6 3TT Gran Bretaña);
- 9.) **LANDREAU, Cyrille Abel Sébastien**
(c/o 9 Woodland Way, Ongar Essex CM59EP Gran Bretaña);
- 10.) **PROISY, Nicolas Georges Rene**
(c/o 5 Keats Close, Royston Hertfordshire SG8 5AU Gran Bretaña).

MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DEL PRECURSOR Z DE MOLIBDOPTERINA

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional U. S. Nros. de serie 61/444.399, presentada el 18 de febrero de 2011; 61/498.801, presentada el 20 de junio de 2011; 61/444.280, presentada el 18 de febrero de 2011; 61/498.808, presentada el 20 de junio de 2011; y 61/444.389, presentada el 18 de febrero de 2011; y 61/599.314, presentada el 15 de febrero de 2012, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

En la presente se proveen métodos sintéticos para preparar el precursor Z derivado de molibdopterina y los novedosos compuestos intermediarios sintéticos útiles en la presente. En la presente también se proveen compuestos intermediarios útiles, derivados, profármacos, sales, solvatos, e hidratos del precursor Z, farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son útiles para, entre otras cosas, tratar enfermedades asociadas con la deficiencia de cofactor de molibdeno.

ANTECEDENTES

La deficiencia de cofactor de molibdeno (Moco) es un trastorno genético pleiotrópico. El Moco consiste en molibdeno covalentemente ligado a uno o dos ditiolatos fijados a una única parte pterina tricíclica que comúnmente lleva la designación de molibdopterina (MPT). El Moco se sinteriza mediante un tratamiento biosintético que puede dividirse en cuatro pasos, de acuerdo con el compuesto intermediario biosintético precursor Z (cPMP, cyclic pyranopterin monophosphate, monofosfato de piranopterina cíclica), MPT, y MPT adenilato. Las mutaciones en los genes de Moco biosintetasa tienen como resultado la pérdida de la producción de las enzimas dependientes de molibdeno: sulfito-oxidasa, xantina oxidoreductasa, y aldehído oxidasa. Si bien las actividades de la totalidad de estas tres enzimas que contienen cofactor son afectadas desfavorablemente

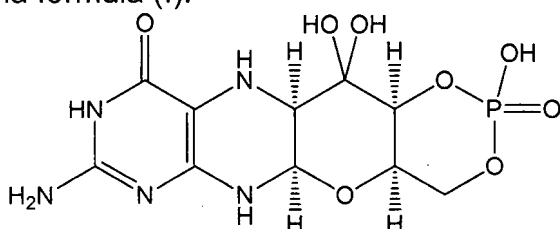
por la deficiencia de cofactor, las consecuencias devastadoras de la enfermedad pueden rastrearse a la pérdida de la actividad de la sulfito oxidasa. La deficiencia de Moco humano es una enfermedad rara pero grave acompañada por varios síntomas neurológicos severos que incluyen un desarrollo atenuado del cerebro, ataques epilépticos no tratables, lentes oculares dislocadas, y retardo mental. Hasta hace poco, no se disponía de una terapia efectiva, y los pacientes afectados de deficiencia de Moco morían en su infancia temprana.

Se ha descubierto que la administración del precursor Z derivado de molibdopterina, un compuesto intermediario que es relativamente estable en la trayectoria biosintético del Moco, es un medio de terapia efectivo para la deficiencia de Moco humana y para las enfermedades asociadas relacionadas con la síntesis alterada de Moco (ver la Patente de los EE.UU. N.º 7,504,095). Sin embargo, lo mismo que para la mayoría de las terapias de reemplazo, el tratamiento está limitado por la disponibilidad del agente terapéutico activo.

15 SÍNTESIS

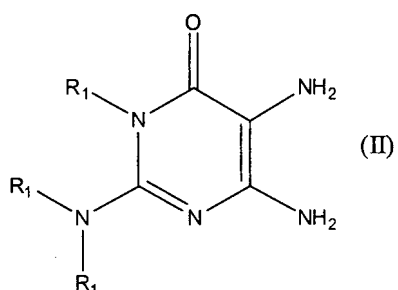
El Precursor Z (compuestos de las fórmulas (I) y (XIII)) ha sido preparado anteriormente mediante procesos de fermentación. Sin embargo, estos procesos presentan problemas de estabilidad, bajos rendimientos, y su costo es prohibitivo para su producción en gran escala. Se han propuesto los siguientes procesos sintéticos como una alternativa para estos procesos de fermentación.

Se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

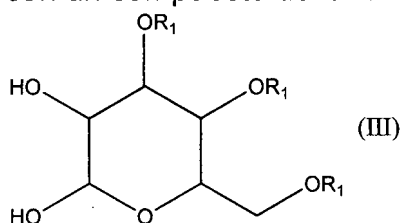


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

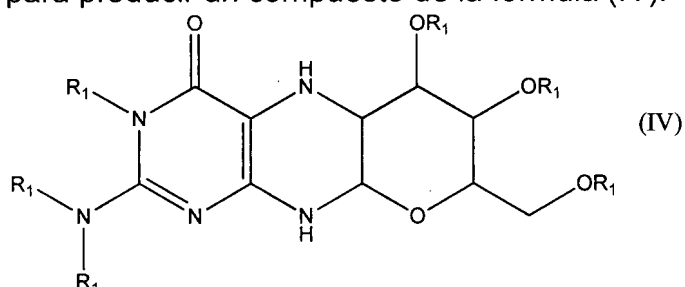
25 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (III):

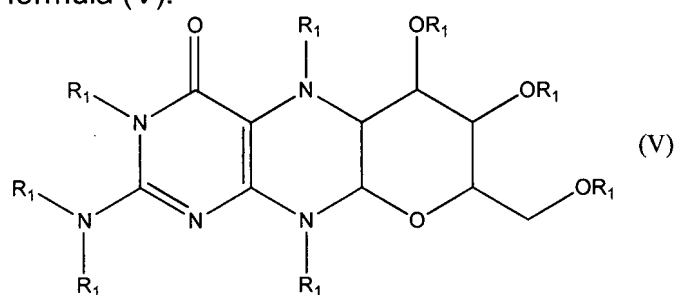


para producir un compuesto de la fórmula (IV):



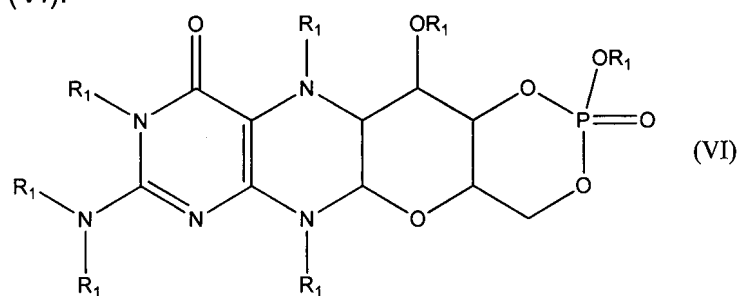
5

en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector; proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



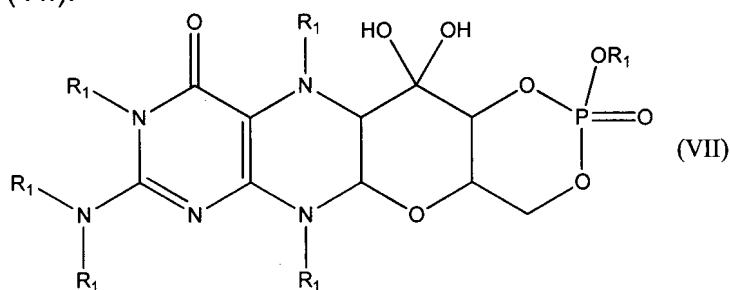
;

10 fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

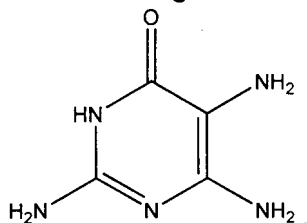


; y

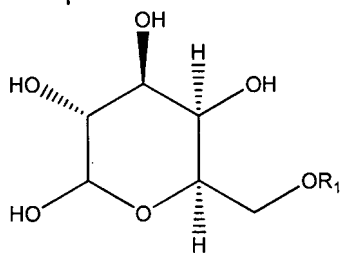
desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de HCl.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (II) es:



En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (III) es una galactosa, manosa, glucosa o gulosa protegida o no protegida. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (III) puede ser:



En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un resto de isopropilidinalacetal o bencilidinalacetal.

En algunas formas de realización, la etapa (a) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula (III) en presencia de una hidrazina. Por ejemplo, la hidrazina se puede seleccionar del grupo que consiste en fenilhidrazinas y alquilhidrazinas. En algunas formas de realización, la hidrazina es fenilhidrazina.

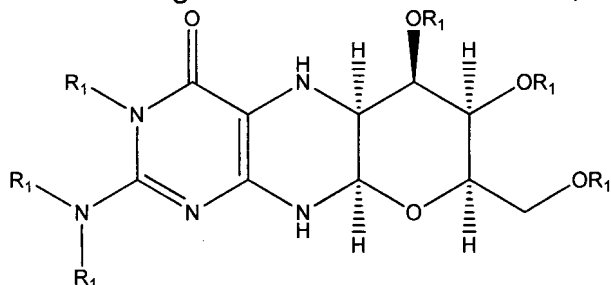
En algunas formas de realización, la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de

P(V). Por ejemplo, un agente fosforilante de P(V) se puede seleccionar del grupo que consiste en: POCl_3 ; H_3PO_4 ; $\text{PO}(\text{OBn})_x\text{Cl}_{3-x}$; $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$; y $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$. En algunas formas de realización, el agente fosforilante de P(V) es POCl_3 . En algunas formas de realización, la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V). Por ejemplo, el agente fosforilante de P(V) se puede seleccionar del grupo que consiste en: $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2\text{Cl}$; $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})(\text{NPr}_2\text{-i})\text{Cl}$; y cianoetil-O-P[N(i-Pr)₂]₂. En algunas formas de realización, la etapa (c) también comprende oxidar el fosfito resultante para preparar el fosfato del compuesto (VI).

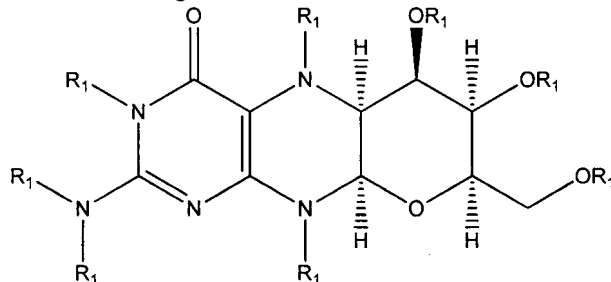
En algunas formas de realización, la etapa (d) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: RuO_4 ; Dess-Martin; DMSO/anhídrido triflico; y PDC.

En algunas formas de realización, la desprotección del compuesto de la fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas.

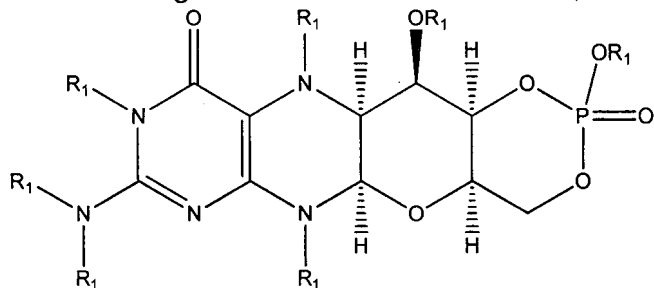
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (IV) es:



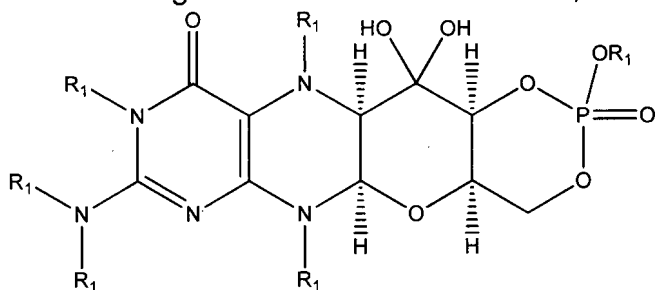
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (V) es:



En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VI) es:

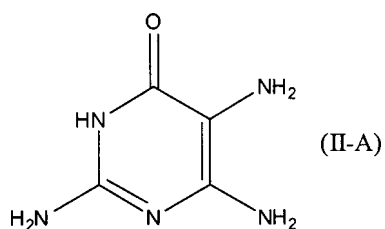


En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VII) es:

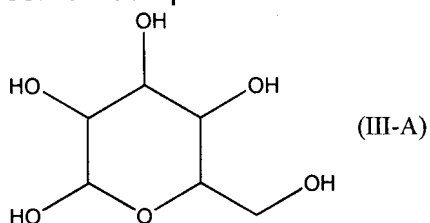


En algunas formas de realización, el proceso también comprende la formulación del compuesto de la fórmula (I) como una composición farmacéutica.

- 5 También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A):

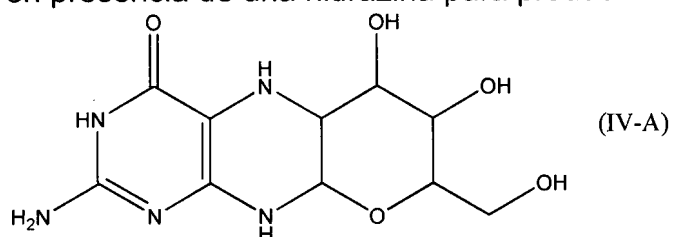


con un compuesto de la fórmula (III-A):



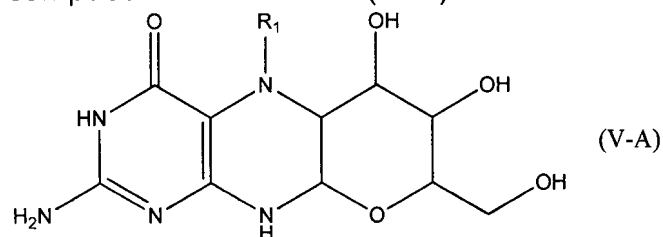
10

en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):



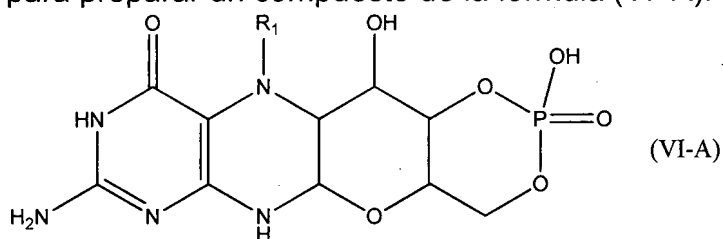
;

proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de la fórmula (V-A):



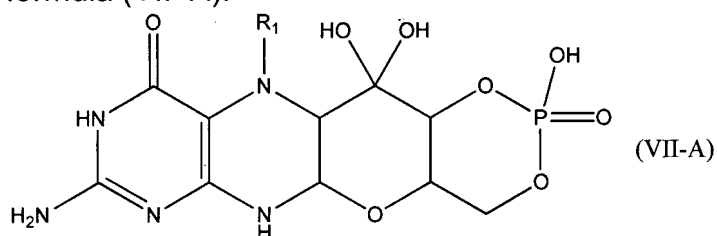
15

en donde R_1 es un grupo protector; fosforilar el compuesto de la fórmula (V-A) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-A):



;

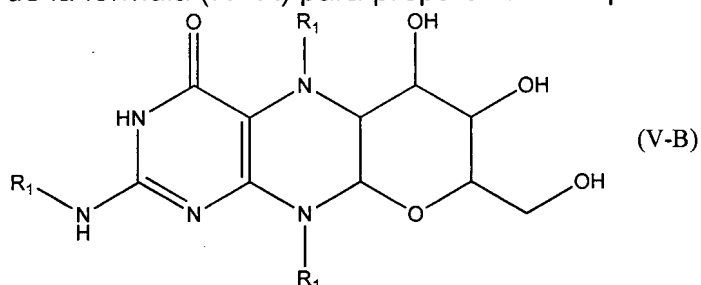
oxidar el compuesto de la fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-A):



; y

desproteger el compuesto de la fórmula (VII-A) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

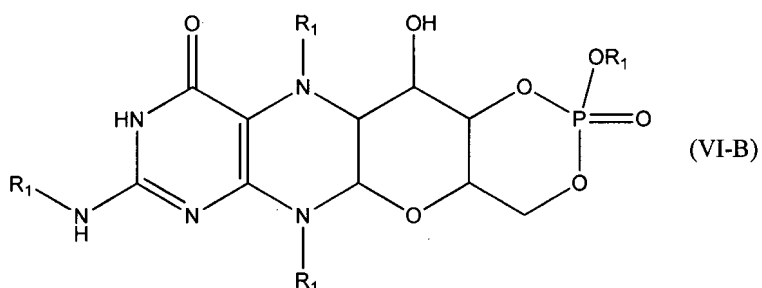
También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A) con un compuesto de la fórmula (III-A) en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de la fórmula (V-B):



15

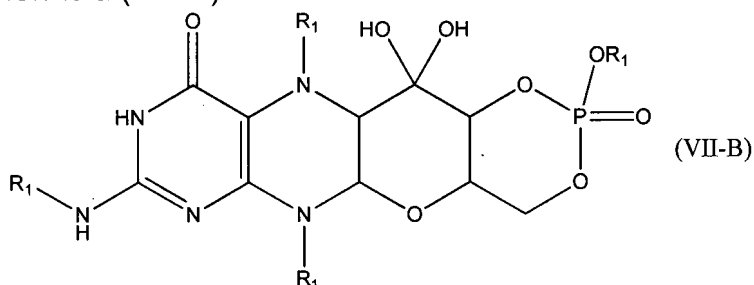
en donde cada R_1 es, de modo independiente, un grupo protector; fosforilar el compuesto de la fórmula (V-B) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-B):

9



;

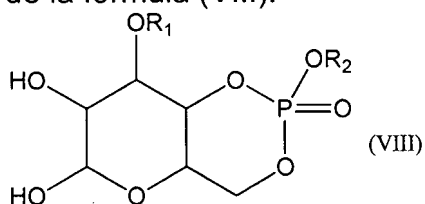
oxidar el compuesto de la fórmula (VI-B) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-B):



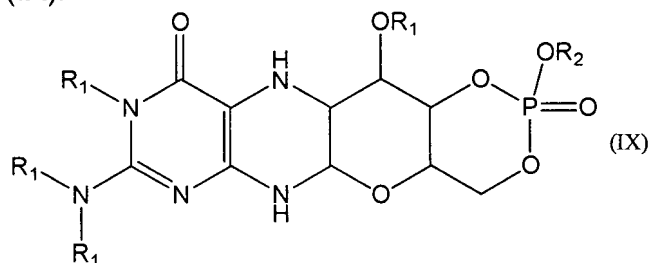
; y

- 5 desproteger el compuesto de la fórmula (VII-B) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

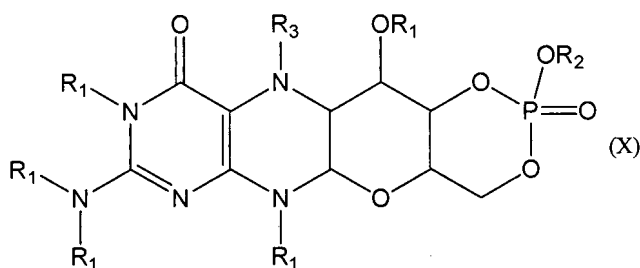
También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (VIII):



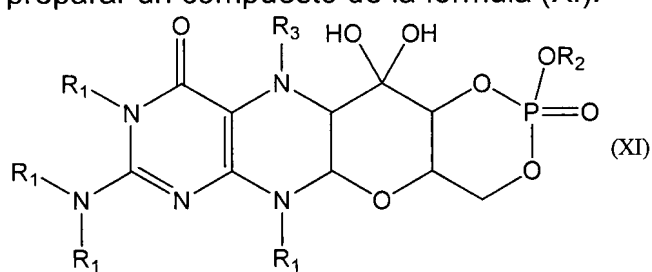
en donde es H o un grupo protector; para producir un compuesto de la fórmula (IX):



- 15 proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IX) para preparar un compuesto de la fórmula (X):



en donde R_3 es un grupo protector; oxidar el compuesto de la fórmula (X) para preparar un compuesto de la fórmula (XI):

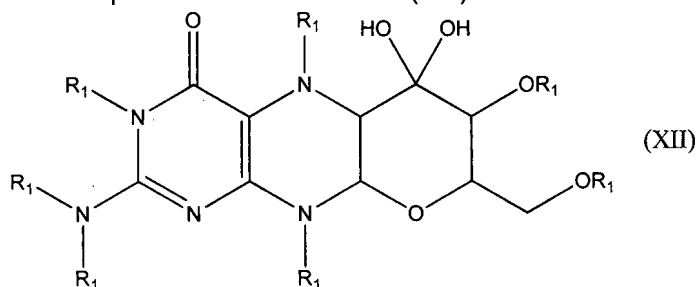


; y

- 5 desproteger el compuesto de la fórmula (XI) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con

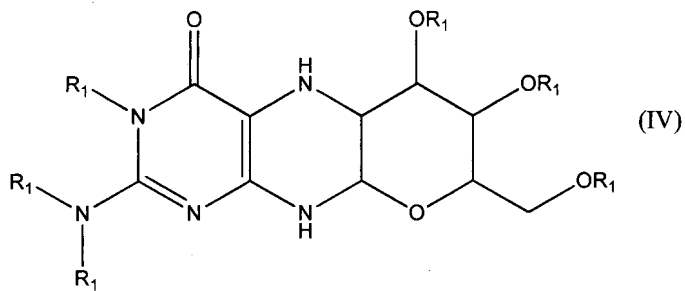
10 un compuesto de la fórmula (III) para producir un compuesto de la fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); oxidar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (XII):



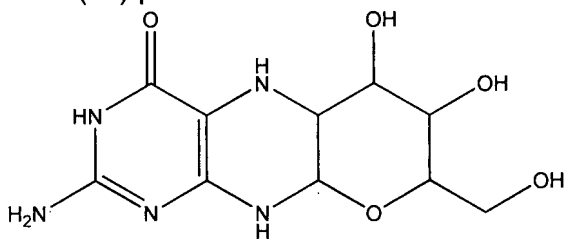
;

- 15 fosforilar el compuesto de la fórmula (XII) para preparar un compuesto de la fórmula (VII); y
- desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

Se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (IV):

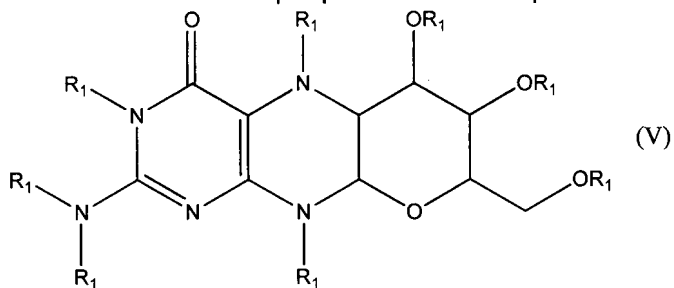


o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IV) puede ser:

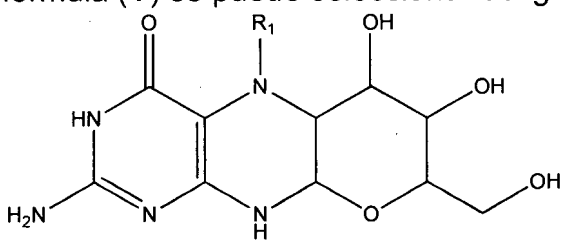


o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

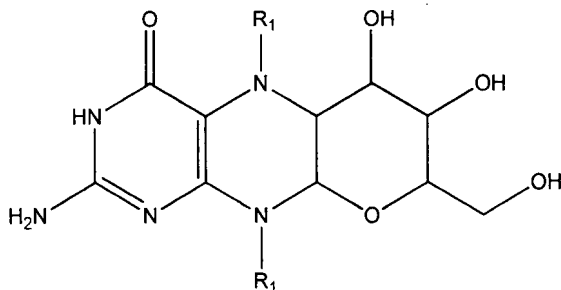
También se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (V):

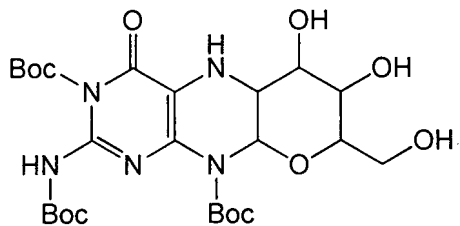
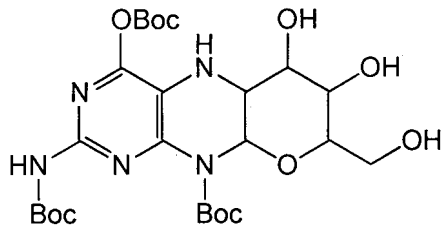
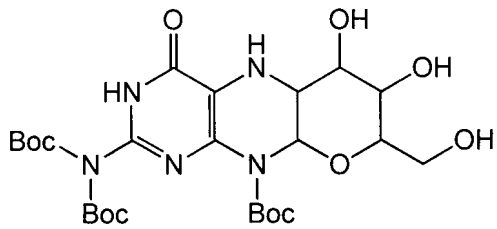


o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (V) se puede seleccionar del grupo que consiste en:



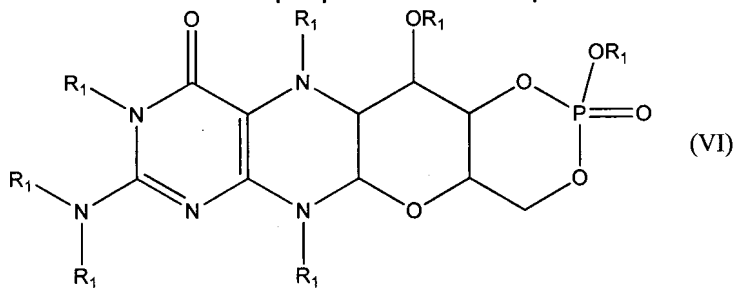
y



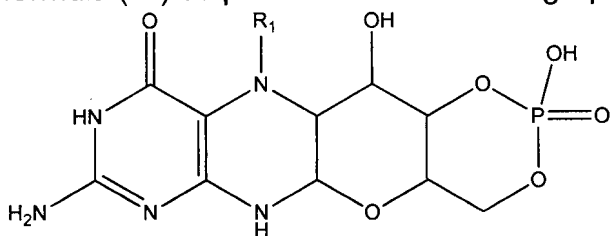


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

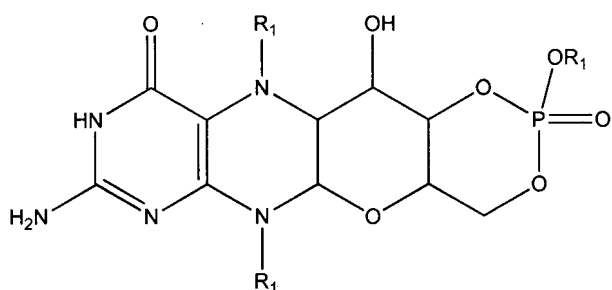
También se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (VI):



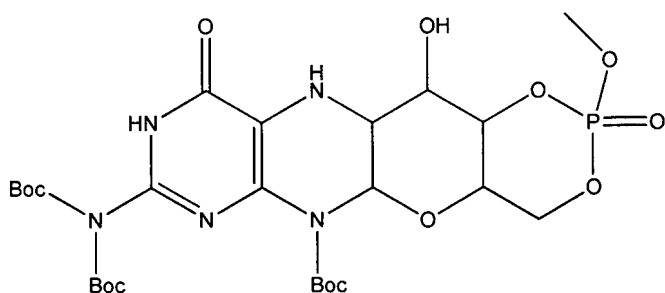
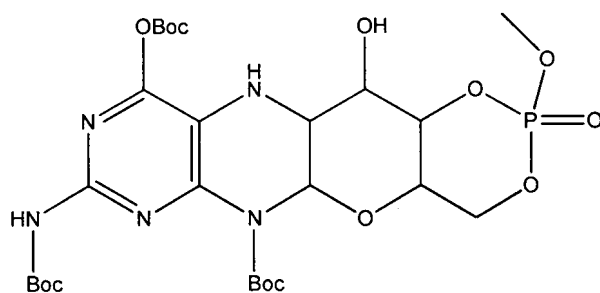
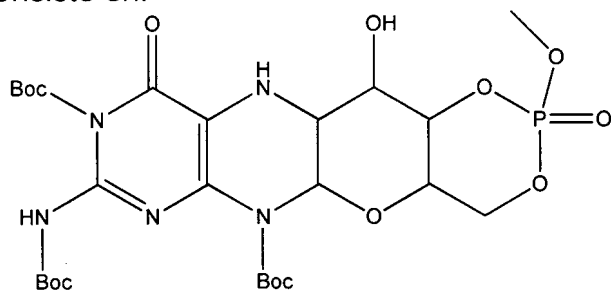
- 5 o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VI) se puede seleccionar del grupo que consiste en:



y



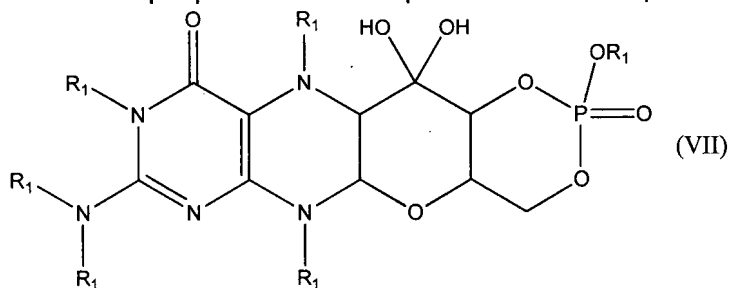
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula (VI) está seleccionado del grupo que consiste en:



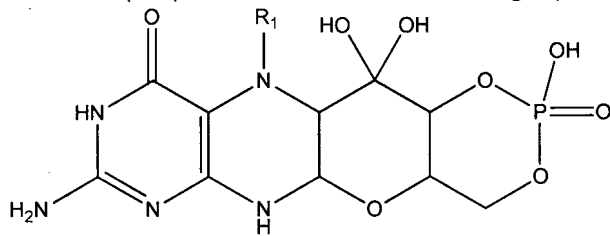
5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

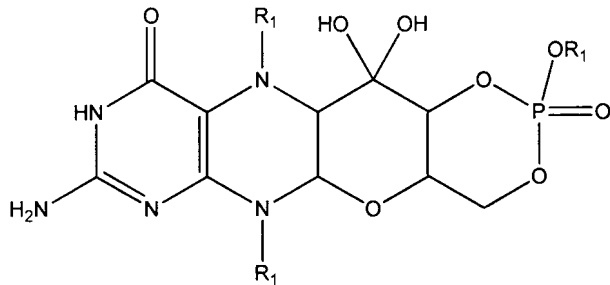
Se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (VII):



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VII) está seleccionado del grupo que consiste en:

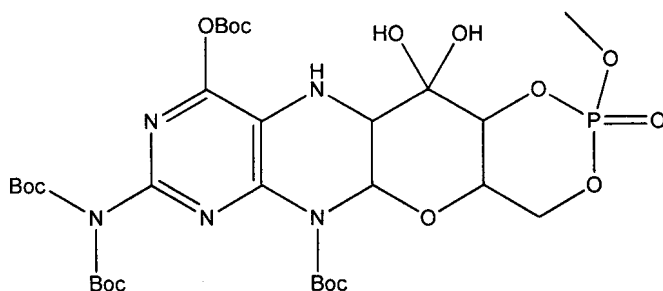
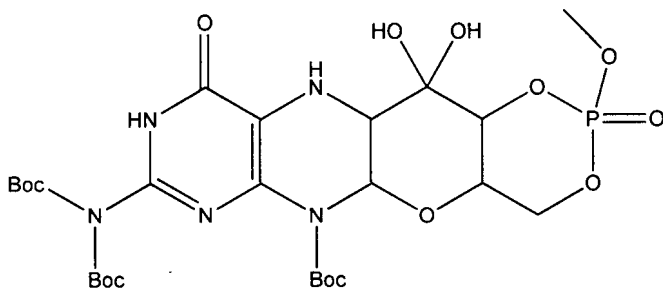
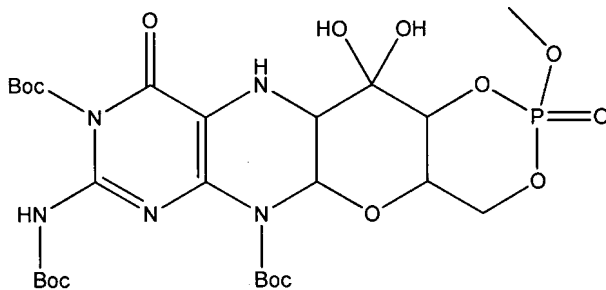


y



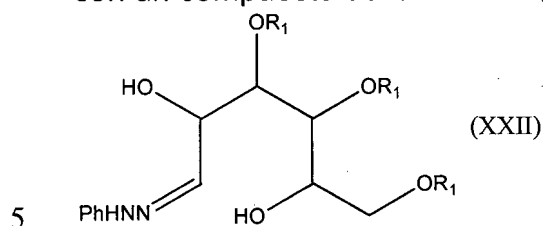
5

o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula (VII) está seleccionado del grupo que consiste en:



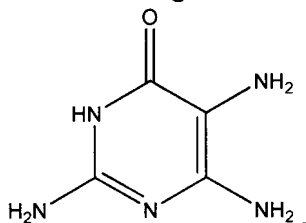
10 o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

Esta descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (XXII):

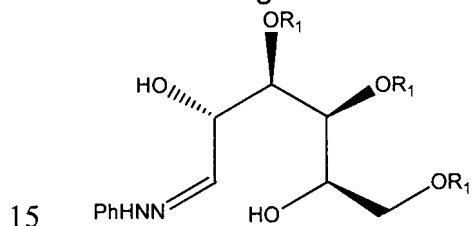


para producir un compuesto de la fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII); y desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (II) es:



En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (XXII) es:

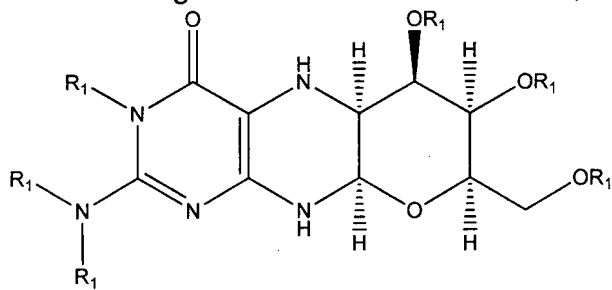


En algunas formas de realización, la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V). Por ejemplo, un agente fosforilante de P(V) se puede seleccionar del grupo que consiste en: POCl_3 ; H_3PO_4 ; $\text{PO}(\text{OBn})_x\text{Cl}_{3-x}$; $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$; y $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$. En algunas formas de realización, el agente fosforilante de P(V) es $\text{Cl}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)$.

En algunas formas de realización, la etapa (d) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: RuO_4 ; Dess–Martin; DMSO/anhídrido triflico; y PDC.

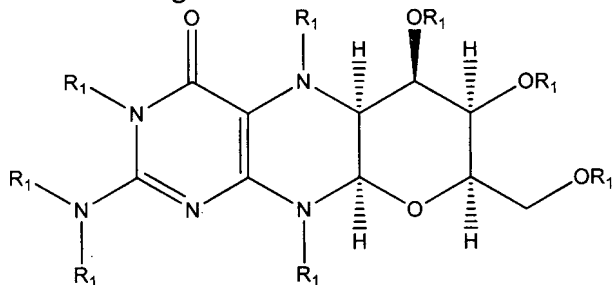
En algunas formas de realización, la desprotección del compuesto de la fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (IV) es:

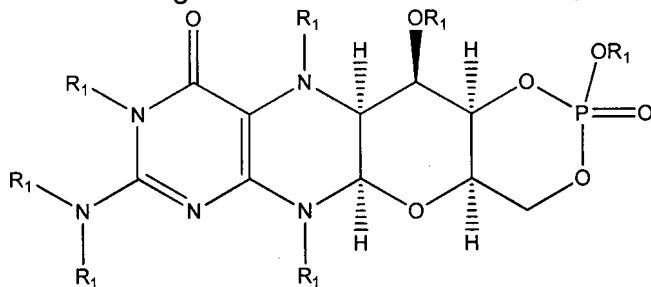


5

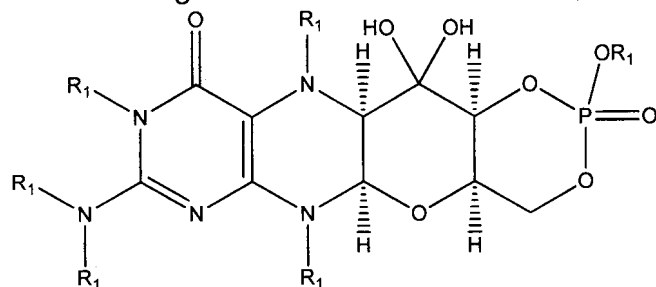
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (V) es:



En algunas formas de realización, el compuesto formula (VI) es:



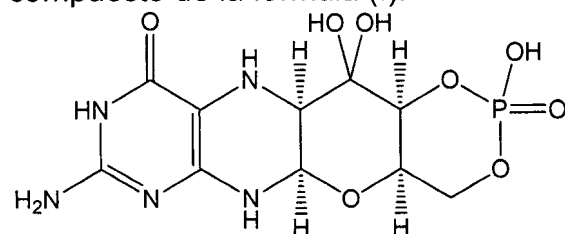
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VII) es:



10

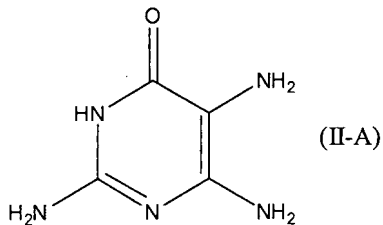
En algunas formas de realización, el proceso también comprende la formulación del compuesto de la fórmula (I) como una composición farmacéutica.

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

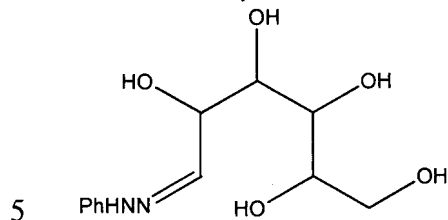


15

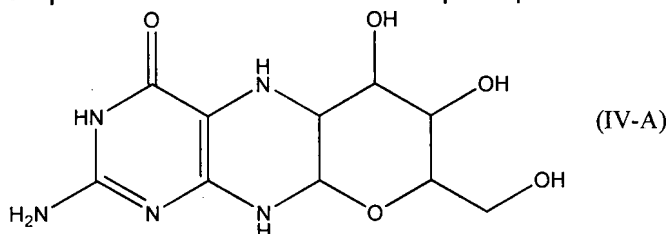
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A):



con un compuesto de la fórmula (XXII-A):

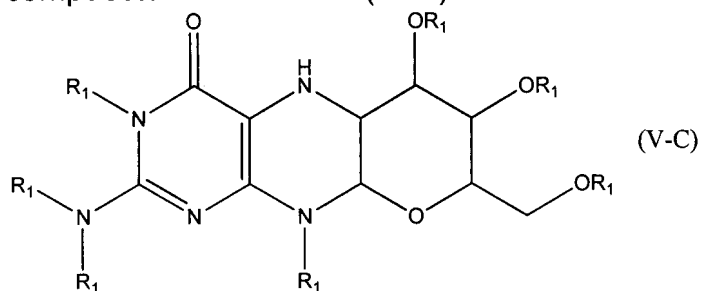


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):



;

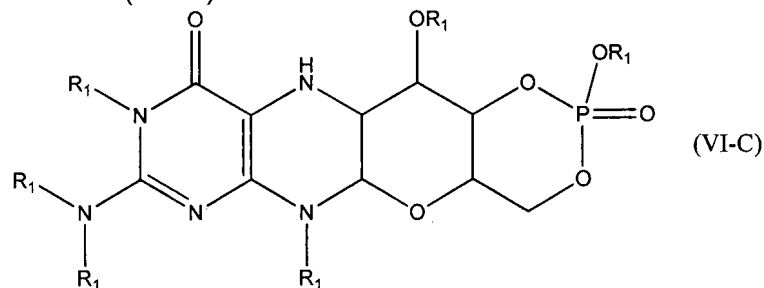
proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un
compuesto de la fórmula (V-C):



10

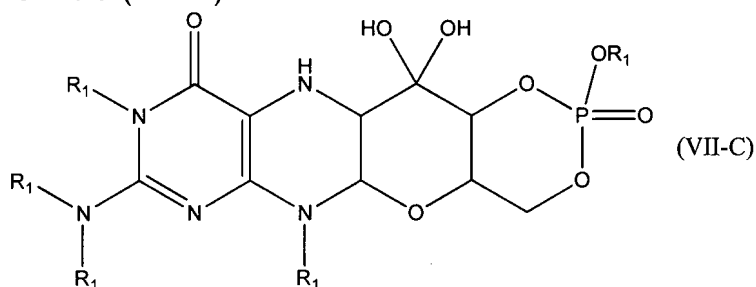
;

fosforilar el compuesto de la fórmula (V-C) para preparar un compuesto de la
fórmula (VI-C):



;

oxidar el compuesto de la fórmula (VI-C) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-C):

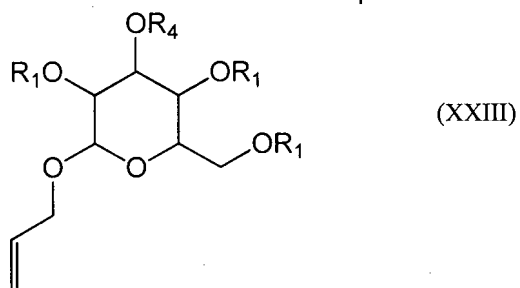


; y

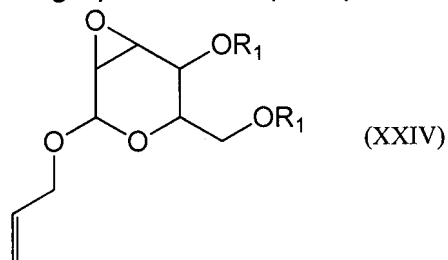
desproteger el compuesto de la fórmula (VII-C) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

Esta descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):

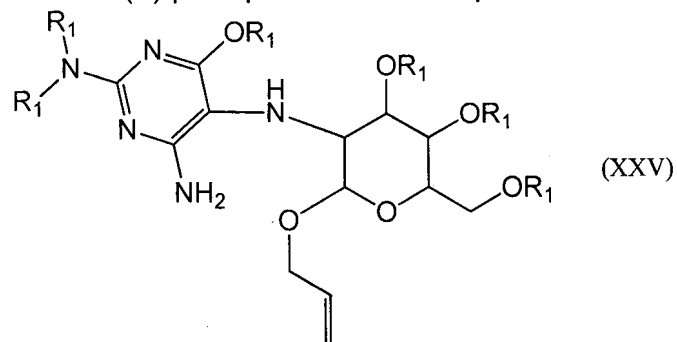


en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector y R_4 es H o un grupo saliente; para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):



;

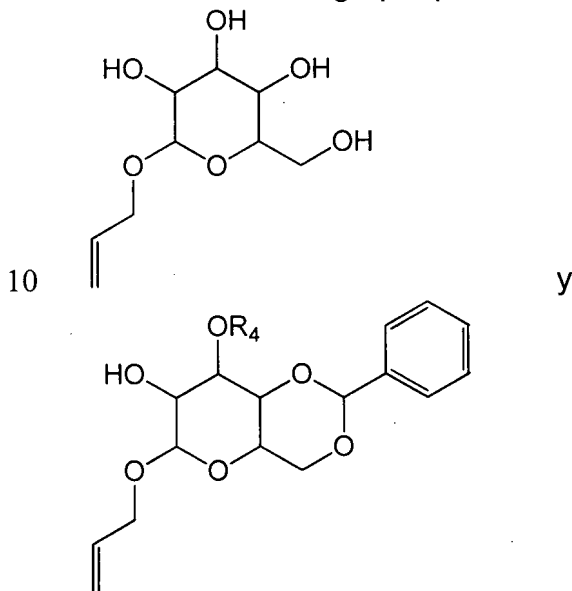
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II) para producir un compuesto de la fórmula (XXV):



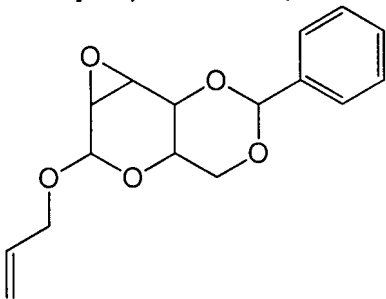
;

catalizar la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV) para producir un compuesto de la fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII); y
 5 desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

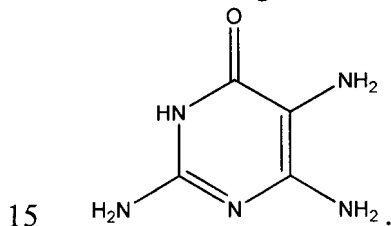
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (XXIII) está seleccionado del grupo que consiste en:



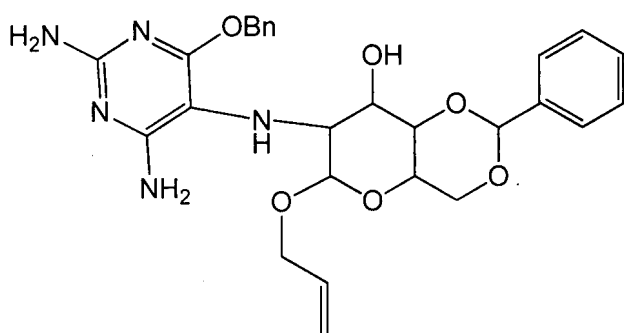
Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XXIV) puede ser:



En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (II) es:



En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (XXV) es:

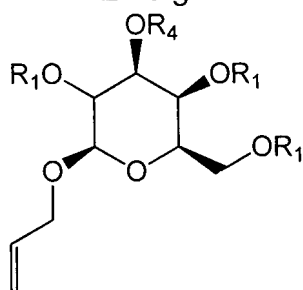


En algunas formas de realización, la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V). Por ejemplo, un agente fosforilante de P(V) se puede seleccionar del grupo que consiste en: POCl_3 ; H_3PO_4 ; $\text{PO}(\text{OBn})_x\text{Cl}_{3-x}$; $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$; y $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$. En algunas formas de realización, el agente fosforilante de P(V) es $\text{Cl}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)$.

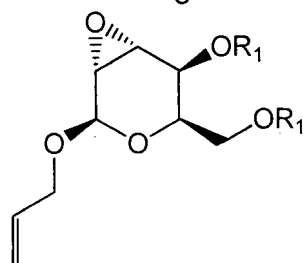
En algunas formas de realización, la etapa (d) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: RuO_4 ; Dess–Martin; DMSO /anhídrido trifílico; y PDC.

En algunas formas de realización, la desprotección del compuesto de la fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas.

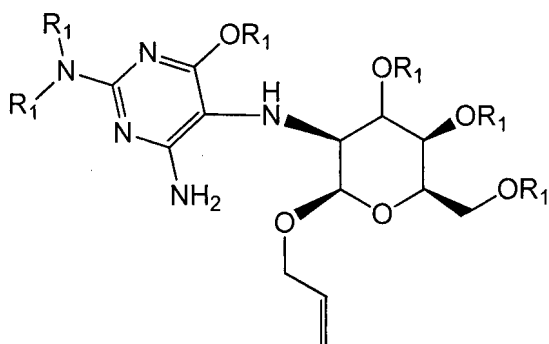
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (XXIII) es:



En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (XXIV) es:



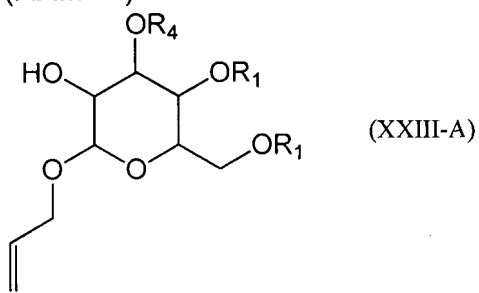
En algunas formas de realización, el compuesto formula (XXV) es:



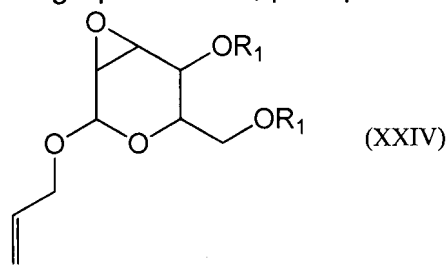
En algunas formas de realización, el proceso también comprende la formulación del compuesto de la fórmula (I) como una composición farmacéutica.

En algunas formas de realización, un grupo saliente está seleccionado del grupo que consiste en: tosilatos, brosilatos, nosilatos, mesilatos, oxonios, triflatos, nonaflatos y tresilatos.

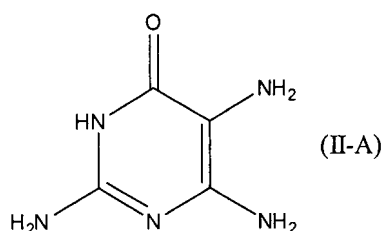
También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII-A):



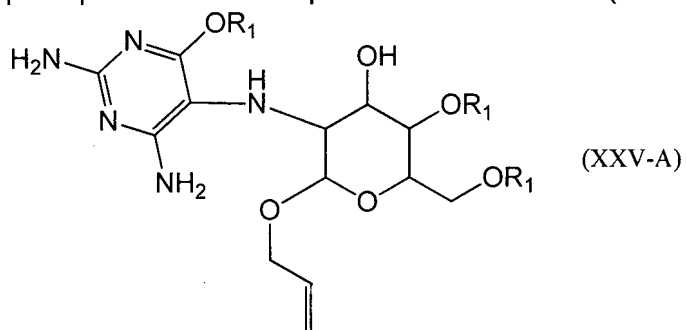
en donde: cada R^1 es, de modo independiente, H o un grupo protector y R^4 es H o un grupo saliente, para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II-A):

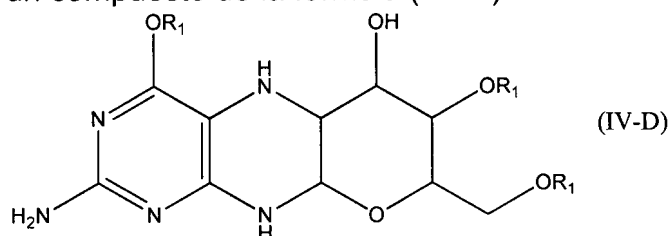


para producir un compuesto de la fórmula (XXV-A):



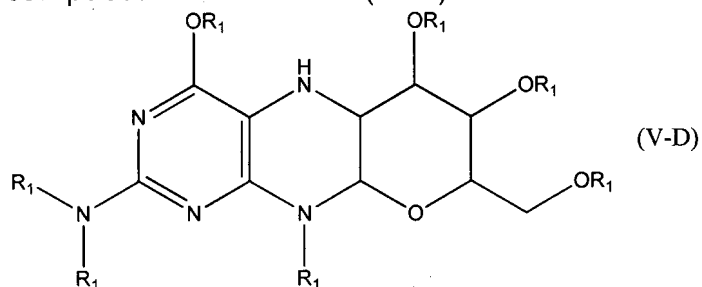
;

catalizar la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV-A) para producir un compuesto de la fórmula (IV-D):



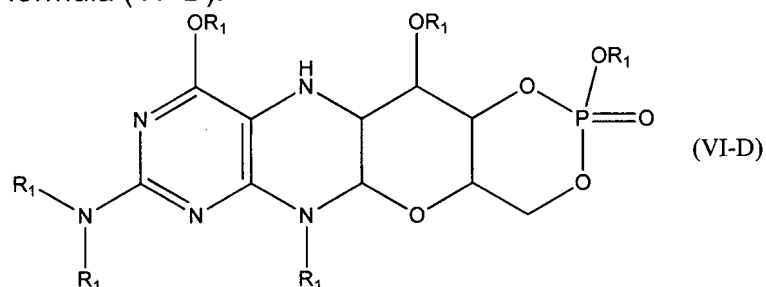
5

proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-D) para preparar un compuesto de la fórmula (V-D):



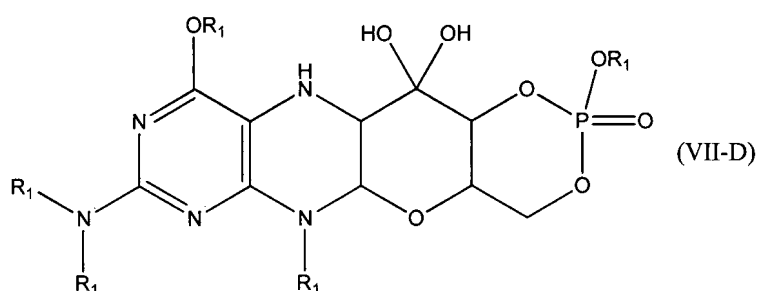
;

fosforilar el compuesto de la fórmula (V-D) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-D):



;

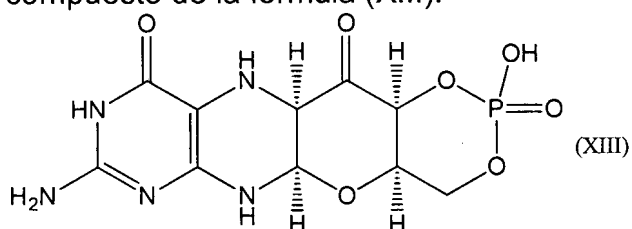
oxidar el compuesto de la fórmula (VI-D) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-D):



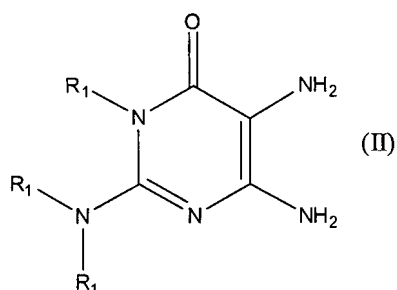
; y

desproteger el compuesto de la fórmula (VII-D) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

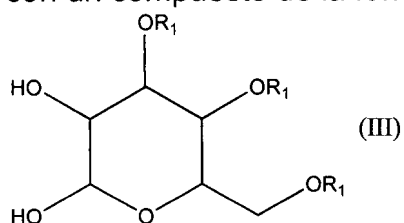
Esta descripción también proporciona un proceso para preparar un
5 compuesto de la fórmula (XIII):



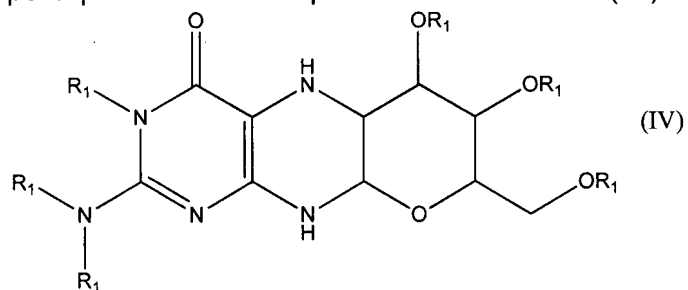
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



10 con un compuesto de la fórmula (III):



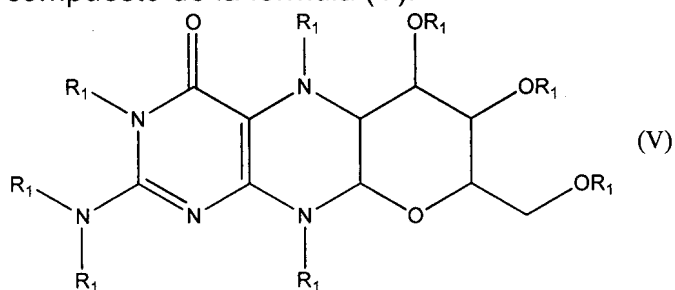
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

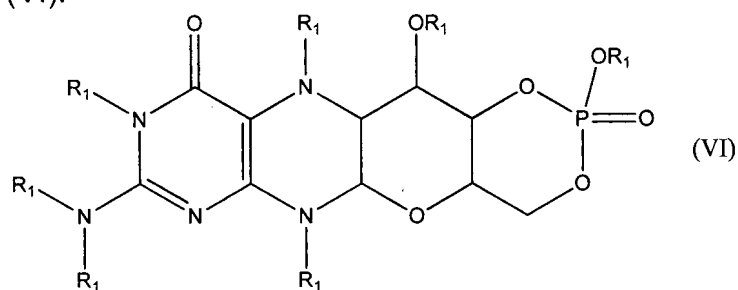
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



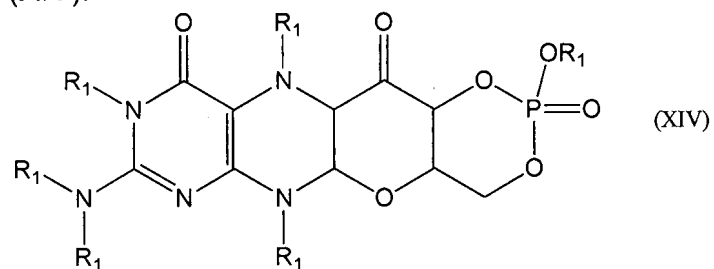
;

- 5 fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



; y

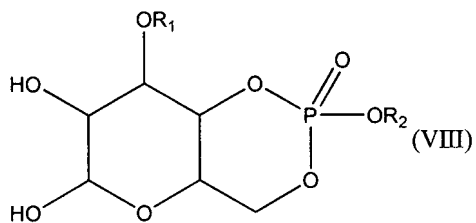
10

(e) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 15 donde el proceso comprende:

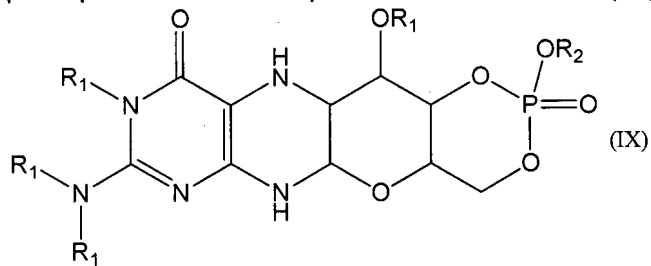
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (VIII):



en donde:

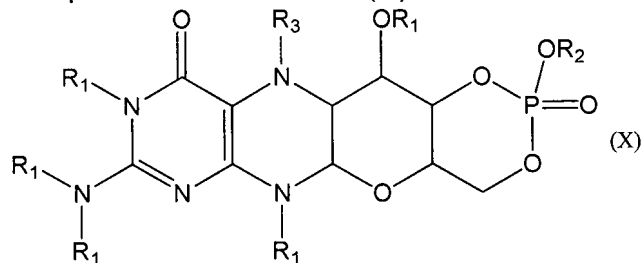
R_2 es H o un grupo protector,

para producir un compuesto de la fórmula (IX):



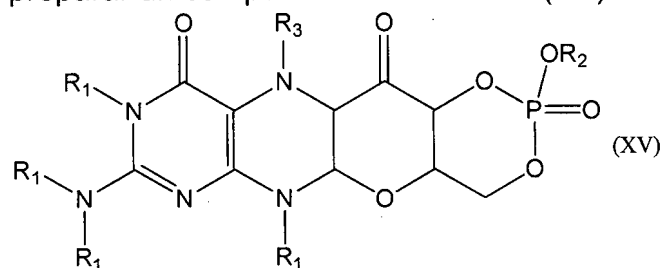
5

proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IX) para preparar un compuesto de la fórmula (X):



en donde R_3 es un grupo protector; oxidar el compuesto de la fórmula (X) para preparar un compuesto de la fórmula (XV):

10



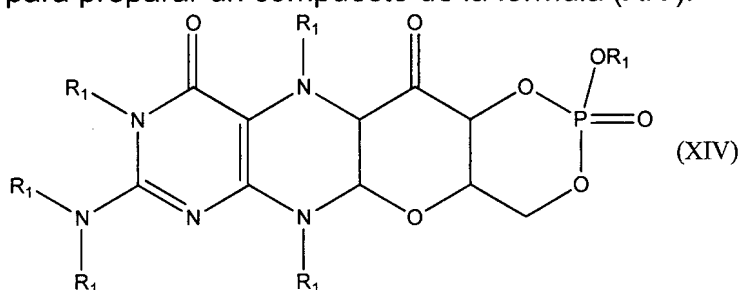
; y

desproteger el compuesto de la fórmula (XV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

15

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para producir un compuesto de la fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para

preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



; y

desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

Esta descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: oxidar el compuesto de la fórmula (VI); para preparar un compuesto de la fórmula (VII); y desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede preparar por fosforilación del compuesto de la fórmula (V); para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII); y desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV); para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII); y desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

Esta descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: oxidar el compuesto de la fórmula (VI);

para preparar un compuesto de la fórmula (XIV); y (b) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se prepara por fosforilación del compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV); y desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV); y (d) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

Esta descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (XXII) para producir un compuesto de la fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI); oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV); y desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII) para producir un compuesto de la fórmula (XXIV); hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II) para producir un

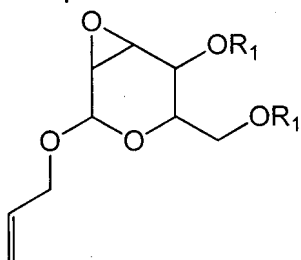
compuesto de la fórmula (XXV); catalizar la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV) para producir un compuesto de la fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V); fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI);

oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV); y

desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

También se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por cualquiera de los procesos descritos con anterioridad. En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por cualquiera de los procesos descritos con anterioridad y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (XIII) preparado por cualquiera de los procesos descritos con anterioridad. En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por cualquiera de los procesos descritos con anterioridad y un excipiente farmacéuticamente aceptable

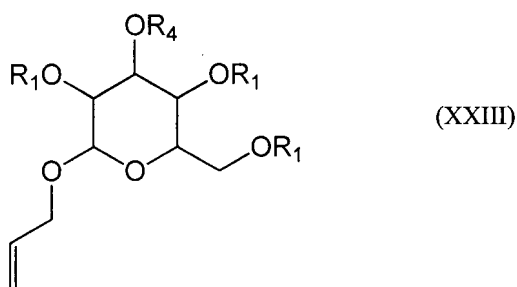
Esta descripción también proporciona un proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (XXIV):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde:

cada R_1 es H o un grupo protector, método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):



en donde:

R^4 es H o un grupo saliente,

con una base para preparar un compuesto de la fórmula (XXIV).

5 DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra gráficos de barra que ilustran la síntesis *in vitro* de Moco usando tanto el precursor Z sintético como purificado (cPMP).

La FIG. 2 proporciona los datos provenientes de tres repeticiones de la síntesis *in vitro* de MPT del precursor sintético Z (cPMP).

10 La FIG. 3 proporciona los datos provenientes de tres repeticiones de la síntesis *in vitro* de MPT del precursor purificado Z (cPMP) preparado usando *E. coli*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Se tiene presente que determinados aspectos de la revelación, que por razones de claridad se describen en el contexto de determinadas formas de realización, también pueden proveerse en combinación en una única forma de realización. A la inversa, diversos aspectos de la revelación que por razones de claridad se describen en el contexto de una única forma de realización, también
20 pueden proveerse por separado o en cualquier combinación adecuada.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el habitualmente entendido por una persona con pericia en la especialidad de la cual esta revelación forma parte. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y
25 otras publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en su totalidad, a título de referencia. En el caso en que exista una pluralidad de definiciones para términos mencionados en la presente, prevalecerán los mencionados en la presente a menos que se enuncie otra cosa.

En cuanto a los términos “por ejemplo” y “tal como”, y los equivalentes gramaticales de los mismos, debe entenderse que les sigue la expresión “y sin limitación” a menos que explícitamente se diga otra cosa. Tal como se lo utiliza en la presente, el término “aproximadamente” tiene por objeto tener en cuenta las variaciones debidas a errores experimentales. Debe entenderse que todas las mediciones consignadas en la presente están modificadas por el término “aproximadamente”, tanto si el término se utiliza explícitamente como no, a menos que explícitamente se enuncie otra cosa. Tal como se las utiliza en la presente, las formas singulares “un”, “uno”, “una”, y “el”, “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

El término “sal” incluye cualquier forma iónica de un compuesto y una o mas especies contraiónicas (cationes y/o aniones). Las sales también incluyen compuestos zwitteriónicos (*es decir*, una molécula que contiene una o más especies catiónicas y aniónicas, *por ejemplo*, aminoácidos zwitteriónicos). Los contraiones presentes en una sal pueden incluir cualquier especie catiónica, aniónica o zwitteriónica. Los aniones dados a título de ejemplo incluyen sin limitación cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, peryodato, yodato, yodito, hipoyodito, carbonato, bicarbonato, isonicotinato, acetato, tricloracetato, trifluoroacetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, trifluorometansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato, *p*-trifluorometilbencensulfonato, hidróxido, aluminatos y boratos. Los cationes dados a título de ejemplo incluyen sin limitación cationes de metal alcalino monovalente tales como litio, sodio, potasio y cesio, y de metales alcalino térreos tales como berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario. También se incluyen cationes de metales de transición tales como oro, plata, cobre y cinc, así como también cationes no metálicos, tales como sales de amonio.

El término “profármaco”, tal como se la utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que, cuando se lo administra a un sujeto, experimenta una conversión

química mediante procesos metabólicos o químicos de manera de resultar, por ejemplo, en los compuestos descritos en la presente, y/o una sal o solvato de los mismos. El término "profármacos" puede incluir ésteres y carbonatos formados, por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo de los compuestos descritos en la presente con agentes alquilo, alcoxi o arilo sustituido mediante procedimientos conocidos por la persona con pericia en la especialidad, *por ejemplo*, por intermedio de los correspondientes acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, y benzoatos. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos por el hecho de hidrolizarse en el cuerpo de manera de obtener los compuestos provistos en la presente. Tales profármacos pueden ser administrados por vía oral, ya que en muchas circunstancias la hidrólisis tiene lugar bajo la influencia de las enzimas digestivas. También puede utilizarse la administración parenteral, *por ejemplo*, en situaciones en las que la hidrólisis tiene lugar en la sangre.

El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende un compuesto provisto en la presente y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. Se emplea el término "hidrato" cuando el solvente es agua. Procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos se describen en las Págs. 202–209 de K.J. Guillory, "Generation of Polimorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia.

Tal como se las utiliza en la presente, las estructuras químicas que contienen uno o más estereocentros ilustrados con enlaces de trazos y en negrita (*es decir*, ) tienen por objeto referirse a la estereoquímica absoluta del/de los estereocentros presentes en la estructura química. Tal como se los utiliza en la presente, los enlaces simbolizados por una línea simple no indican una preferencia estéreo. A menos que se indique lo contrario, las estructuras químicas, que incluyen uno o más estereocentros, ilustradas en la presente sin indicar una

estereoquímica absoluta ni relativa, abarcan la totalidad de las formas estereoisoméricas posibles del compuesto (*por ejemplo*, diastereómeros, enantiómeros) y las mezclas de los mismos. Las estructuras con una única línea, de trazos o en negrita, y con por lo menos una línea adicional, abarcan una única serie enantiomérica de todos los diastereómeros posibles.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de entre los numerosos procedimientos conocidos en la especialidad. Un método, dado a título de ejemplo, incluye la recrystalización fraccionada en la que se utiliza un ácido orgánico que forma sal, de resolución quiral, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para la recrystalización fraccionada son, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas estereoisoméricamente puras de metilbenzilamina (*por ejemplo*, las formas S y R, o las formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de las mezclas racémicas también puede ser llevada a cabo por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (*por ejemplo*, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por una persona con pericia en la especialidad.

Los compuestos provistos en la presente pueden también incluir la totalidad de los isótopos de átomos que se presentan en los compuestos intermediarios o en los compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto" tal como se la utiliza en la presente tiene por objeto incluir la totalidad de los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras ilustradas. Los compuestos de la presente identificadas

por nombre o estructura como una única forma tautomérica particular, tienen por objeto incluir otras formas tautomérica a menos que se enuncie otra cosa.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden hallarse presentes juntos con otras sustancias tales como agua y
5 solventes (*por ejemplo* hidratos y solvatos).

En algunas formas de realización, los compuestos provistos en la presente, o las sales de los mismos, se hallan sustancialmente aislados. La expresión "sustancialmente aislado" significa que el compuesto está separado por lo menos parcialmente o sustancialmente con respecto al entorno en el que se formó o
10 detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos provistos en la presente. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos
15 aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, o por lo menos aproximadamente 99% en peso de los compuestos provistos en la presente, o de una sal de los mismos. En la especialidad son de rutina los métodos para aislar compuestos y sus sales.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para
20 referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del correcto criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin una toxicidad ni irritación excesivas, respuesta alérgica, ni otro problema o complicación, proporcional con una adecuada relación entre beneficio y riesgo.

25 En la especialidad se entiende que las expresiones "temperatura ambiente" y similares, se refieren en términos generales a una temperatura, *por ejemplo* una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del ambiente en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

30 En la presente también se proveen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se la utiliza en la presente, la

expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto genitor ha sido modificado mediante la conversión de una parte ácida o base existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos provistos en la presente incluyen las sales convencionales no tóxicas del compuesto genitor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos, no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos provistos en la presente pueden ser sintetizados a partir del compuesto genitor que contiene una parte básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, es posible preparar tales sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en algunas formas de realización, es posible utilizar un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, alcoholes (*por ejemplo*, metanol, etanol, iso-propanol, o butanol) o acetonitrilo (ACN). Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente a título de referencia. Se describen métodos convencionales para preparar formas de sal en, por ejemplo, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, 2002.

25 Síntesis

Los compuestos provistos en la presente, inclusive las sales de los mismos, pueden ser preparados mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas, y pueden ser sintetizados de acuerdo con una pluralidad de vías sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos provistos en la presente pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por una persona con pericia en la especialidad de la síntesis orgánica.

Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), con los compuestos intermediarios, o con los productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, *por ejemplo*, a temperaturas que pueden estar en el intervalo entre la temperatura de congelación del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Puede llevarse a cabo una determinada reacción en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. En función del paso particular de la reacción, los solventes adecuados para un paso de reacción en particular, pueden ser seleccionados por la persona con pericia en la especialidad.

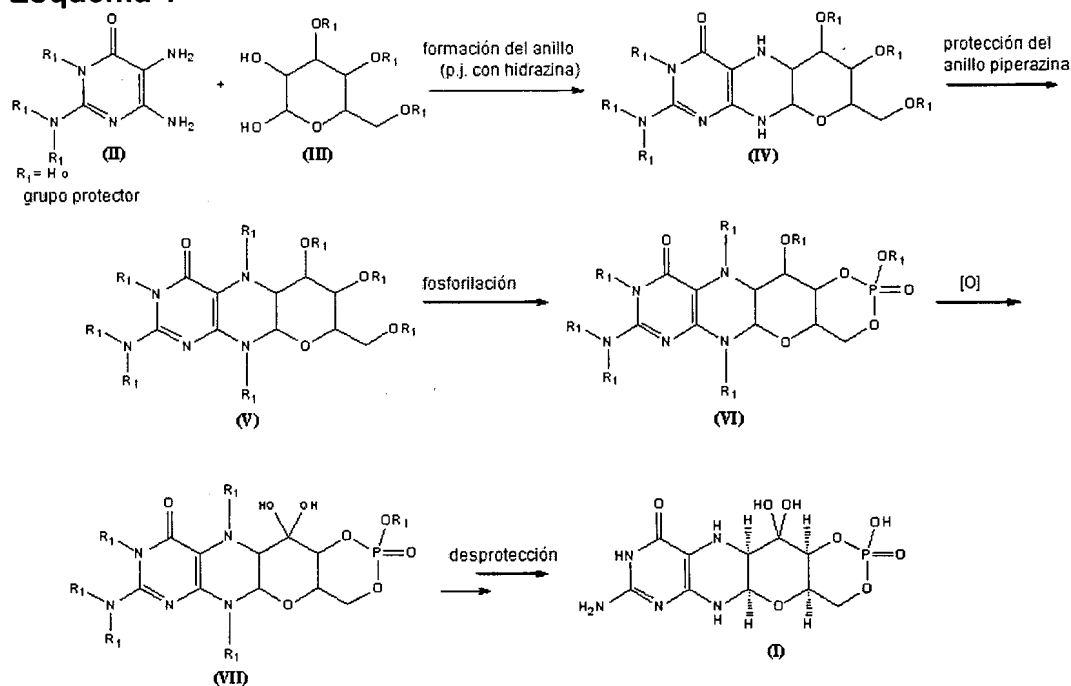
La preparación de los compuestos provistos en la presente puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores adecuados, puede ser fácilmente llevada a cabo por una persona con pericia en la especialidad. La química de los grupos protectores puede estudiarse por ejemplo, en: *Protecting Group Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001; y Petursson, S. *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997) (cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente a título de referencia).

Es posible supervisar las reacciones de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la especialidad. Por ejemplo, es posible supervisar la formación del producto mediante medios espectroscópicos tales como espectroscopia nuclear magnética (*por ejemplo*, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (*por ejemplo*, UV visible), espectrometría de masa, o mediante métodos cromatográficos tales como HPLC (high performance liquid chromatography, cromatografía de líquidos de alto rendimiento), LCMS (liquid chromatography-mass spectroscopy, espectroscopia de masa de cromatografía líquida), o TLC (thin layer chromatography, cromatografía de capa delgada). Los compuestos pueden ser purificados por las personas con pericia en la especialidad mediante una variedad de métodos, que incluyen la cromatografía líquida de alta performance (HPLC) ("*Preparative LC-MS Purification: Improved*

Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 6(6), 874 (2004), que se incorpora en su totalidad en la presente a título de referencia) y la cromatografía normal en fase de sílice.

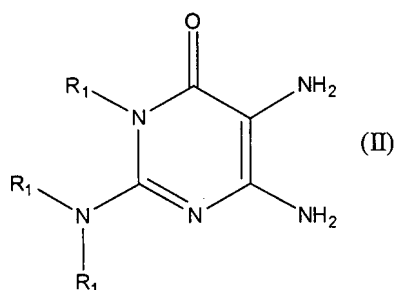
El compuesto de la fórmula (I), y otros compuestos y compuestos
intermediarios útiles, pueden ser formados como se muestra en el Esquema 1. Por
ejemplo, es posible hacer reaccionar un compuesto diaminopirimidona de la
fórmula (II) con un azúcar hexosa, protegido o desprotegido, de la fórmula (III) de
manera de obtener un compuesto de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno de
anillo del anillo piperizina de la fórmula (IV) pueden seguidamente ser
desprotegidos selectivamente mediante condiciones estándar de manera de
obtener un derivado de la fórmula (V). La fosforilación del compuesto de la fórmula
(V) puede proveer un fosfato intermedio de la fórmula (VI). El fosfato de la fórmula
(VI) puede ser convertido en un diol de la fórmula (VII) bajo condiciones de
oxidación adecuadas. Finalmente, el compuesto de la fórmula (VII) puede ser
desprotegido, con lo que se obtiene el compuesto de la fórmula (I).

Esquema 1



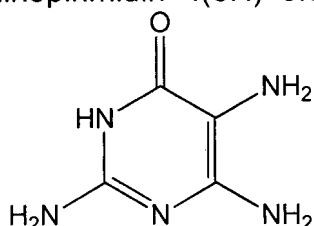
Compuestos de la fórmula (II):

En algunas formas de realización, se contempla la preparación de
compuestos de la fórmula (II):



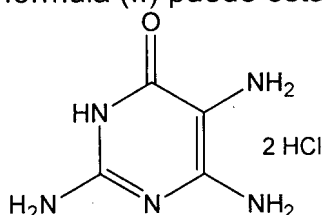
en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

La fórmula (II) puede incluir, por ejemplo, el compuesto 2,5,6-triaminopirimidin-4(3H)-ona:



2,5,6-triaminopirimidin-4(3H)-ona,

y sus sales y derivados. En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula (II) puede estar en forma de un sal de clorhidrato:



Tal como se indicó, ciertos grupos funcionales de estructura de la fórmula (II) (por ejemplo, el grupo amino, la posición 2 del anillo pirimidina y el átomo de nitrógeno del anillo en la posición 3) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo protector de amino apropiado, incluyendo, pero sin limitación, grupos protectores de carbamato, amida, N-alquilo o derivados de N-arilo. Los grupos protectores de R_1 pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-t-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-

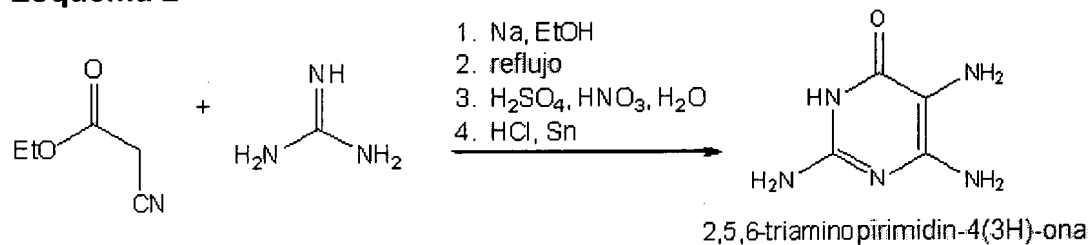
tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc),
 5 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), N-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc),
 10 carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinaamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-
 15 metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonylcarbamato de etilo, 2-(*p*-toluensulfonyl)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo,
 20 carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, el grupo protector de carbamato se selecciona de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida,
 25 fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida) y (*N*'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida.

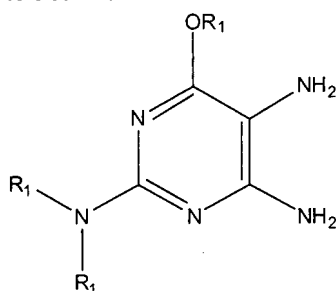
Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar usando métodos
 30 conocidos, tales como los descritos por Sharma *et al.*, *Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 43B, 385 (2004). Por

ejemplo, la 2,5,6-triaminopirimidin-4(3H)-ona se prepara tal como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



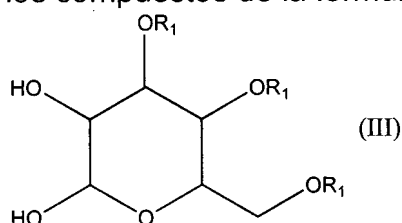
- 5 Los compuestos de la fórmula (II) también puede incluir la estructura tautomérica:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

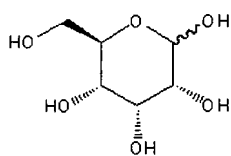
Compuestos de la fórmula (III):

- 10 Otra forma de realización de esta descripción proporciona la preparación de los compuestos de la fórmula (III):

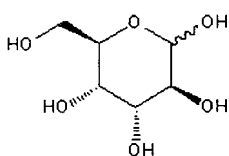


en donde cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector.

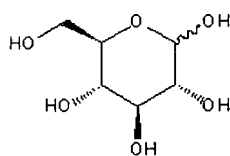
- 15 La fórmula (III) puede incluir, por ejemplo, azúcares de hexosa protegidos o no protegidos. En particular, glucosa, manosa, galactosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa y sus derivados. Las hexosas pueden estar en la forma D o L. Por ejemplo, las siguientes hexosas están todas incluidas dentro del alcance de la fórmula (III):



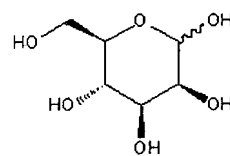
Alosa



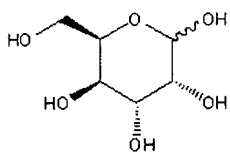
Altrosa



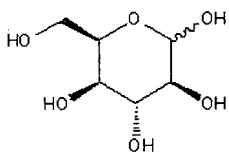
Glucosa



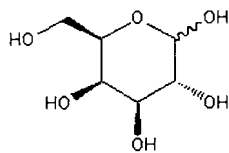
Manosa



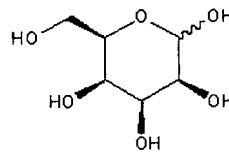
Gulosa



Idosa



Galactosa



Talosa

En algunas formas de realización, la hexosa es una glucosa o galactosa protegida o no protegida. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (III) puede ser una galactosa protegida o no protegida (por ejemplo, D-galactosa). En algunas formas de realización, la hexosa es una gulosa o galactosa protegida o no protegida.

Tal como se indicó, el compuesto de la fórmula (III) puede estar en forma de un azúcar libre (es decir, un monosacárido no protegido). De modo alternativo, ciertos grupos hidroxilo de la estructura de la fórmula (III) (por ejemplo, los grupos hidroxilo en las posiciones 3, 4 y 5 de la hexosa) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional hidroxilo apropiado incluyendo, pero sin limitación, grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de éter puede incluir los grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

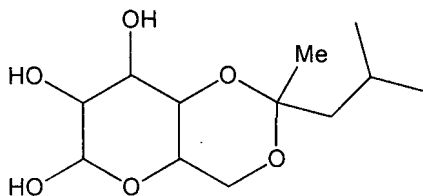
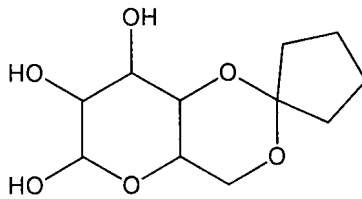
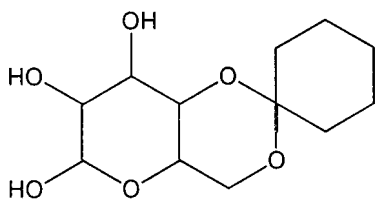
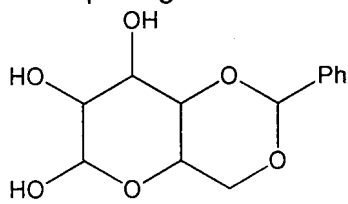
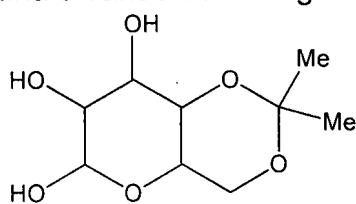
El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-

fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de t-butilo (BOC-OAr),
 5 carbamato de t-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), 2,2,2-tricloroetilcarbonato de etilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbamato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

10 En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del azúcar de hexosa se puede combinar para formar
 15 una o varias de las siguientes hexosas protegidas:



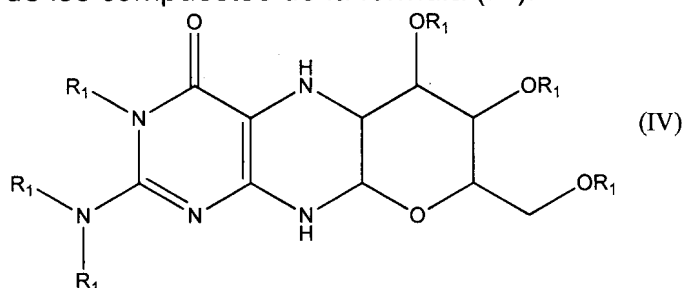
Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos de síntesis de carbohidrato. Los métodos de protección de carbohidratos también se conocen, tal como se describe en *The Organic*
 20 *Chemistry of Sugars*, Taylor & Francis, 2006, p. 181; y Petursson, S. et al., *J.*

Chem. Educ., 74(11), 1297 (1997), cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Tal como se reconocerá por los expertos en el arte y tal como se trata, más abajo, la estereoquímica de la estructura de la fórmula (III) puede dominar la estereoquímica de posteriores intermediarios en la síntesis de la fórmula (I). Más aún, la protección de ciertos grupos hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (III) y modular la estereoespecificidad de sucesivas etapas de reacción.

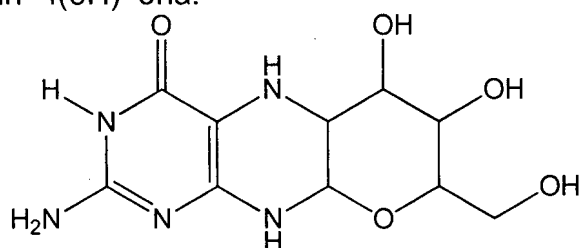
Compuestos de la fórmula (IV):

Otra forma de realización provista en la presente se refiere a la preparación de los compuestos de la fórmula (IV):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

Tal como se indicó, los grupos amino e hidroxilo en el compuesto de la fórmula (IV) pueden estar en forma protegida o no protegida. Por ejemplo, en una forma no protegida, el compuesto para la fórmula (IV) puede incluir el compuesto 2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-5a,6,7,8,9a,10-hexahidro-3H-pirano[3,2-g]pteridin-4(5H)-ona:



2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-5a,6,7,8,9a,10-hexahidro-3H-pirano[3,2-g]pteridin-4(5H)-ona

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de la fórmula (IV) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo amino o hidroxilo funcional apropiado seleccionado por un experto en los artes químicos. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del
 5 alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de carbamato, amida, *N*-alquilo o derivados de *N*-arilo. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo pueden incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores de R_1 pueden ser iguales o diferentes.

10 En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de
 15 metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenz[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-
 20 2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de
 25 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz), difenilcarbamato de metilo, 2-
 30 metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonilcarbamato de etilo, 2-(*p*-

toluensulfonil)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y
 5 carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, el grupo protector de carbamato se selecciona de grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida,
 10 fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, p-fenilbenzamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida), 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida) y (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo,
 15 metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropiraniilo (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, t-butilo, bencilo, 2,6-
 20 dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), o-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-p-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

25 El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo,
 30 carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de t-butilo (BOC-OAr), carbamato de t-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr),

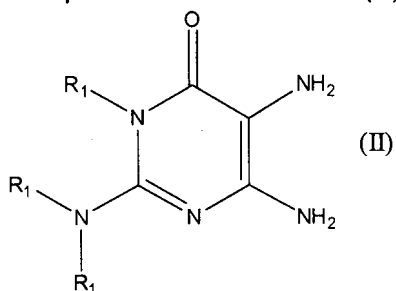
carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

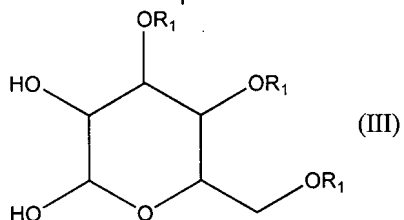
- 5 En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidinal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidinal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de la fórmula (IV) se
- 10 pueden combinar para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidinal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidinal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano moiety.

- La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (IV). Por ejemplo, la preparación de
- 15 los derivados de acetilo de la fórmula (IV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

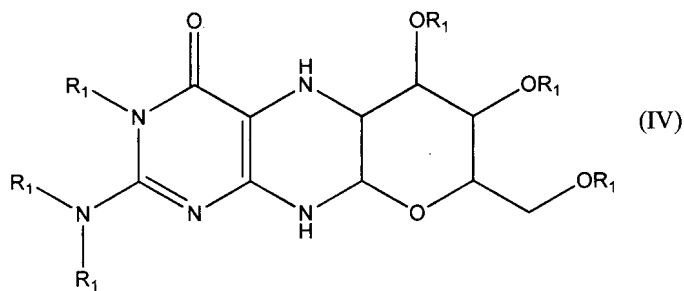
Un compuesto de la fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



- 20 con un compuesto de la fórmula (III):



para producir un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

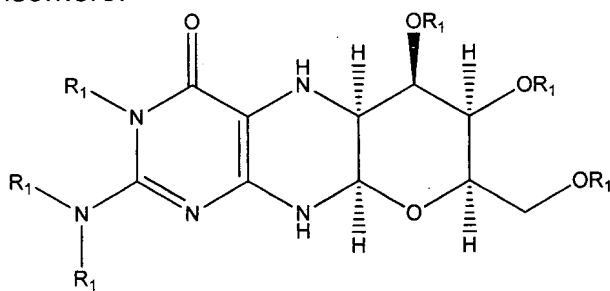
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

- 5 En particular, un compuesto de la fórmula (IV) se puede preparar después de la reacción de un compuesto de la fórmula (II) y la fórmula (III) en presencia de cualquier reactivo que lograría la ciclación deseada. Este reactivo puede ser determinado con facilidad por el experto en el arte y puede incluir, por ejemplo, hidrazinas sustituidas o no sustituidas. Los ejemplos no limitativos de reactivos de
- 10 hidrazina apropiados incluyen fenilhidrazinas y alquilhidrazinas, por ejemplo, fenilhidrazina y *p*-nitrofenilhidrazina.

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de la fórmula (IV) puede dominar la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa

15 de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (IV) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (IV) incluye el isómero:



- 20 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

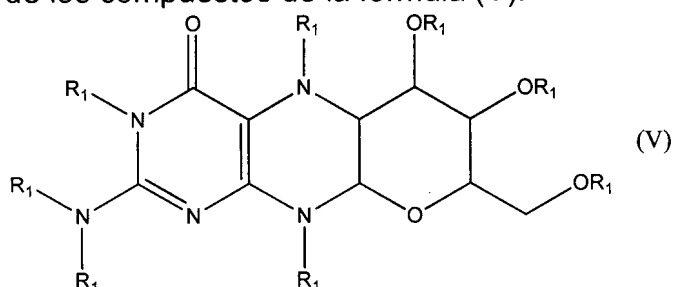
Durante la síntesis, la estereoquímica del producto de la fórmula (IV) puede ser controlado opcionalmente por manipulación de la estereoquímica de las posiciones C-3 y C-4 de la hexosa de la fórmula (III). Por ejemplo, los reactivos de la fórmula (III) derivados de glucosa, manosa, galactosa, alosa, altrosa, gulosa,

idosa y talosa y derivados diferirán respecto a la estereoquímica de las posiciones C-3 y C-4 del azúcar que producirán diferentes mezclas isoméricas del producto de la fórmula (IV).

La estereoselectividad de la síntesis de la fórmula (IV) también se puede controlar incorporando grupos protectores a granel en ciertas posiciones del compuesto de la fórmula (III). Por ejemplo, al introducir un isopropilidinalacetal en cualquiera de las posiciones C-3, C-4 o C-5 del azúcar de la fórmula (III) se puede modular la estereoselectividad de la reacción.

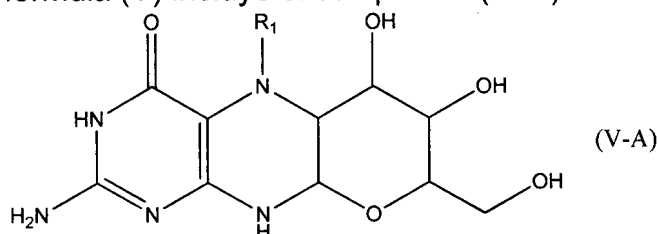
Compuestos de la fórmula (V):

Otra forma de realización provista en la presente se refiere a la preparación de los compuestos de la fórmula (V):

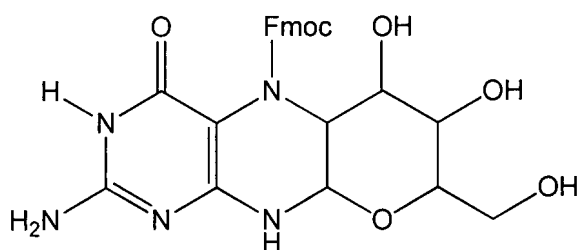


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto para la

fórmula (V) incluye el compuesto (V-A):

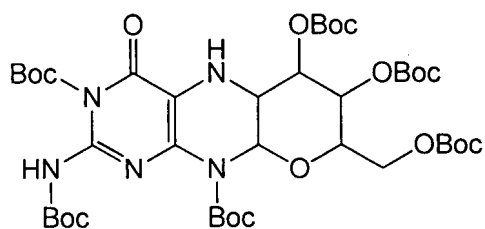
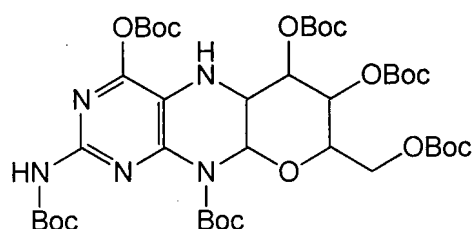
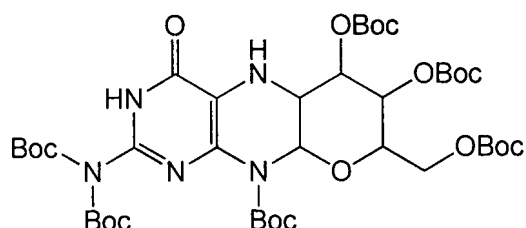
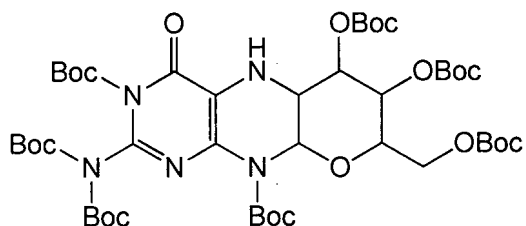
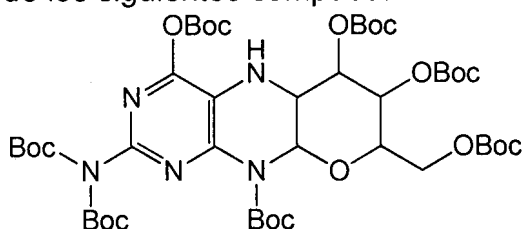


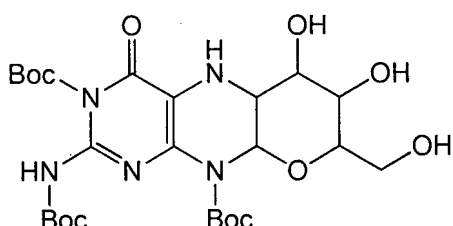
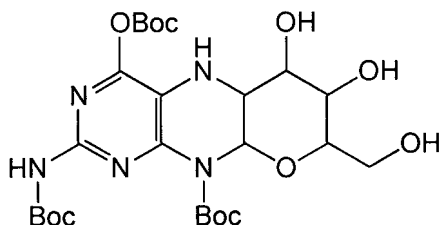
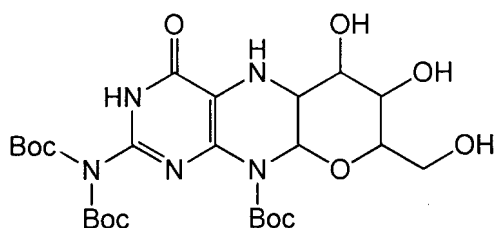
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_1 es H o un grupo protector. El compuesto de la fórmula (V) también incluye, por ejemplo, el compuesto 2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-4-oxo-5a,6,7,8,9a,10-hexahidro-3H-pirano[3,2-g]pteridina-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo:



2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-4-oxo-5a,6,7,8,9a,10-hexahidro-3H-pirano[3,2-g]pteridina-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. - En algunas formas de
5 realización, el compuesto de la fórmula (V) puede incluir, por ejemplo, uno o varios de los siguientes compuestos:





En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos anteriores pueden ser separados por los expertos en el arte mediante una variedad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) 5 ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compuesto Specific Method Optimization" K. F. Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 6(6) (2004), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad) y cromatografía en sílice de fase normal.

Tal como se indicó, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de la 10 fórmula (V) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores carbamato, amida, *N*-alquilo o derivados de *N*-arilo. Los ejemplos no 15 limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 de pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*- 20 butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-

dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), N-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonylcarbamato de etilo, 2-(*p*-toluensulfonyl)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, el grupo protector de carbamato se selecciona de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida y (*N'*-ditiobenciloxycarbonilamino)acetamida.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 5 tetrahidropiranilo (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo 10 (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de 15 éster es un grupo acetoxi.

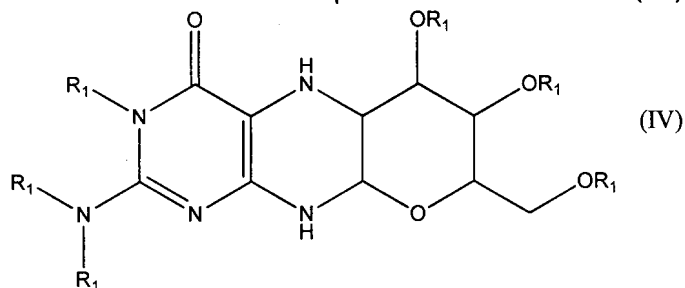
El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2- 20 tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

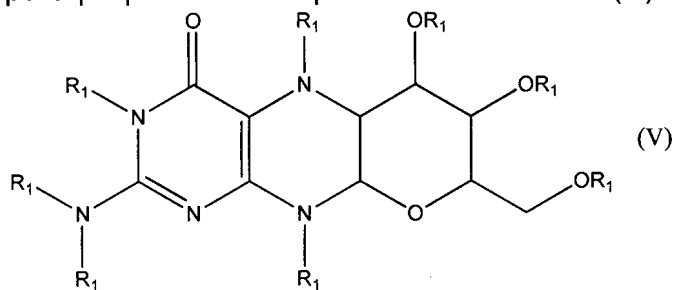
En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5- 25 dioxaspiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaspiro[4,5]decano (ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de la fórmula (V) se pueden combinar para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5- dioxaspiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaspiro[4,5]decano 30 (ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (V). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (V) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

- 5 Un compuesto de la fórmula (V) se pueden preparar protegiendo selectivamente un compuesto de la fórmula (IV):



para preparar un compuesto de la fórmula (V):



- 10 en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

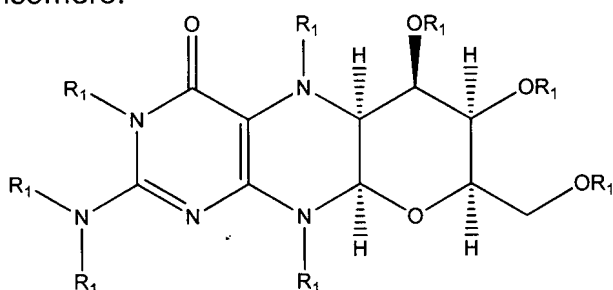
- En particular, un compuesto de la fórmula (V) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con cualquier reactivo y usando
- 15 condiciones para lograr la instalación selectiva del grupo protector R_1 en N-5. Los reactivos y condiciones apropiados para instalar el grupo protector R_1 pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) se puede instalar usando un derivado de cloruro activado, tal como informaron E. Aterton *et al.*, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino
- 20 Protecting Group", en *The Peptides*, S. Udenfriend y J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, 1987, Vol. 9, página 1. Se logra protección carbamato de t-butilo (Boc) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV), por ejemplo, con $(Boc)_2O$ en NaOH acuoso tal como describen D. Tarbell *et al.*, *Proc.*

SA

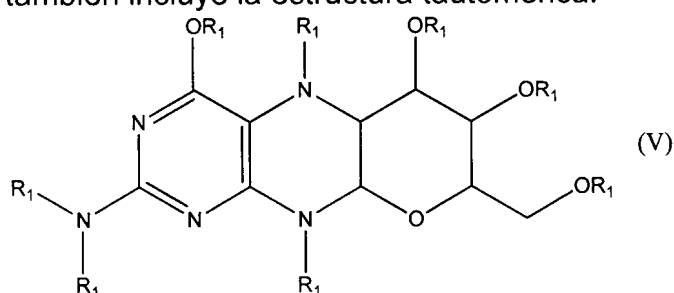
Natl. Acad. Sci., USA, 69, 730 (1972). El carbamato de metilo y de etilo se pueden introducir con facilidad tal como describen E. J. Corey *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 19(12), 1051 (1978).

Tal como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de la fórmula (V) puede dominar la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (V) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (V) incluye el isómero:



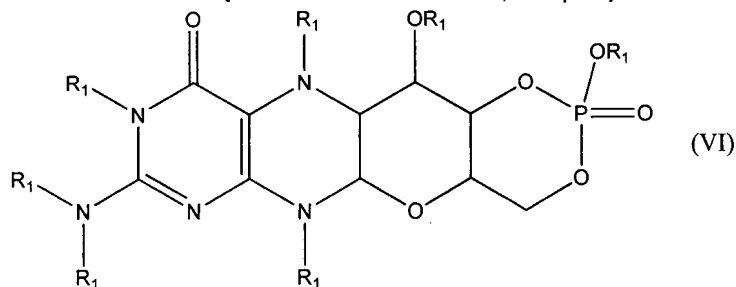
Además, tal como se muestra con anterioridad, el compuesto de la fórmula (V) también incluye la estructura tautomérica:



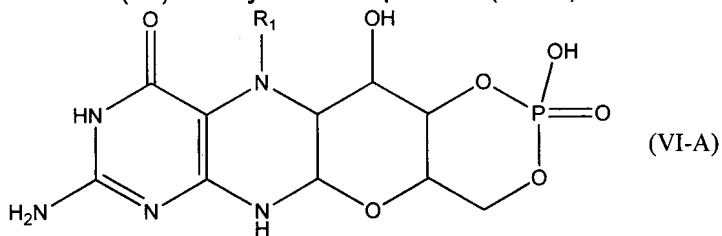
15

Compuestos de la fórmula (VI):

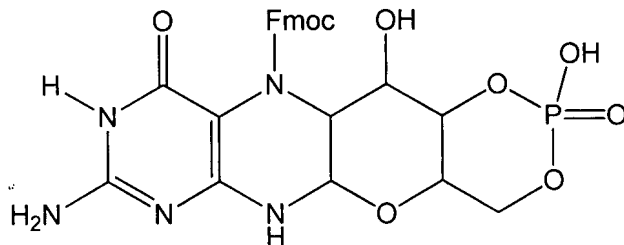
En otra forma de realización, se preparan los compuestos de la fórmula (VI):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto para la fórmula (VI) incluye el compuesto (VI-A):

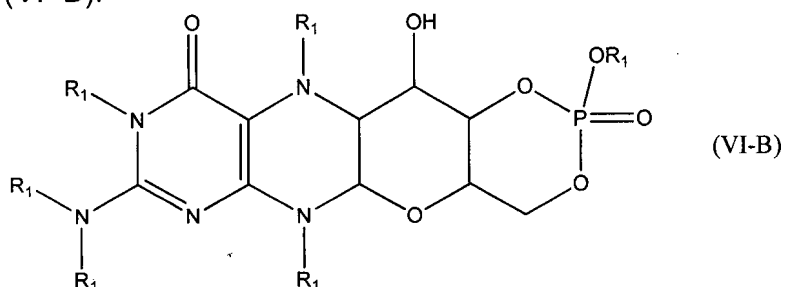


- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_1 es H o un grupo protector. El compuesto de la fórmula (VI) también incluye, por ejemplo, el compuesto:



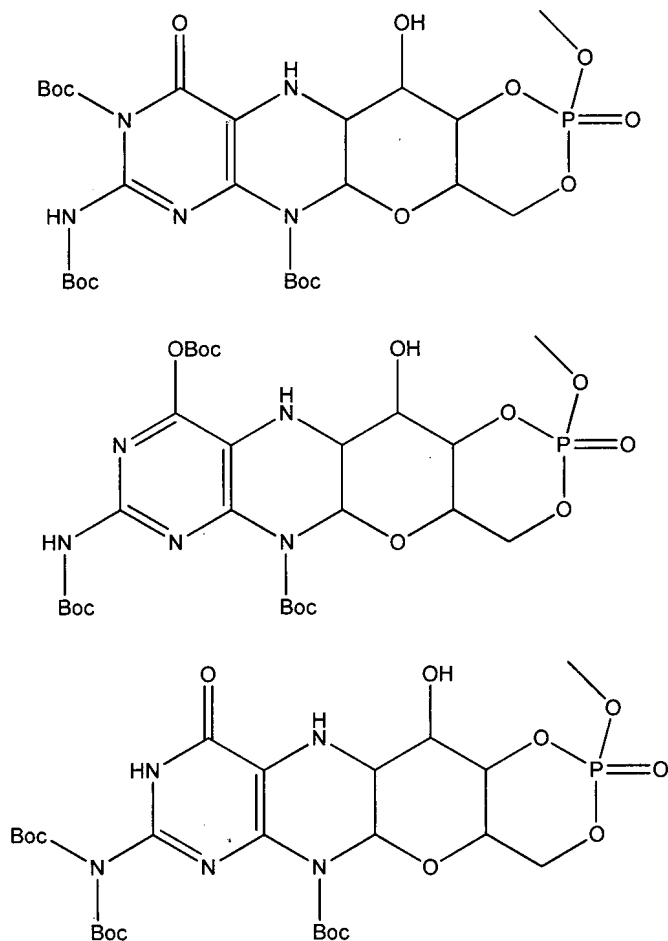
- 10 2-óxido de 8-amino-2,12-dihidroxi-10-oxo-4,4a,5a,6,9,10,12,12a-octahidro-[1,3,2]dioxafosfinino[4',5':5,6]pirano[4,2-g]pteridina-11(11aH)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VI) incluye, por ejemplo, el compuesto (VI-B):



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (VI) puede incluir uno o varios of:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos anteriores pueden ser separados por los expertos en el arte mediante una variedad de métodos, incluyendo

5 cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (*“Preparative LC-MS Purification: Improved Compuesto Specific Method Optimization”*, K. F. Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 6(6) (2004), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad) y cromatografía en sílice de fase normal.

Tal como se indicó, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de la

10 fórmula (VI) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores carbamato, amida, *N*-alquilo o derivados de *N*-arilo. Los ejemplos no

15 limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 de pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), N-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonilcarbamato de etilo, 2-(*p*-toluensulfonil)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, un grupo protector de carbamato puede estar seleccionado de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida), 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida) y (*N'*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

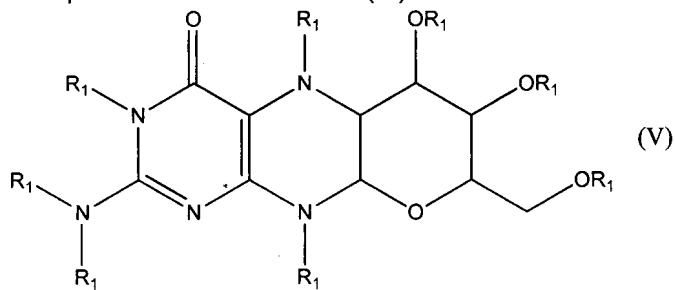
El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

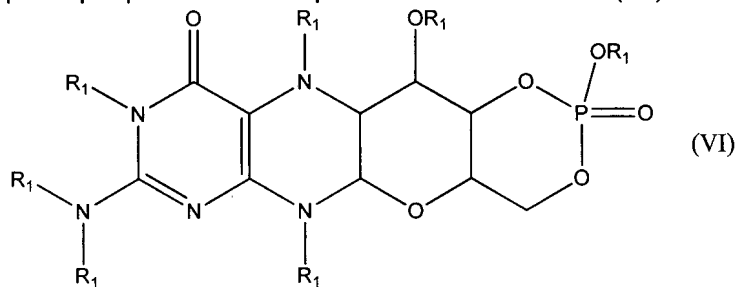
Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad compuestos de la fórmula (VI). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (VI) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

Un compuesto de la fórmula (VI) se puede preparar fosforilando un compuesto de la fórmula (V):



para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



5

o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

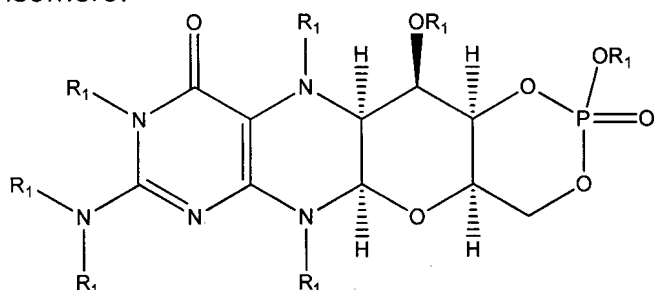
En particular, un compuesto de la fórmula (VI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con cualquier agente fosforilante apropiado para formar un compuesto de la fórmula (VI). Los reactivos y condiciones de fosforilación apropiados pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VI) se puede lograr tratando un compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V). Los agentes fosforilantes de P(V) apropiados incluyen, pero sin limitación, $POCl_3$, H_3PO_4 , $PO(OBn)_xCl_{3-x}$, $Cl_3CCH_2OP(O)Cl_2$, $PO(OCH_3)_xCl_{3-x}$, $PO(OCH_3)Cl_2$, $PO(OCH_3)_xCl_{3-x}$, $PO(OCH_3)Cl_2$ y $(BnO)_2P(O)OP(O)(OBn)_2$. En algunas formas de realización, el agente fosforilante de P(V) es $POCl_3$.

En una forma de realización, la reacción de fosforilación se lleva a cabo tratando un compuesto de la fórmula (V) con $POCl_3$ a temperatura ambiente para obtener un compuesto de la fórmula (VI). En otra forma de realización, un compuesto de la fórmula (VI) se forma tratando un compuesto de la fórmula (V) con $POCl_3$ a 60 °C.

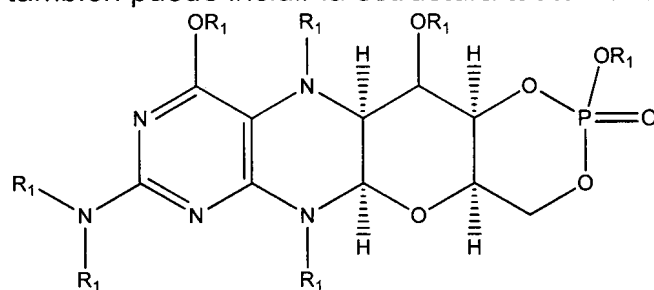
La reacción de fosforilación también puede incluir el tratamiento de un compuesto de la fórmula (V) con un agente fosfitilante de P(V) para formar un intermediario de fosfito. Los agentes fosforilantes de P(III) apropiados incluyen, por ejemplo, $P(OCH_2CH_2CN)_2Cl$; $P(OCH_2CH_2CN)(NPr_2-i)Cl$; y cianoetil-O-P[N(i-Pr)₂]₂. Cuando un agente fosfitilante de P(V) se usa para la fosforilación, se puede usar posterior oxidación para obtener el correspondiente fosfato. Cuando se emplean reactivos de P(III) para la síntesis de un compuesto de la fórmula (VI), se pueden usar grupos Boc o Cbz para la protección de R₁ de N-5 del compuesto de la fórmula (IV) debido al ambiente básico usado para fosfitilación.

Tal como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de la fórmula (VI) puede regular la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de un compuesto de la fórmula (VI) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VI) incluye el isómero:

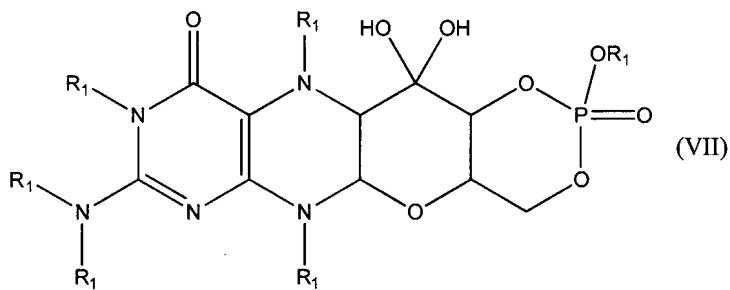


Tal como se indica con anterioridad, el compuesto de la fórmula (VI) también puede incluir la estructura tautomérica.

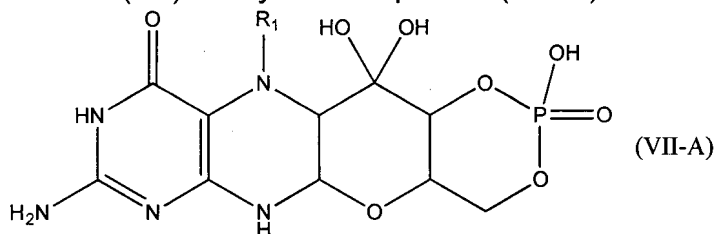


Compuestos de la fórmula (VII):

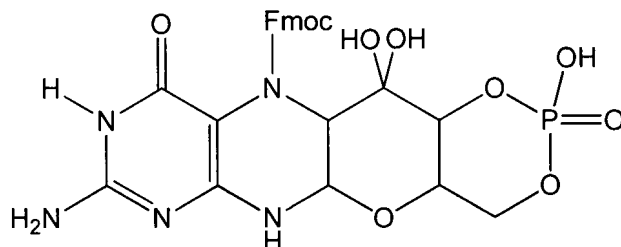
En otra forma de realización, se preparan los compuestos de la fórmula (VII):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto para la fórmula (VII) incluye el compuesto (VII-A):



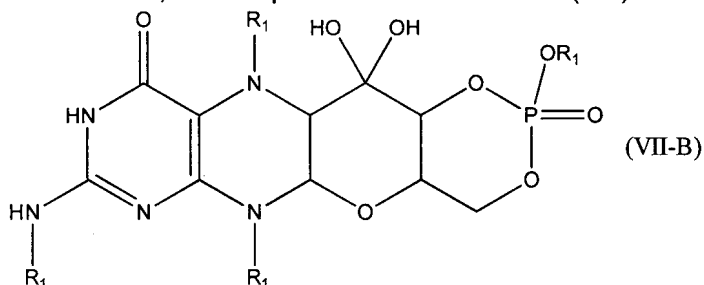
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_1 es H o un grupo protector. El compuesto de la fórmula (VII) también incluye, por ejemplo, el compuesto:



2-

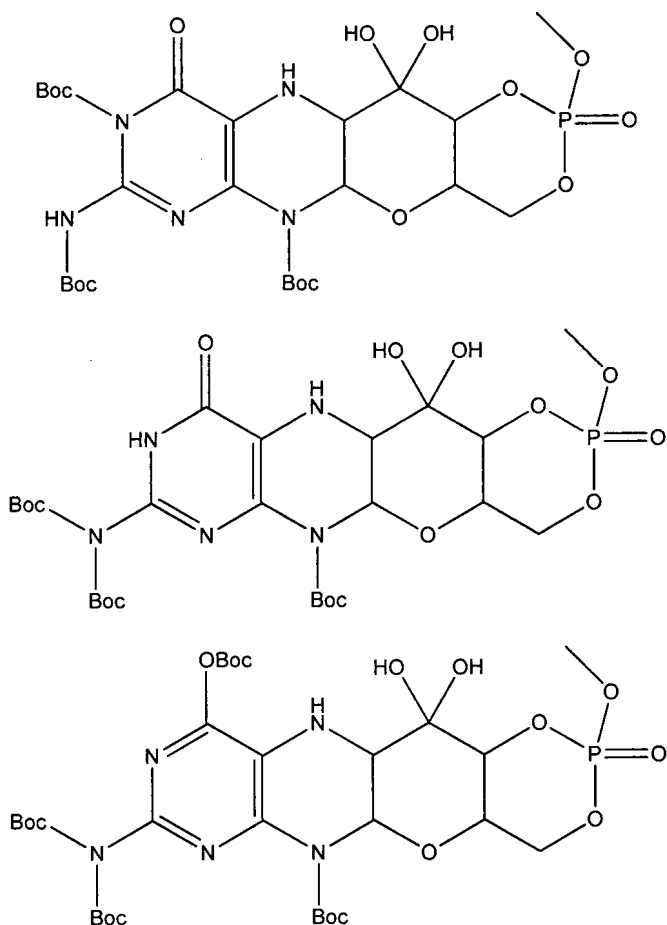
10 óxido de 8-amino-2,12,12-trihidroxi-10-oxo-4,4a,5a,6,9,10,12,12a-octahidro-[1,3,2]dioxafosfinino[4',5':5,6]pirano[4,2-g]pteridina-11(11aH)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VII) incluye el compuesto (VII-B):



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VII) puede incluir uno o varios de los siguientes:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos anteriores pueden ser separados por los expertos en el arte mediante una variedad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (*Preparative LC-MS Purification: Improved Compuesto Specific Method Optimization*, K. F. Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 6(6) (2004), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad) y cromatografía en sílice de fase normal.

Tal como se indicó, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la fórmula (VII) estructura se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de carbamato, amida, N-alquilo o derivados de N-arilo. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 de pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenz[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), N-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonilcarbamato de etilo, 2-(*p*-toluensulfonil)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, el grupo protector de carbamato se selecciona de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-

piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida), 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida) y (*N'*-ditiobenciloxycarbonilamino)acetamida.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

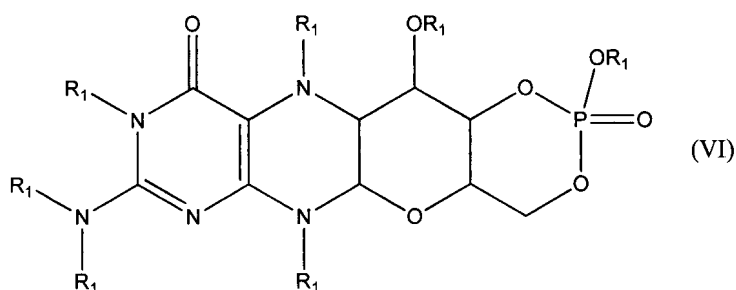
El grupo protector de éster puede incluir acetato, formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivalato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

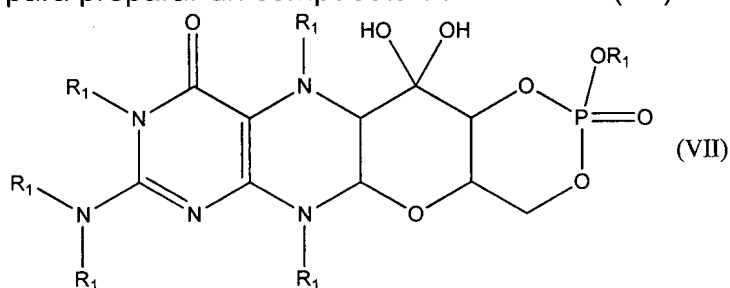
Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de compuestos de la fórmula (VII). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (VII) los compuestos puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

Un compuesto de la fórmula (VII) se pueden preparar oxidando el compuesto de la fórmula (VI):



para preparar un compuesto de la fórmula (VII):



en donde:

- 5 cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

En esta síntesis, un compuesto de la fórmula (VII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con cualquier agente oxidante apropiado para formar selectivamente el diol de la fórmula (VII). Los

10 agentes oxidantes y condiciones apropiados pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VII) se puede formar durante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de rutenio, como RuO_4^-/NMO . También se pueden usar otros oxidantes, tales como reactivo de Dess–Martin, DMSO/anhídrido trifílico,

15 TFAA/DMSO, PDC, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, óxido nitroso, óxido de plata, sales de permanganato, compuestos de cromo hexavalentes, ácido crómico, ácidos dicrómicos, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico, reactivo de Tollens,

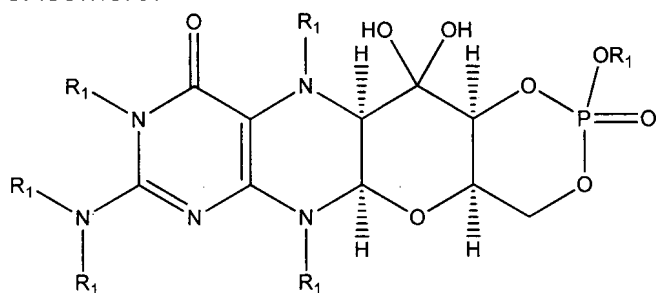
20 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio. En una forma de realización, las condiciones de oxidación se llevan a cabo de modo tal que el anillo pirazina del compuesto (VI) no esté oxidado. En algunas formas de realización, el agente

oxidante se selecciona de $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$, reactivo de Dess–Martin, DMSO/anhídrido trifílico y PDC.

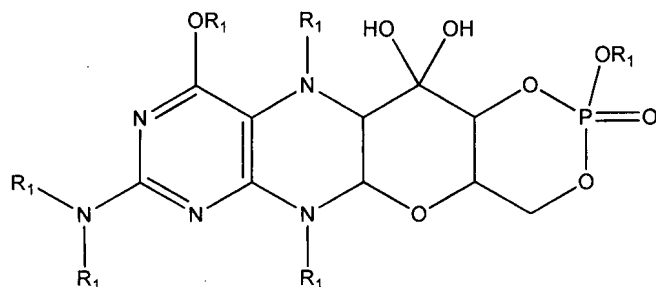
Por ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de la fórmula (VI) con $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$ a temperatura ambiente para obtener un compuesto de la fórmula (VII). En otra forma de realización, un compuesto de la fórmula (VII) se forma tratando un compuesto de la fórmula (VI) con $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$ a una temperatura de 20 – 60 °C o a 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 ó 55 °C.

Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (VII) estructura puede regular la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de un compuesto de la fórmula (VII) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (VII) incluye el isómero:



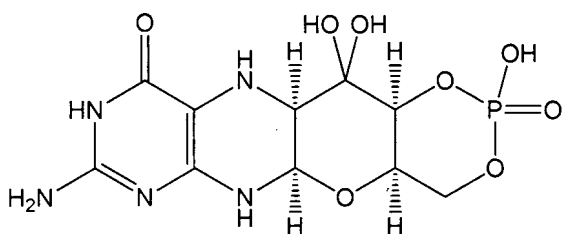
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se indica con anterioridad, el compuesto de la fórmula (VII) también puede incluir la estructura tautomérica:



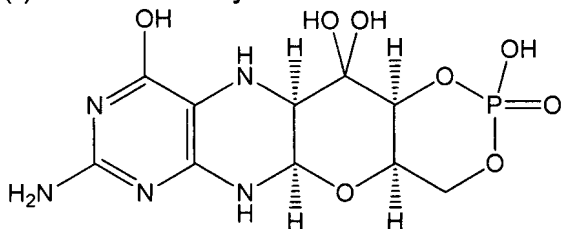
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto de la fórmula (I):

En algunas formas de realización, se proporciona la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



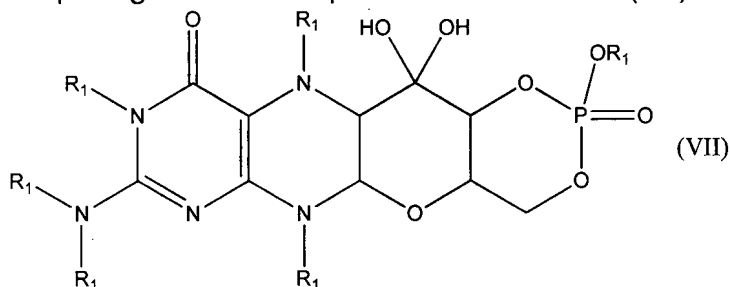
y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la fórmula (I) también incluye la estructura tautomérica:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La síntesis del compuesto de la fórmula (I) se lleva a cabo preferentemente de modo de lograr la estereoquímica deseada y evitar la oxidación debida a la apertura del anillo pirano durante la síntesis química.

El compuesto de la fórmula (I) se puede preparar, por ejemplo,
10 desprotegiendo el compuesto de la fórmula (VII):



en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad, para preparar el compuesto de la fórmula (I).

En esta síntesis, la desprotección puede incluir, por ejemplo, ya sea
15 desprotección secuencial o en un recipiente de ciertos grupos protectores de amino e hidroxilo de un compuesto de la fórmula (VII) para obtener el compuesto de la fórmula (I). Los reactivos y condiciones apropiados para la desprotección de un compuesto de la fórmula (VII) pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, el compuesto (I) se puede formar durante el
20 tratamiento de un compuesto de la fórmula (VII) en condiciones tales que los grupos protectores de hidroxilo de, tales como grupos protectores de acetato, isopropilidina y bencilidina, se eliminan de la estructura de la fórmula (VII). El

grupo acetato se puede clivar, por ejemplo, en condiciones de Zemplén usando NaOMe catalítico como una base en metanol. Los grupos bencilideno e isopropilideno se pueden clivar por hidrogenación o usando hidrólisis ácida tal como indican R. M. Hann *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 561 (1950). En otro

5 ejemplo más, la desprotección se puede llevar a cabo de modo que los grupos protectores de amino, tales como los grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz) se cliven del compuesto de la fórmula (VII). El carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) se puede eliminar en condiciones moderadas con una base de amina (por

10 ejemplo, piperidina) para obtener la amina libre y dibenzofulveno, tal como describen E. Aterton *et al.*, "*The Fluorenilmetoxycarbonil Amino Protecting Group*", en *The Peptides*, S. Udenfriend y J. Meienhofer, Academic Press, New York, 1987, p. 1. El carbamato de t-butilo (Boc) se puede eliminar tal como reportan G. L. Stahl *et al.*, *J. Org. Chem.*, 43, 2285 (1978), en condiciones ácidas (por ejemplo,

15 HCl 3 M en EtOAc). La hidrogenación se puede usar para clivar el grupo protector de carbamato de carboxibencilo (cbz) tal como describen J. Meienhofer *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2983 (1988).

Para evitar la oxidación de la fórmula (I) durante la reacción, la desprotección se puede llevar a cabo en condiciones anaeróbicas. La

20 desprotección también se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas de aproximadamente 20 – 60 °C (por ejemplo, 25, 30, 35, 40, 45, 50 ó 55 °C).

El compuesto de la fórmula (I) se puede aislar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) se

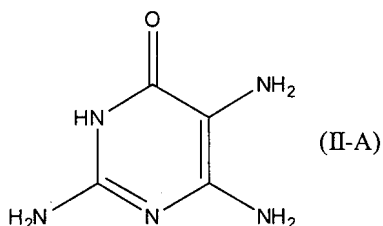
25 puede cristalizar en presencia de HCl para formar la forma salina de HCl del compuesto. El compuesto de la fórmula (I) también se puede aislar, por ejemplo, por precipitación como una sal sódica por tratamiento con NaOH. El compuesto de la fórmula (I) es lábil en ciertas condiciones de reacción y almacenamiento. En algunas formas de realización, la solución final que comprende el compuesto de la

30 fórmula (I) se puede acidificar por métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, el

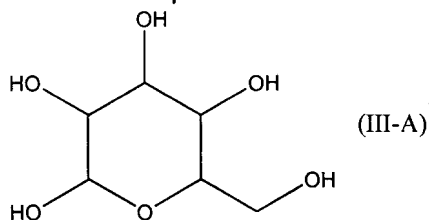
compuesto de la fórmula (I), si se almacena en solución, se puede almacenar en solución ácida.

De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar, por ejemplo:

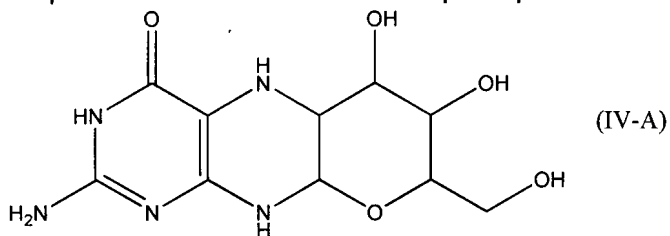
- 5 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A):



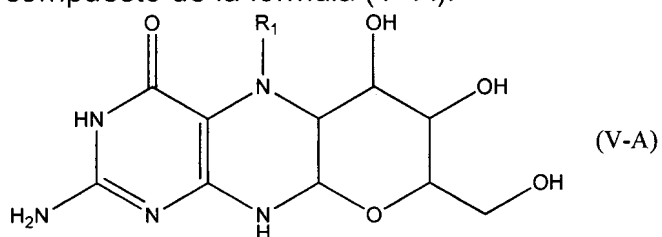
con un compuesto de la fórmula (III-A):



- 10 en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):



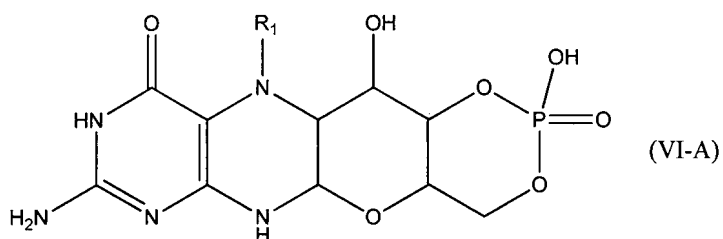
protegiendo selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de la fórmula (V-A):



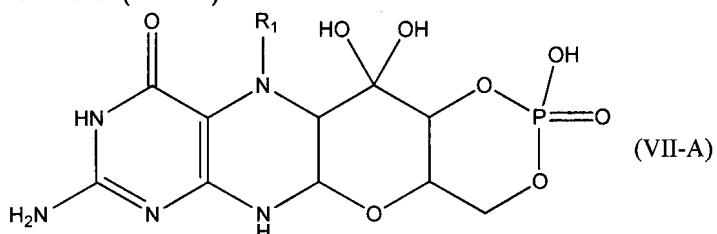
- 15 en donde:

R_1 es un grupo protector, tal como se definió con anterioridad;

fosforilando el compuesto de la fórmula (V-A) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-A):

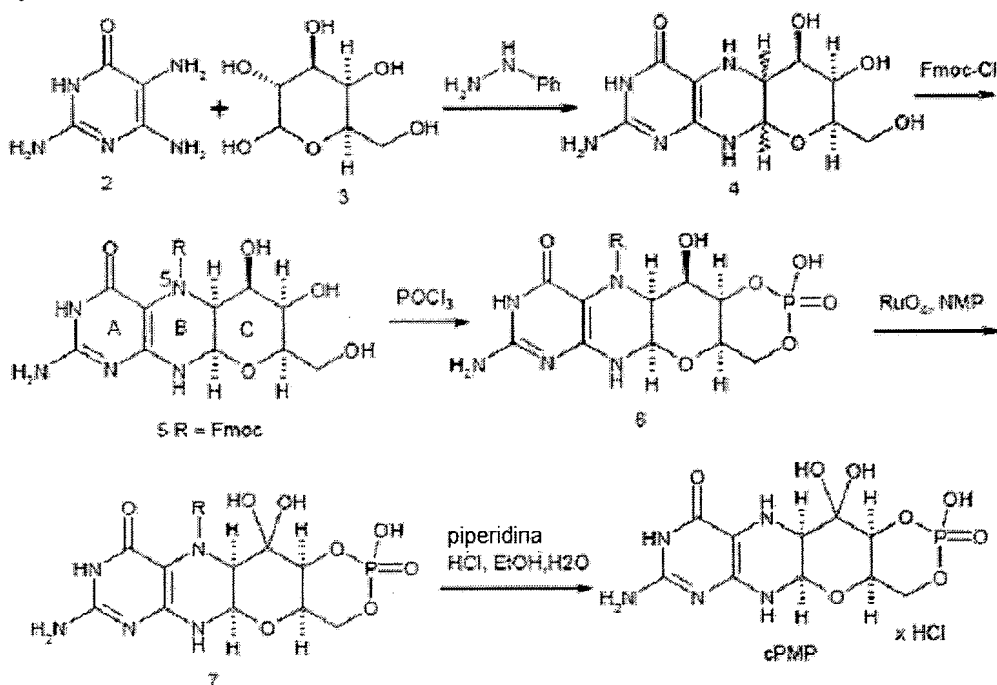


oxidar el compuesto de la fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-A):

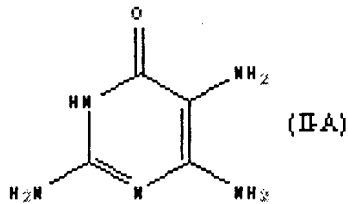


- 5 desprotegiendo el compuesto de la fórmula (VII-A) para preparar el compuesto de la fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 3.

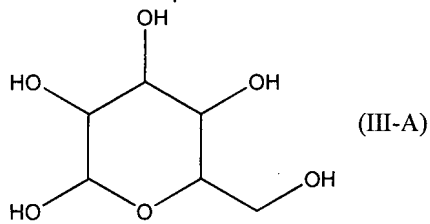
Esquema 3



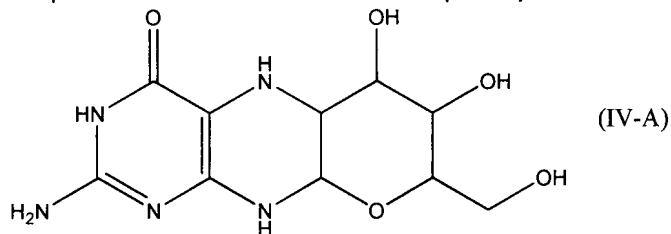
- 10 En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula (I) se prepara: haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A):



con un compuesto de la fórmula (III-A):

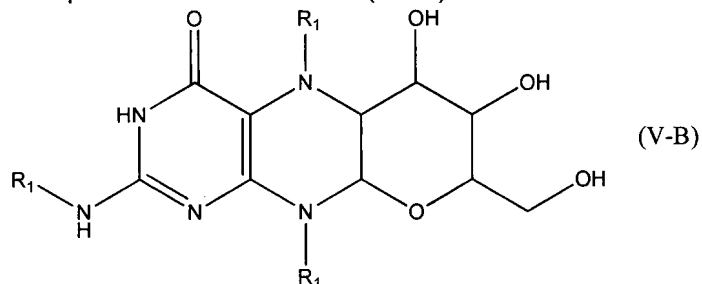


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):



5

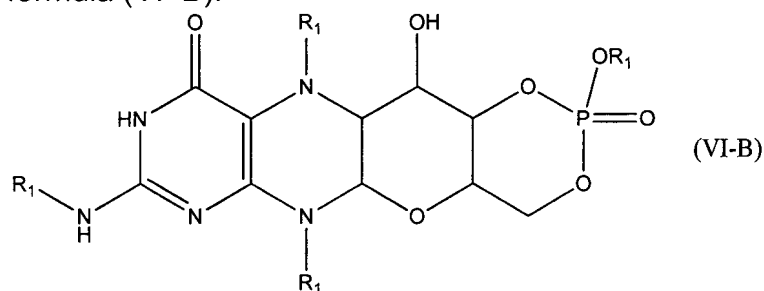
protegiendo selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de la fórmula (V-B):



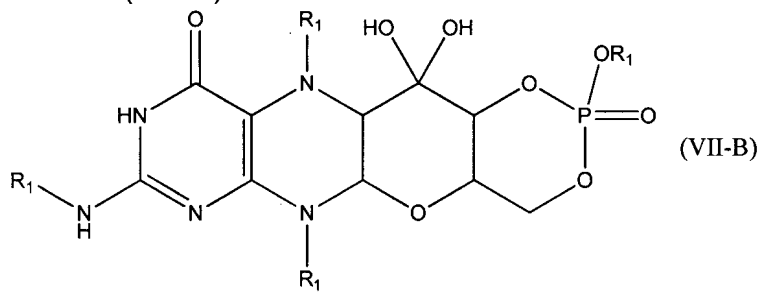
en donde:

- 10 cada R₁ es, de modo independiente, un grupo protector, tal como se definió con anterioridad;

fosforilando el compuesto de la fórmula (V-B) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-B):



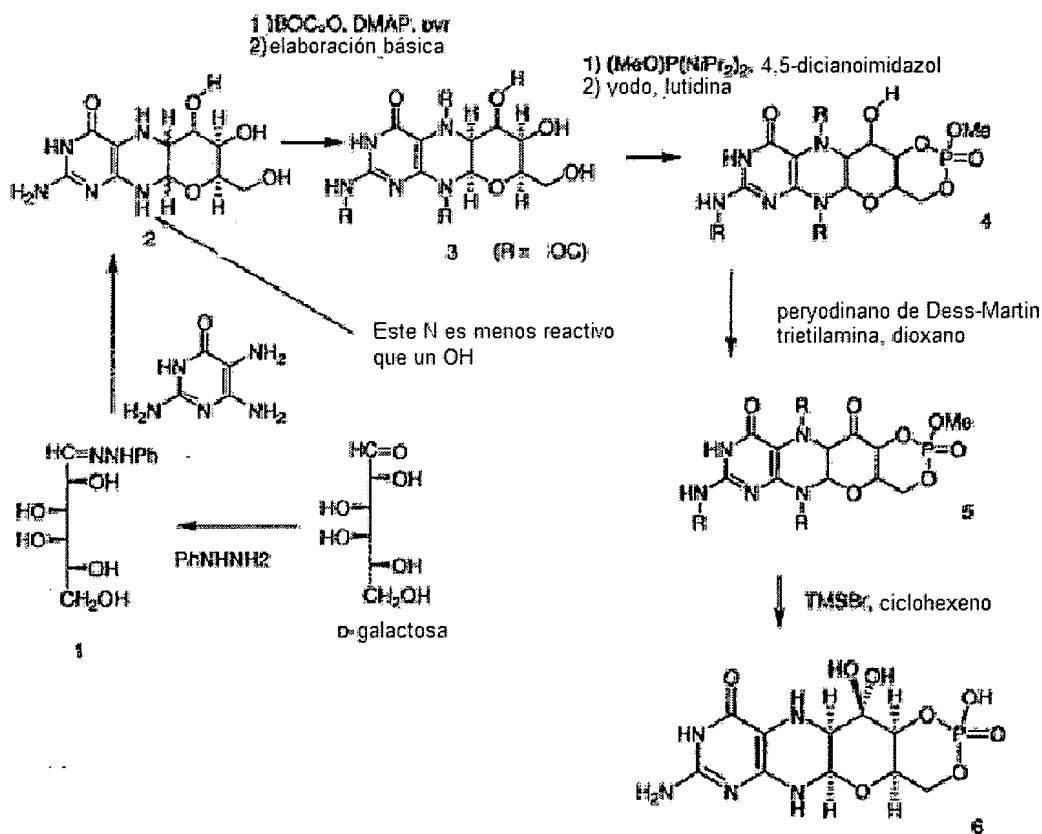
en donde cada R_1 es un grupo protector, tal como se definió con anterioridad;
oxidando el compuesto de la fórmula (VI-B) para preparar un compuesto de la
fórmula (VII-B):



; y

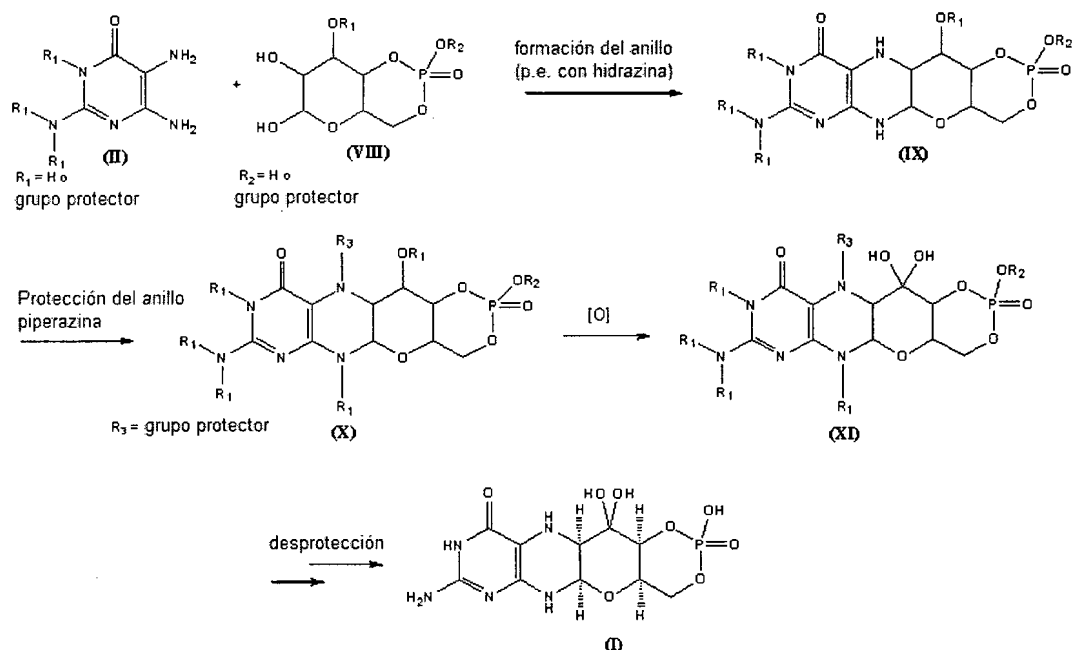
- 5 desprotegiendo el compuesto de la fórmula (VII-B) para preparar el compuesto de la fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 4.

Esquema 4



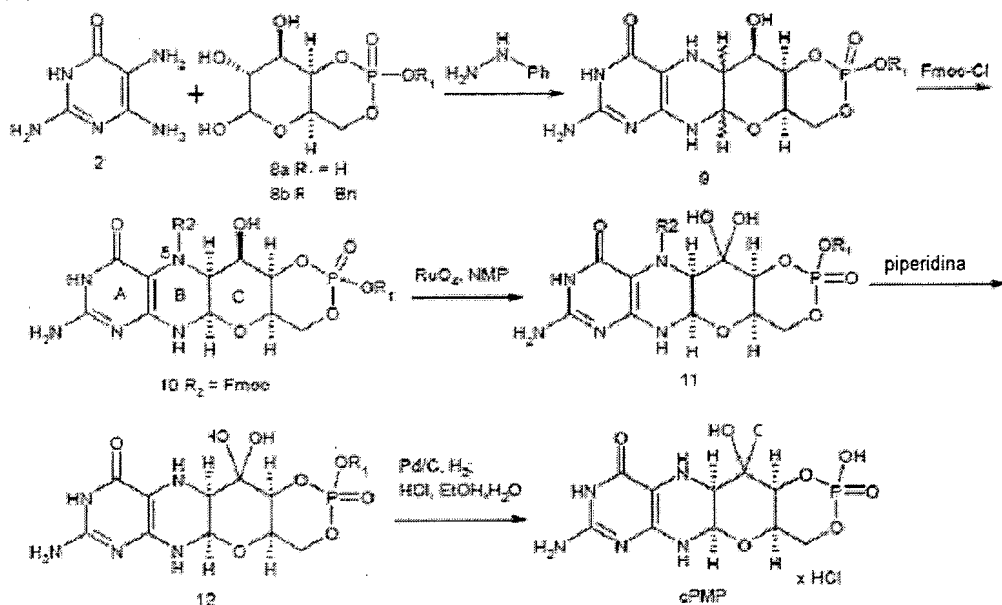
De modo alternativo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formar tal como se indica en el Esquema 5. Un compuesto de diaminopirimidona de la fórmula (II) se puede acoplar con un azúcar de hexosa fosforilada de la fórmula (VIII), para dar un compuesto de la fórmula (IX). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina se pueden proteger para dar un compuesto de la fórmula (X) que se puede oxidar para dar un diol de la fórmula (XI). El diol de la fórmula (XI) se puede desproteger luego usando condiciones apropiadas y convertir en el compuesto de la fórmula (I).

Esquema 5



En esta forma de realización, el fosfato se puede introducir al comienzo de la síntesis para evitar un equilibrio indeseable entre los isómeros de pirano y de furano durante las posteriores etapas de la síntesis. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 6.

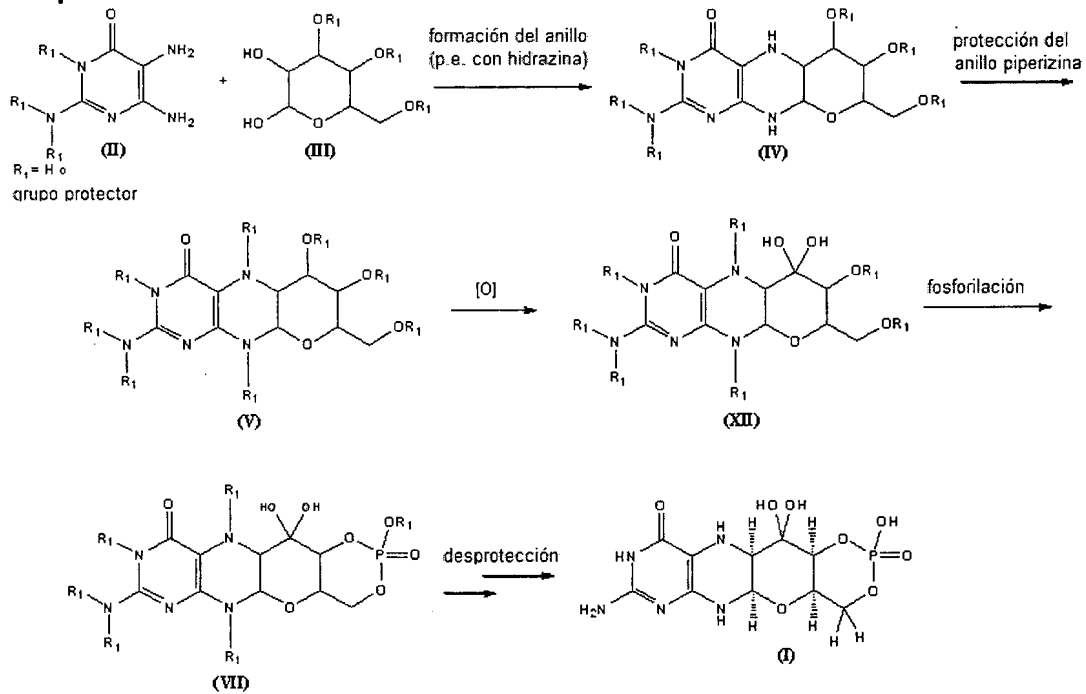
Esquema 6.



Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se indica en el Esquema 7. Un compuesto de diaminopirimidinona de la fórmula (II) se puede acoplar a un compuesto de la fórmula (III) para obtener el derivado de piperizina de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina del

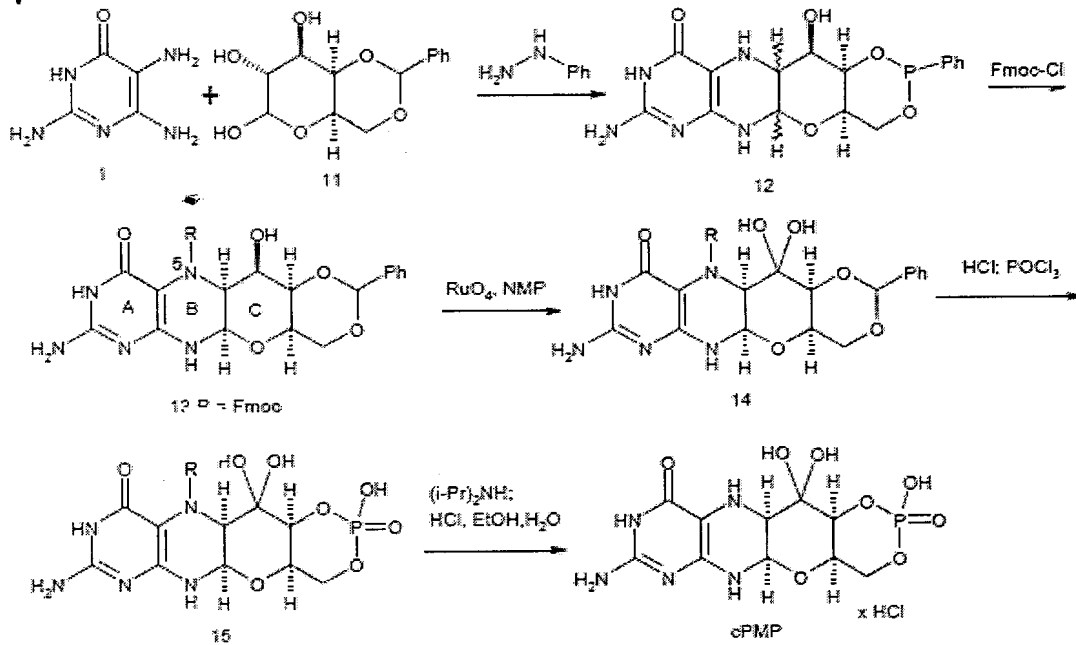
compuesto de la fórmula (IV) se pueden proteger en condiciones estándar para dar un derivado de la fórmula (V). La estructura de la fórmula (V) se puede oxidar para obtener los compuestos de la fórmula (XII). La fosforilación de un compuesto de la fórmula (XII) da un compuesto de la fórmula (VII). La desprotección global del compuesto de la fórmula (VII) puede dar el compuesto de la fórmula (I).

Esquema 7



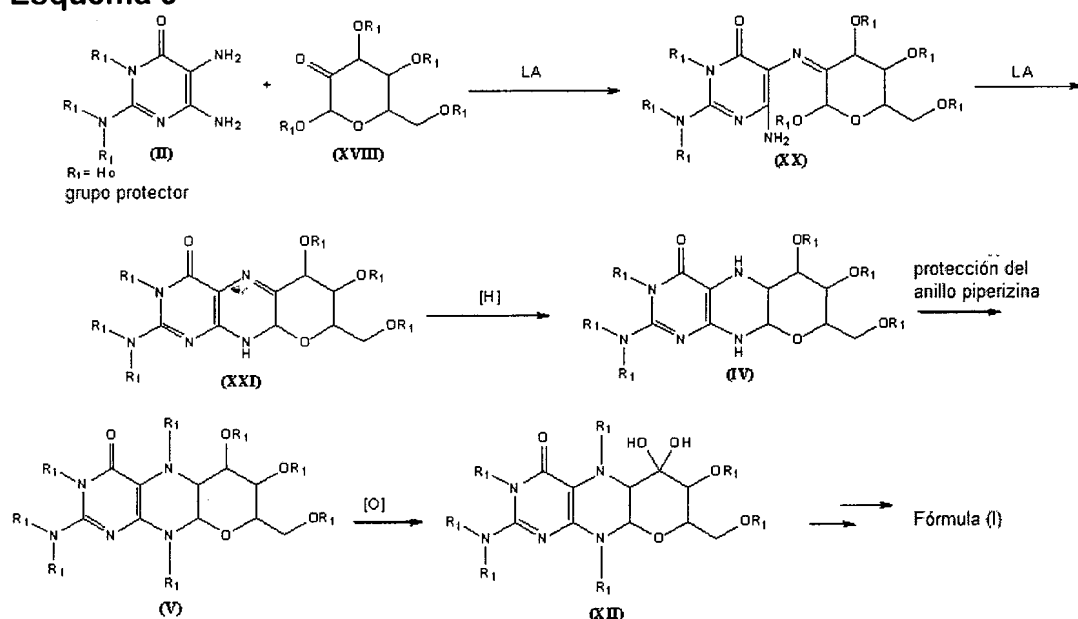
Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 8.

Esquema 8.



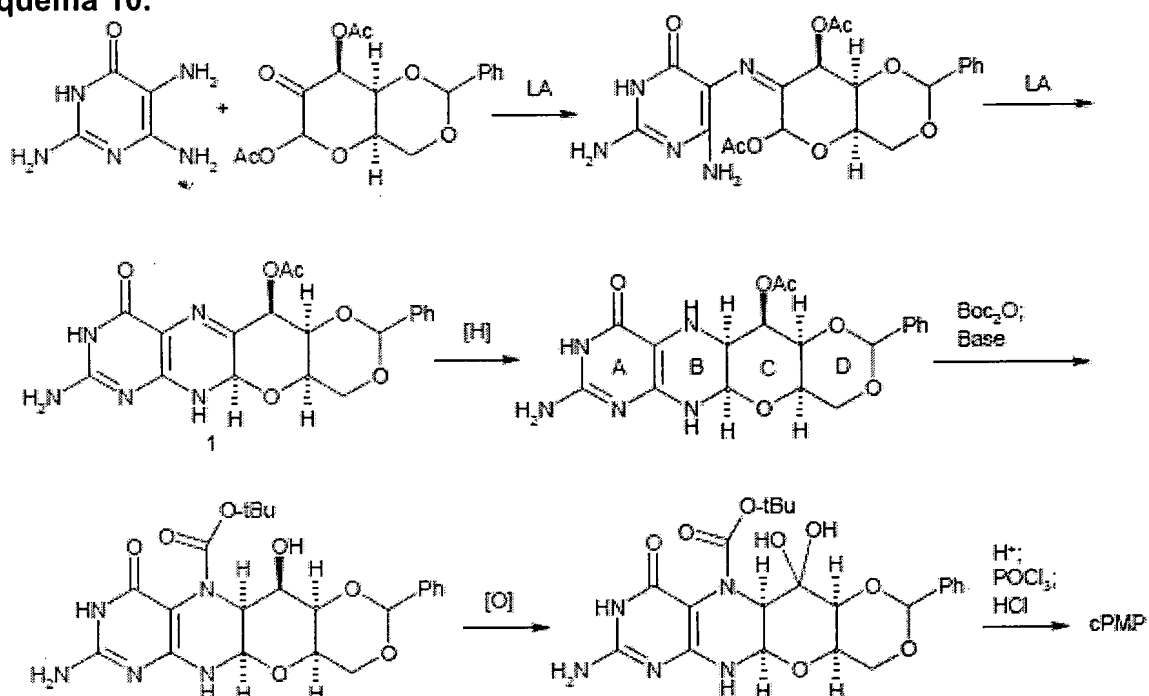
- 5 En una forma de realización alternativa, el compuesto de la fórmula (I) se puede formar tal como se indica en el Esquema 9. Un compuesto de diaminopirimidona de la fórmula (II) se puede condensar con un bloque de construcción de 2-carbonilhexosa de la fórmula (XVIII) para producir una imina de la fórmula (XX) con buena regioselectividad. La posterior activación de un grupo
- 10 funcional en la posición anomérica (como un acetato) por un ácido de Lewis (LA) (por ejemplo, TMSOTf) logrará un compuesto ciclado de la fórmula (XXI). Un enlace glucosídico recién generado puede estar en una posición ecuatorial. La hidrogenación de un compuesto de la fórmula (XXI) puede producir un compuesto de la fórmula (IV). La protección selectiva de un compuesto de la fórmula (IV) da
- 15 un compuesto de la fórmula (V) que se oxida para dar un compuesto de la fórmula (XII). Un compuesto de la fórmula (XII) se puede tratar luego tal como se describe en la presente para obtener el compuesto de la fórmula (I).

Esquema 9



Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 10.

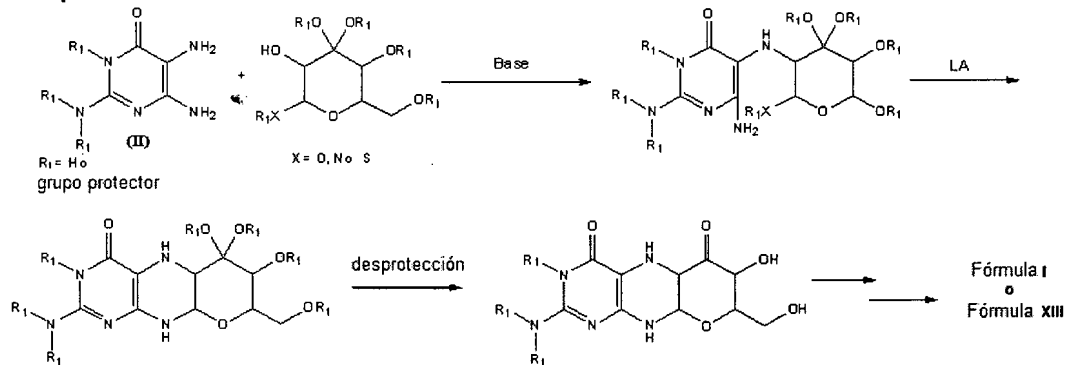
5 Esquema 10.



De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (I) se puede formar tal como se indica en el Esquema 11. En esta síntesis, la ciclación de una diaminopirimidona de la fórmula (II) con un bloque de construcción de hexosa se puede llevar a cabo en presencia de una base. La activación con un ácido de Lewis (LA) da como resultado un producto cíclico que se puede desproteger para formar una cetona desprotegida. La cetona se puede fosforilar y/o globalmente

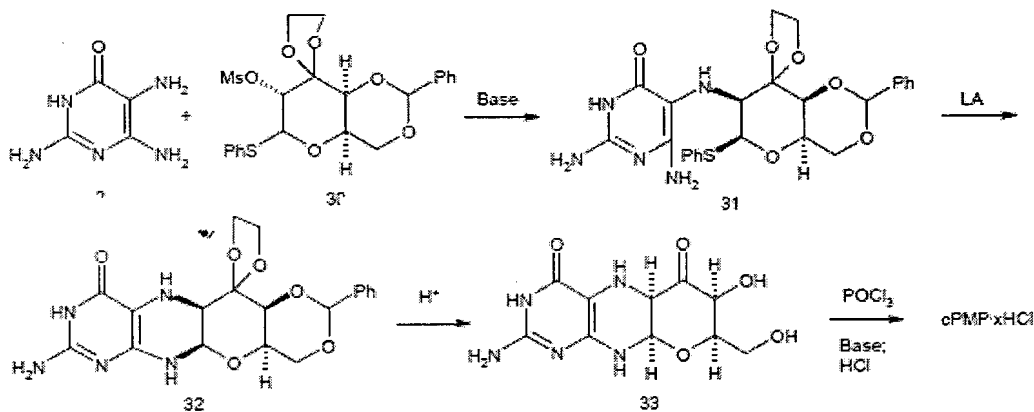
desproteger tal como se describe en la presente para producir el compuesto de la fórmula (I) o un compuesto de la fórmula (XIII).

Esquema 11



- 5 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 12.

Esquema 12.

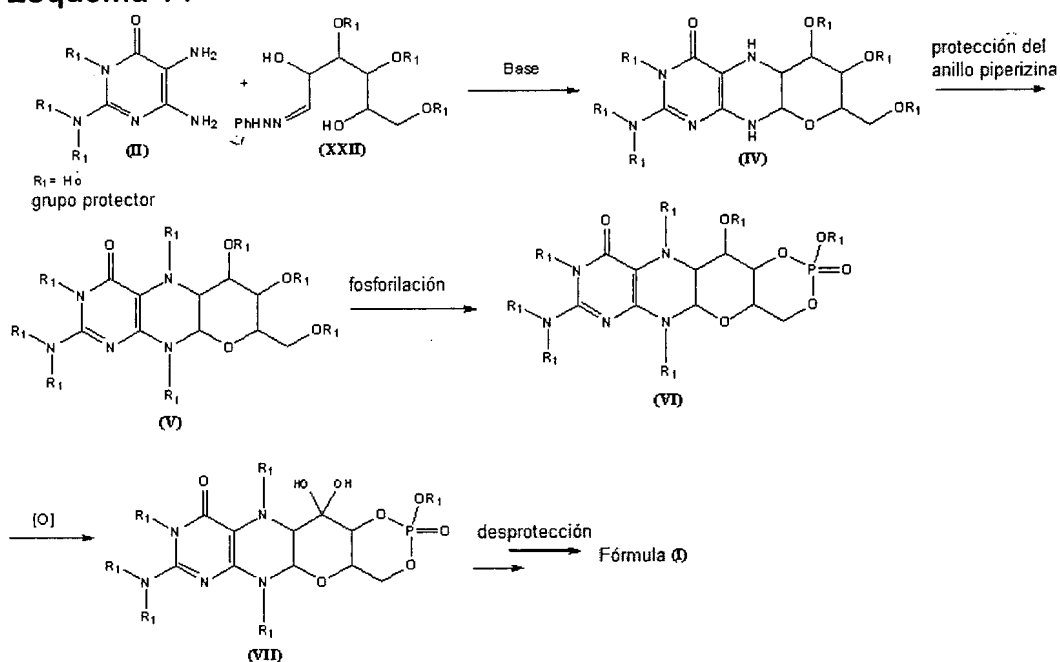


- 10 En una forma de realización alternativa, el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de una reacción de ciclación del compuesto Z, tal como se indica en el esquema 13.

Esquema 13

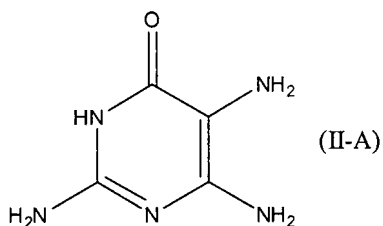
De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 14. Un compuesto de diaminopirimidona de la fórmula (II) se puede acoplar a un compuesto de la fórmula (XXII) para obtener el derivado de piperizina de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina del compuesto de la fórmula (IV) se pueden proteger en condiciones estándar para dar un derivado de la fórmula (V). En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (V) se puede someter a desprotección selectiva anterior a la fosforilación. Por ejemplo, uno o varios de los restos de hidroxilo se pueden desproteger antes de la fosforilación. La fosforilación de un compuesto de la fórmula (V) da como resultado los compuestos de la fórmula (VI). La estructura de la fórmula (VI) se puede oxidar para obtener los compuestos de la fórmula (VII). La desprotección global del compuesto de la fórmula (VII) puede dar el compuesto de la fórmula (I).

Esquema 14

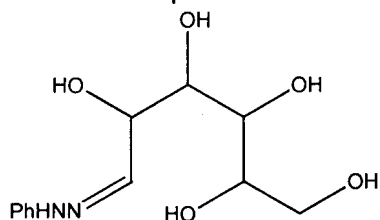


Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede preparar haciendo reaccionar un

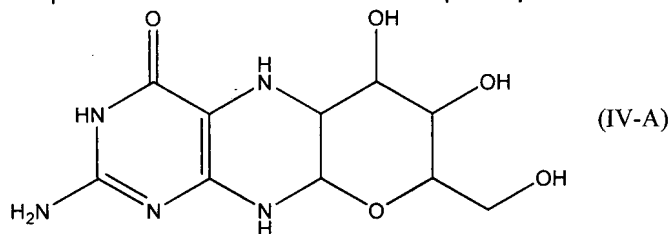
5 compuesto de la fórmula (II-A):



con un compuesto de la fórmula (XXII-A):

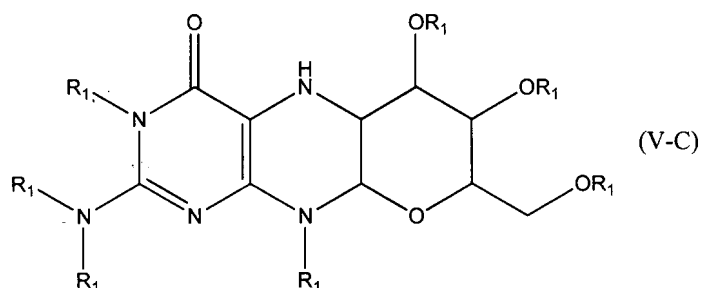


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):

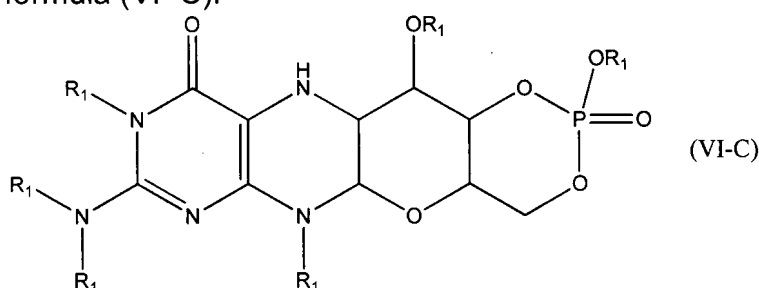


10

El compuesto de la fórmula (IV-A) se puede proteger selectivamente para preparar un compuesto de la fórmula (V-C):

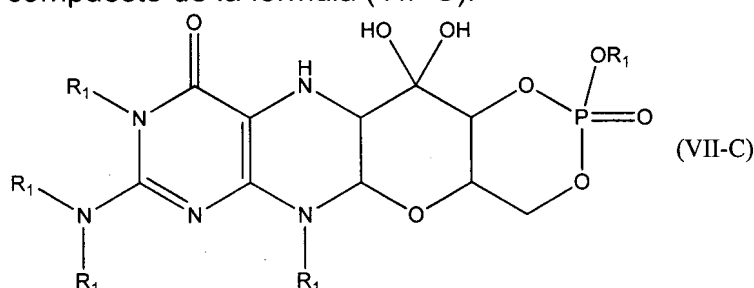


en donde cada R_1 es H o un grupo protector, tal como se describe en la presente. El compuesto de (V-C) se puede fosforilar luego para obtener un compuesto de la fórmula (VI-C):



5

El compuesto de la fórmula (VI-C) se puede oxidar luego para preparar un compuesto de la fórmula (VII-C):

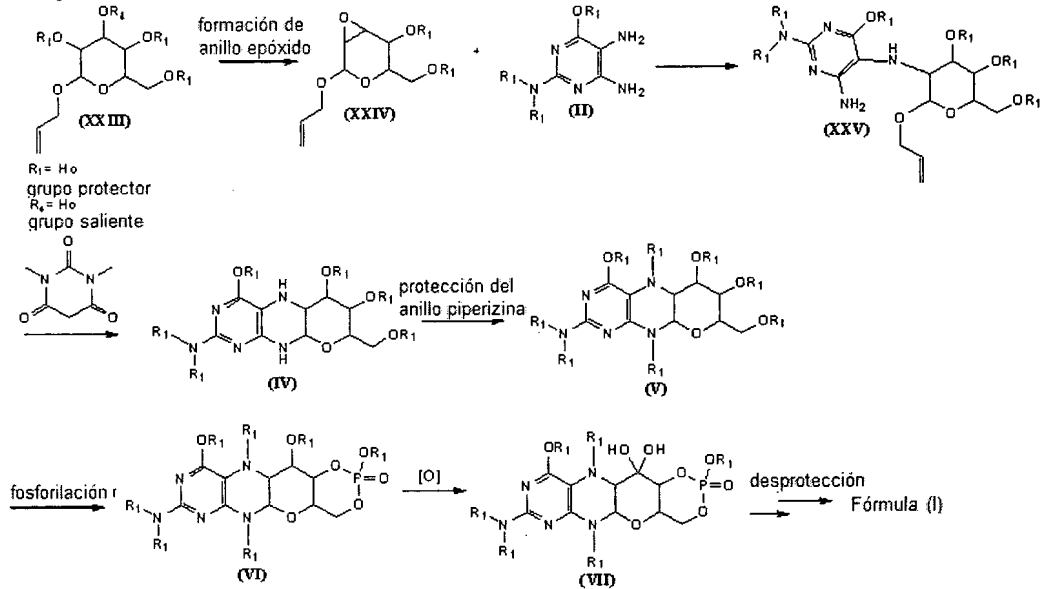


Finalmente, el compuesto de la fórmula (VII-C) se desprotege para preparar el compuesto de la fórmula (I).

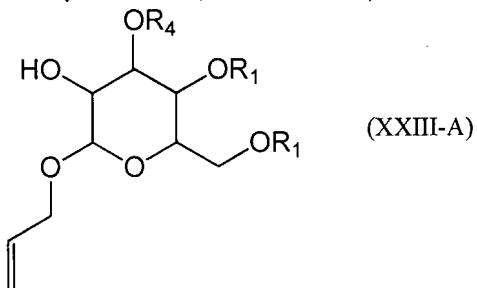
De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 15. Un compuesto de la fórmula (XXIII) se puede someter a expoxidación para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIV). El compuesto de la fórmula (XXIV) se puede acoplar a un compuesto de la fórmula (II) para preparar un compuesto de la fórmula (XXV). El compuesto de la fórmula (XXV) se puede someter a una reacción de cierre de anillo para obtener el derivado de piperizina de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina del compuesto de la fórmula (IV) se pueden proteger en condiciones estándar para dar un derivado de la fórmula (V). La fosforilación de un compuesto

de la fórmula (V) da como resultado los compuestos de la fórmula (VI). La estructura de la fórmula (VI) se puede oxidar para obtener los compuestos de la fórmula (VII). La desprotección global del compuesto de la fórmula (VII) puede dar el compuesto de la fórmula (I).

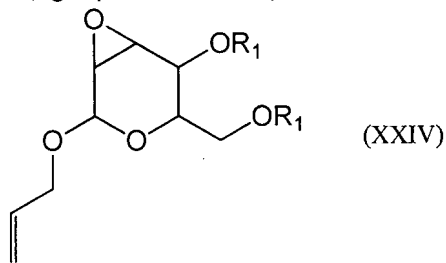
5 Esquema 15



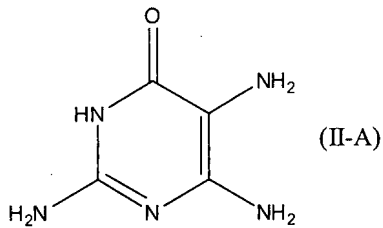
Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII-A):



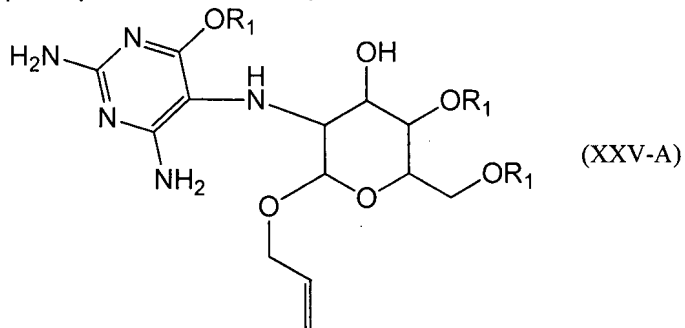
en donde cada R^1 es, de modo independiente, H o un grupo protector y R^4 es H o un grupo saliente, para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):



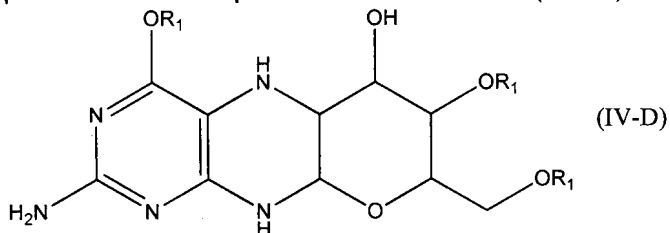
haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II-A):



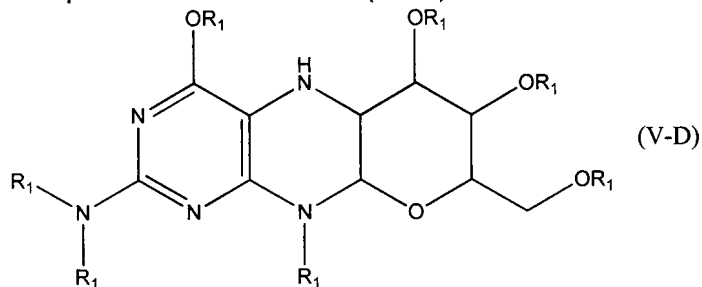
para producir un compuesto de la fórmula (XXV-A):



- 5 catalizando la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV-A) para producir un compuesto de la fórmula (IV-D):

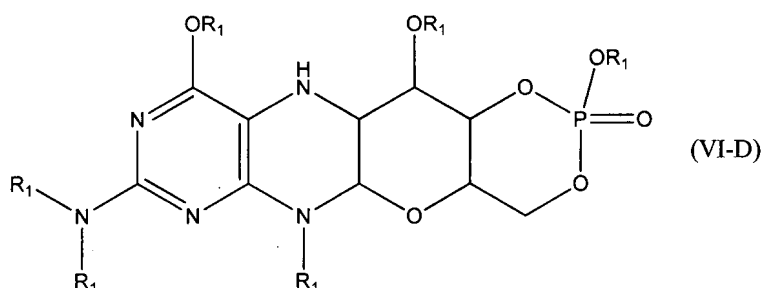


protegiendo selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-D) para preparar un compuesto de la fórmula (V-D):

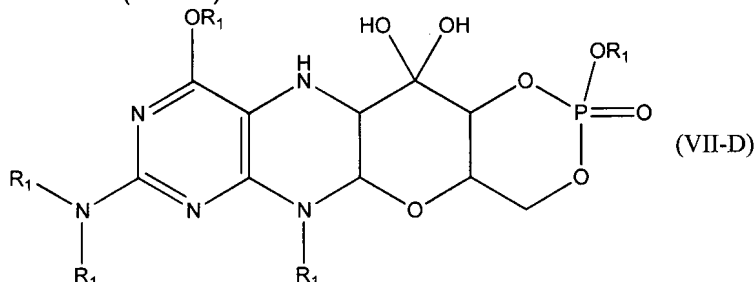


- 10 en donde cada R1 es H o un grupo protector.

fosforilando el compuesto de la fórmula (V-D) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-D):



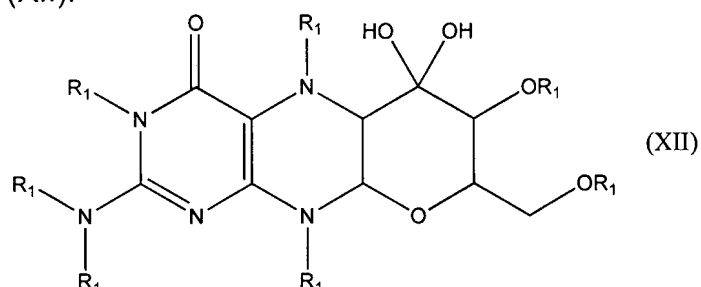
oxidando el compuesto de la fórmula (VI-D) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-D):



- 5 finalmente, desprotegiendo el compuesto de la fórmula (VII-D) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

Compuestos de la fórmula (XII):

En otra forma de realización, se preparan los compuestos de la fórmula (XII):



10

o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

- Tal como se indicó, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la fórmula (XII) estructura se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede
- 15 incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de carbamato, amida, N-alquilo o derivados de N-arilo. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos

protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R₁ pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), N-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonylcarbamato de etilo, 2-(*p*-toluensulfonyl)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, un grupo protector de carbamato se selecciona de grupos protectores de carbamato

de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-
 5 piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida), 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida) y (*N'*-ditiobenciloxycarbonilamino)acetamida.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-
 10 (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo,
 15 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo,
 20 acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

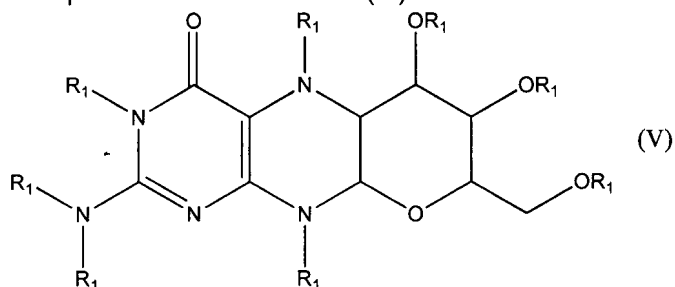
El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr),
 25 carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

30 La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (XII). Por ejemplo, la preparación de

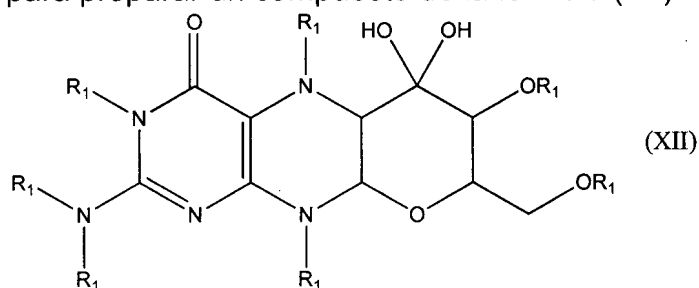
los derivados de acetilo de un compuesto de la fórmula (XII) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

Un compuesto de la fórmula (XII) se puede preparar oxidando un compuesto de la fórmula (V):



5

para preparar un compuesto de la fórmula (XII):



en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

10

En esta síntesis, un compuesto de la fórmula (XII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con cualquier agente oxidante apropiado para formar selectivamente el diol de la fórmula (XII). Los agentes oxidantes y condiciones apropiadas pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XII) se puede formar durante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de rutenio como RuO_4^-/NMO . También se pueden usar otros oxidantes tales como reactivo de Dess–Martin, DMSO/anhídrido triflico, TFAA/DMSO, PDC, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, óxido nitroso, óxido de plata, sales de permanganato, compuestos de cromo hexavalentes, ácido crómico, ácidos dicrómicos, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico, reactivo de Tollens, 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio. En una forma de realización, las condiciones de oxidación se

15

20

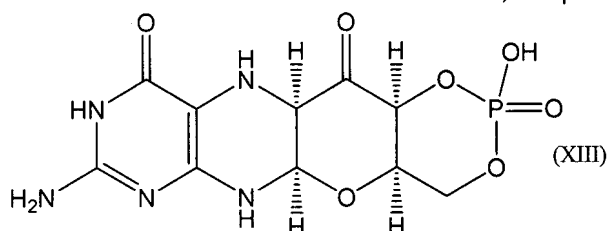
llevan a cabo de modo tal que el anillo pirazina del compuesto (XII) no esté oxidado. En algunas formas de realización, el agente oxidante se selecciona de $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$, reactivo de Dess–Martin, DMSO/anhídrido triflórico, TFAA/DMSO y PDC.

- 5 Por ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de la fórmula (V) con $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$ a temperatura ambiente para obtener un compuesto de la fórmula (XII). En otra forma de realización, un compuesto de la fórmula (XII) se forma tratando un compuesto de la fórmula (V) con $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$ a una temperatura de aproximadamente 20 – 60 °C (por ejemplo, 10 a aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 ó 55 °C).

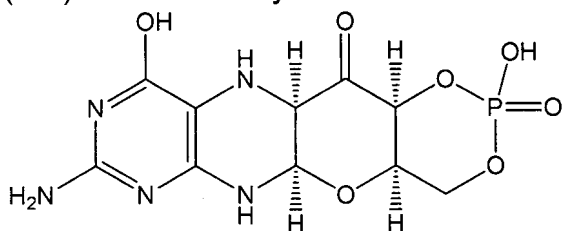
Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (XII) estructura puede regular la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de un compuesto de la 15 fórmula (XII) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

Compuestos de la fórmula (XIII):

En otra forma de realización, se prepara un compuesto de la fórmula (XIII):



- o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables. Un compuesto de la fórmula 20 (XIII) también incluye la estructura tautomérica:

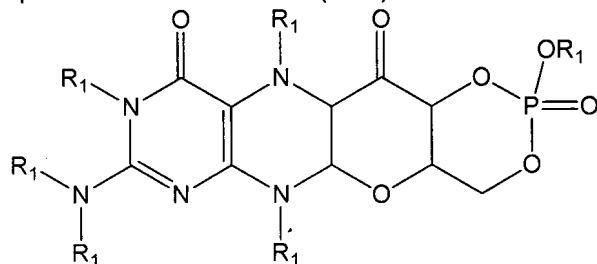


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

- El compuesto de la fórmula (I) es un producto de reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) y agua. Dado el equilibrio creado entre estos dos productos, en 25 ciertos pH y condiciones, es probable que ambas especies estén presentes en una solución acuosa. Un experto en el arte puede ser capaz de controlar condiciones

de síntesis (por ejemplo, trabajar en ausencia de agua) para aislar las especies de cetona de la fórmula (XIII) en una forma purificada.

El compuesto de la fórmula (XIII) se puede preparar desprotegiendo el compuesto de la fórmula (XIV):



5

en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad, para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

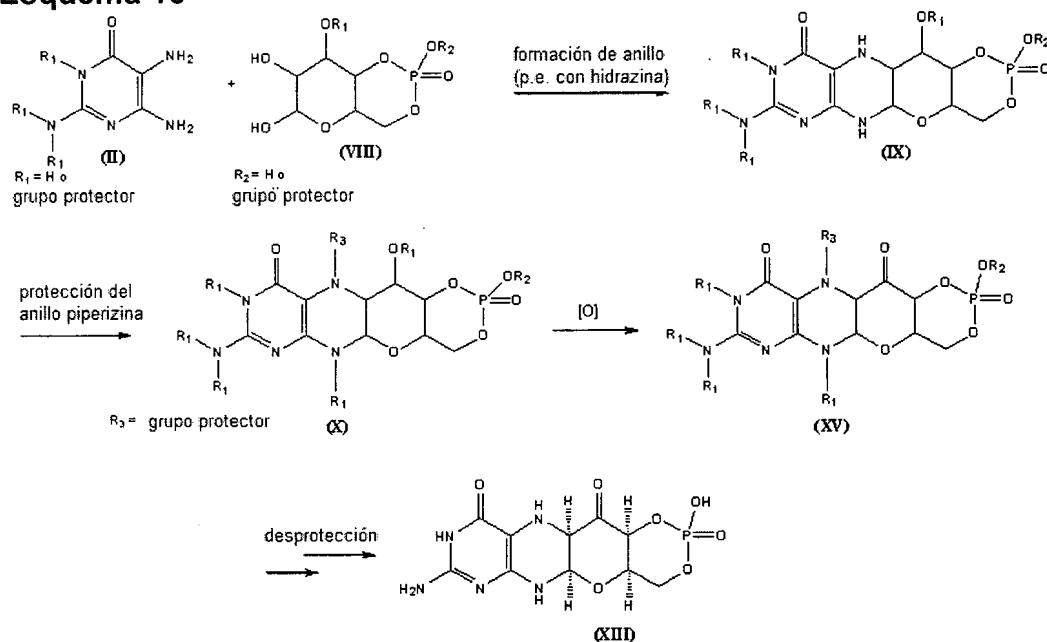
En esta síntesis, la desprotección puede incluir, por ejemplo, ya sea desprotección secuencial o en un recipiente de ciertos grupos protectores de amino e hidroxilo de de la fórmula (XIV) para obtener el compuesto de la fórmula (XIII). Los reactivos y condiciones apropiados para la desprotección del compuesto de la fórmula (XIV) pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, el compuesto (XIII) se puede formar durante el tratamiento del compuesto de la fórmula (XIV) en condiciones tales que grupos protectores de hidroxilo, tales como grupos protectores de acetato, isopropilidina y bencilidina, se eliminan de la fórmula (XIV). El grupo acetato se puede clivar, por ejemplo, en condiciones de Zemplén usando NaOMe catalítico como una base en metanol. Los grupos bencilideno e isopropilideno se pueden clivar por hidrogenación o usando hidrólisis ácida tal como informan R. M. Hann *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 561 (1950). En otro ejemplo más, la desprotección se puede llevar a cabo de modo tal que los grupos protectores de amino, tales como los grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz) se cliven del compuesto de la fórmula (XIV). El carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) se puede eliminar en condiciones moderadas con una base de amina (por ejemplo, piperidina) para obtener la amina libre y dibenzofulveno, tal como describen E. Aterton *et al.*, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", en *The Peptides*, S.

Udenfriend y J. Meienhofer, Academic Press, New York, 1987, p. 1. El carbamato de t-butilo (Boc) se puede eliminar tal como informan G. L. Stahl et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2285 (1978), en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl 3 M en EtOAc). La hidrogenación se puede usar para clivar el grupo protector de carbamato de carboxibencilo (cbz) tal como describen J. Meienhofer et al., *Tetrahedron Lett.*, 29, 2983 (1988).

Para evitar la oxidación de la fórmula (XIII) durante la reacción, la desprotección se puede llevar a cabo en condiciones anaeróbicas. La desprotección también se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas de 20–60 °C o 25, 30, 35, 40, 45, 50 ó 55 °C.

De modo alternativo, los compuestos de la fórmula (XIII) se pueden formar tal como se indica en el Esquema 16. Un compuesto de diaminopirimidona de la fórmula (II) se puede acoplar con un azúcar de hexosa fosforilada de la fórmula (VIII), para dar un compuesto de la fórmula (IX). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina se pueden proteger para dar un compuesto de la fórmula (X) que se puede oxidar para dar un diol de la fórmula (XV). El diol de la fórmula (XV) se puede desproteger luego usando condiciones apropiadas y convertir en el compuesto de la fórmula (XIII).

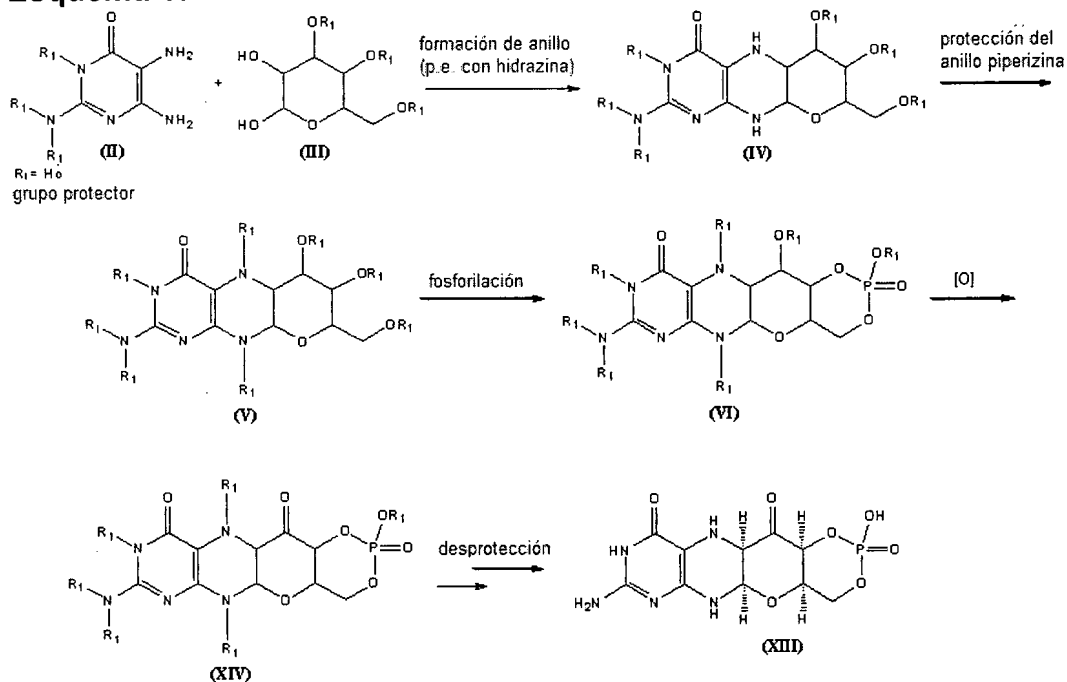
Esquema 16



En otra forma de realización, un compuesto de la fórmula (XIII) se puede formar tal como se indica en el Esquema 17. Por ejemplo, un compuesto de

diaminopirimidona de la fórmula (II) se puede hacer reaccionar con un azúcar de hexosa protegida o no protegida de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo del anillo piperizina de la fórmula (IV) se puede proteger luego selectivamente usando condiciones estándar para dar un derivado de la fórmula (V). La fosforilación del compuesto de la fórmula (V) puede dar un intermediario de fosfato de la fórmula (VI). El fosfato de la fórmula (VI) se puede convertir en una cetona de la fórmula (XIV) en condiciones apropiadas de oxidación. Finalmente, el compuesto de la fórmula (XIV) se puede desproteger para dar el compuesto de la fórmula (XIII).

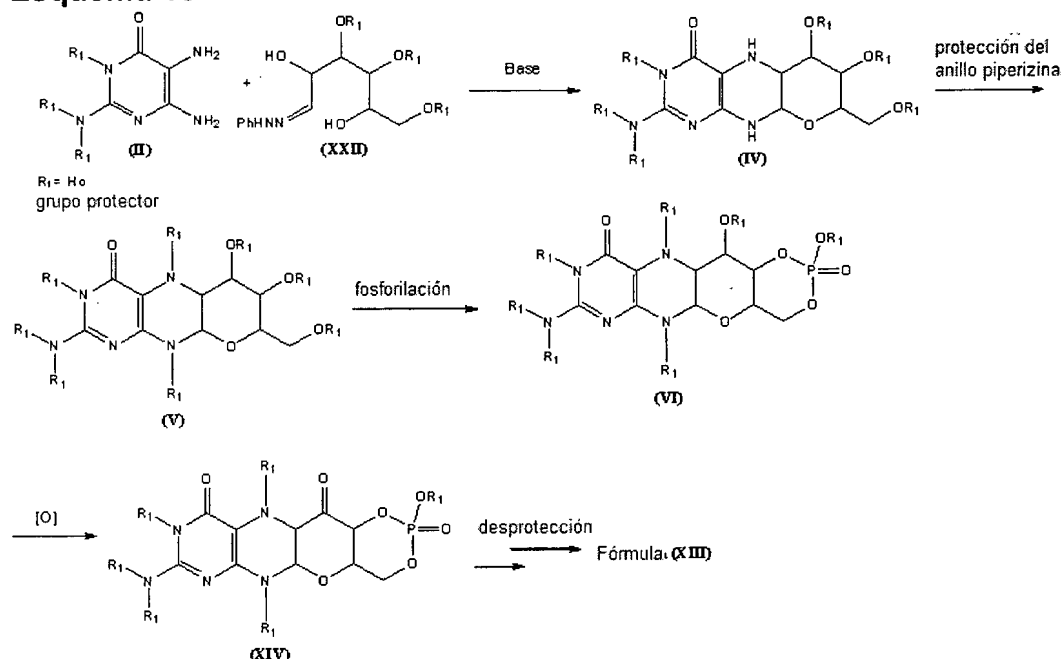
10 Esquema 17



De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (XIII) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 18. Un compuesto de diaminopirimidona de la fórmula (II) se puede acoplar a un compuesto de la fórmula (XXII) para obtener el derivado de piperizina de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina del compuesto de la fórmula (IV) se pueden proteger en condiciones estándar para dar un derivado de la fórmula (V). En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (V) se puede someter a desprotección selectiva antes de la fosforilación. Por ejemplo, uno o varios de los restos de hidroxilo se pueden desproteger antes de la fosforilación. La fosforilación de un compuesto de la fórmula (V) da como resultado los compuestos de la fórmula (VI). La estructura de la fórmula (VI) se puede oxidar para obtener los compuestos de la fórmula (XIV).

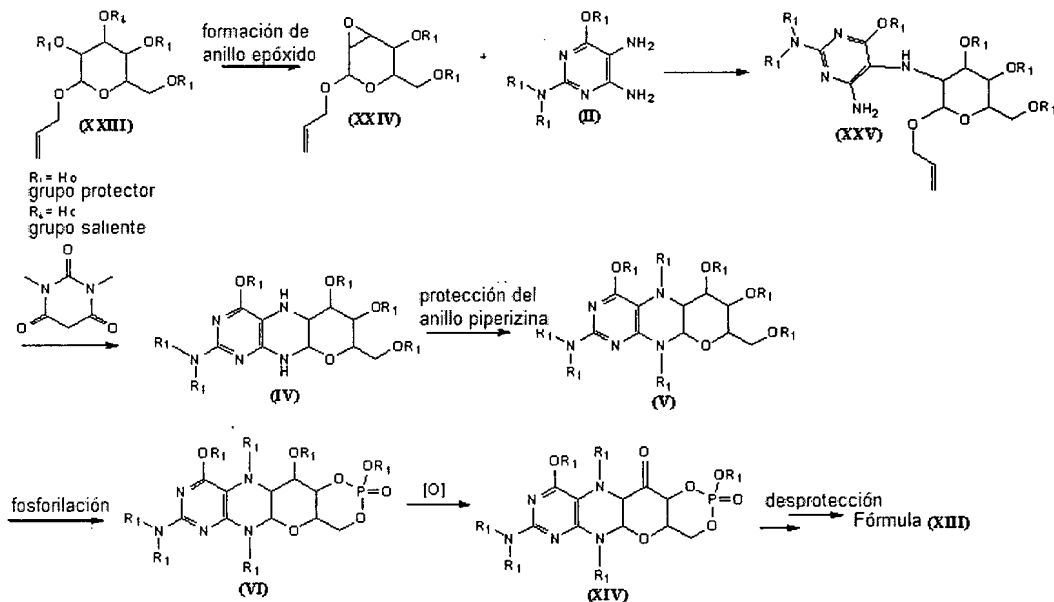
La desprotección global del compuesto de la fórmula (XIV) puede dar el compuesto de la fórmula (XIII).

Esquema 18



- 5 De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tal como se indica en el Esquema 19. Un compuesto de la fórmula (XXIII) se puede someter a epoxidación para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIV). El compuesto de la fórmula (XXIV) se puede acoplar a un compuesto de la fórmula (II) para preparar un compuesto de la fórmula (XXV). El compuesto de la fórmula (XXV) se puede someter a reacción de cierre del anillo para obtener el derivado de piperizina de la fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo piperizina del compuesto de la fórmula (IV) se pueden proteger en condiciones estándar para dar un derivado de la fórmula (V). La fosforilación de un compuesto de la fórmula (V) da como resultado los compuestos de la fórmula (VI). La estructura de la fórmula (VI) se puede oxidar para obtener los compuestos de la fórmula (XIV). La desprotección global del compuesto de la fórmula (XIV) puede dar el compuesto de la fórmula (I).
- 10
- 15

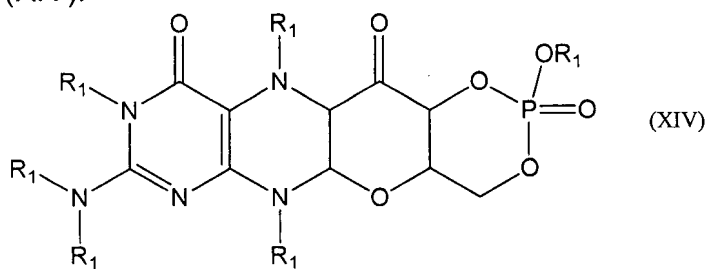
Esquema 19



El compuesto de la fórmula (XIII) se puede aislar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XIII) se puede cristalizar en presencia de HCl para formar la forma salina de HCl del compuesto. El compuesto de la fórmula (XIII) también se puede aislar, por ejemplo, por precipitación como una sal sódica tratando con NaOH. El compuesto de la fórmula (XIII) es lábil en ciertas condiciones de reacción y almacenamiento. En algunas formas de realización, la solución final que comprende el compuesto de la fórmula (XIII) se puede acidificar por métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XIII), si se almacena en solución, se puede almacenar en solución ácida.

Compuestos de la fórmula (XIV)

En otra forma de realización, se preparan los compuestos de la fórmula (XIV):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

Tal como se indicó, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la fórmula (XIV) estructura se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo apropiado seleccionado por un

experto en las artes químicas. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de carbamato, amida, N-alquilo o derivados de N-arilo. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos
 5 protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R₁ de pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-
 10 sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-t-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenz[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-
 15 trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-t-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (t-Bumeoc), N-2-pivaloilamino)-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-
 20 nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de p-metoxibencilo (Moz),
 25 carbamato de p-nitrobencilo (Pnz), carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonilcarbamato de etilo, 2-(p-toluensulfonil)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc),
 30 carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo,

carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo. En particular, se pueden usar grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

5 El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, p-fenilbenzamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida) y (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida.

10 El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, 15 ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, t-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), o-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-p-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo 20 (TIPS).

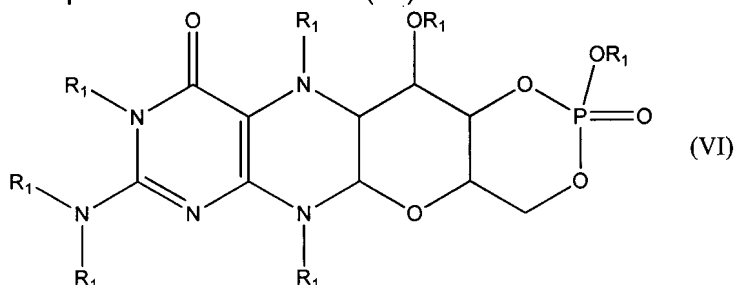
El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

25 El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de t-butilo (BOC-OAr), carbamato de t-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

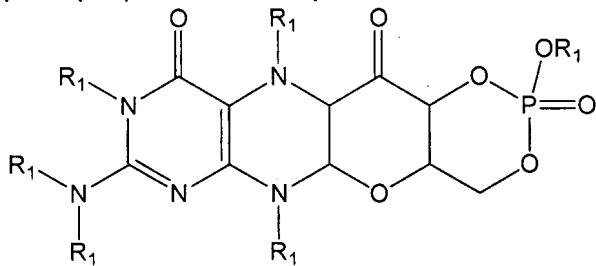
30 Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (XIV). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (XIV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

- 5 El compuesto de la fórmula (XIV) se pueden preparar oxidando el compuesto de la fórmula (VI):



para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



- 10 en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

- En esta síntesis, el compuesto de la fórmula (XIV) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con cualquier agente oxidante apropiado para formar selectivamente la cetona de la fórmula (XIV). Los agentes oxidantes y condiciones apropiadas pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, compuesto (XIV) se puede formar durante el tratamiento del compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de rutenio como RuO_4^-/NMO . También se pueden usar otros oxidantes tales como reactivo de Dess–Martin, DMSO/anhídrido triflico, TFAA/DMSO, PDC, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, óxido nitroso, óxido de plata, sales de permanganato, compuestos de cromo hexavalentes, ácido crómico, ácidos dicrómicos, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico,
- 15
- 20

reactivo de Tollens, 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio. En una forma de realización, las condiciones de oxidación se llevan a cabo de modo tal que el anillo pirazina del compuesto (XIV) no esté oxidado. En particular, se pueden usar los agentes oxidantes de $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$, reactivo de Dess-Martin, DMSO/anhídrido

5 triflico y PDC.

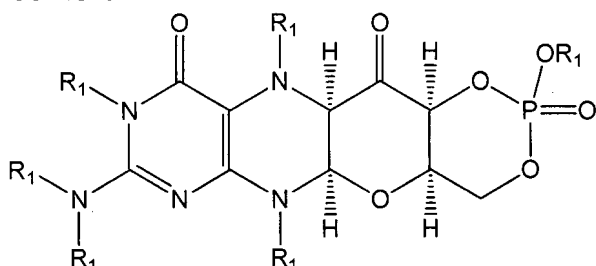
Por ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo tratando el compuesto de la fórmula (VI) con $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$ a temperatura ambiente para obtener el compuesto de la fórmula (XIV). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula (XIV) se forma tratando el compuesto de la fórmula (VI)

10 con $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$ a una temperatura de 20 – 60 °C o a 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 ó 55 °C.

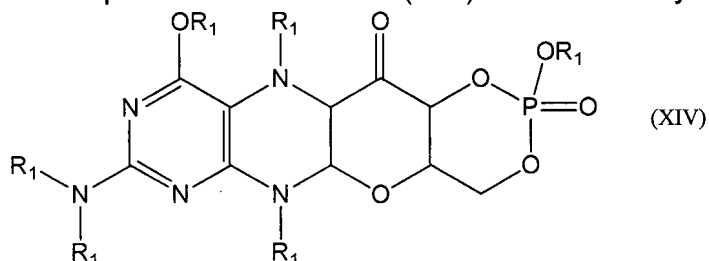
Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (XIV) estructura puede regular la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (XIII). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa

15 de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (XIV) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (XIV) incluye el isómero:

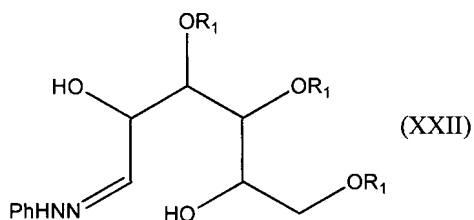


20 El compuesto de la fórmula (XIV) también incluye la estructura tautomérica:



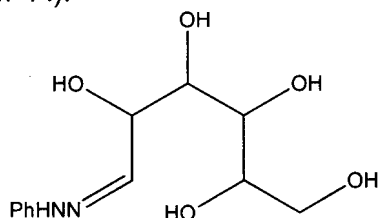
Compuestos de la fórmula (XXII)

Otra forma de realización se refiere a un compuesto de la fórmula (XXII):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

Tal como se indicó, los grupos hidroxilo en el compuesto de la fórmula (XXII) pueden estar en forma protegida o no protegida. Por ejemplo, en una forma no protegida, el compuesto para la fórmula (XXII) puede incluir el compuesto (XXII-A):



6-(2-fenilhidrazono)hexan-1,2,3,4,5-pentanol

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos grupos hidroxilo de la fórmula (XXII) estructura se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser iguales o diferentes.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropiraniilo (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo

(TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R₁ se reúnen para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidenal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R₁ en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de la fórmula (XXII) se puede combinar para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidenal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano.

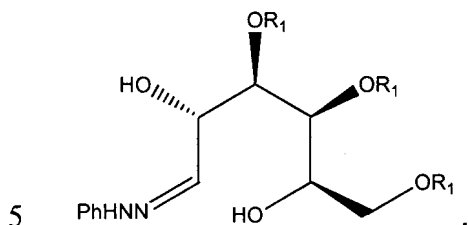
La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (XXII). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (XXII) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

Un compuesto de la fórmula (XXII) se puede preparar por medio de métodos conocidos (ver, por ejemplo, Goswamy, S.; Adak, A.K. *Tetrahedron Lett.* (2005), 46, 221–224) o se pueden adquirir en comercios.

Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (XXII) estructura puede dominar la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa

de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (XXII) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

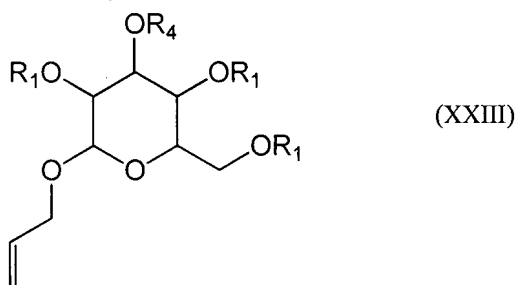
En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (XXII) incluye el isómero:



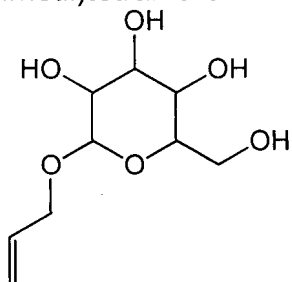
o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos de la fórmula (XXIII)

Otra forma de realización se refiere a un compuesto de la fórmula (XXIII):



- 10 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector y R_4 es H o un grupo saliente. Tal como se indicó, los grupos hidroxilo en el compuesto de la fórmula (XXIII) pueden estar en forma protegida o no protegida. Por ejemplo, en una forma no protegida, el compuesto para la fórmula (XXIII) puede incluir el compuesto 2-(aliloxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol:
- 15



2-(aliloxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Ciertos grupos hidroxilo de la estructura de la fórmula (XXIII) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de

puede incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser iguales o diferentes.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-
 5 (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo,
 10 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

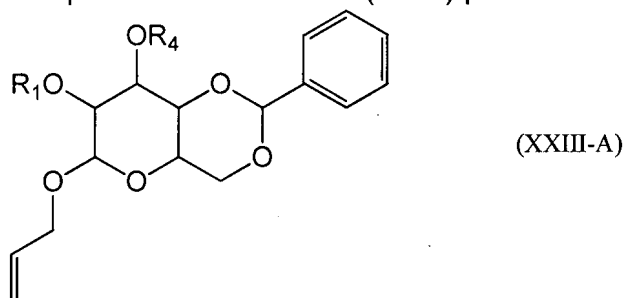
El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivalato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr),
 20 carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

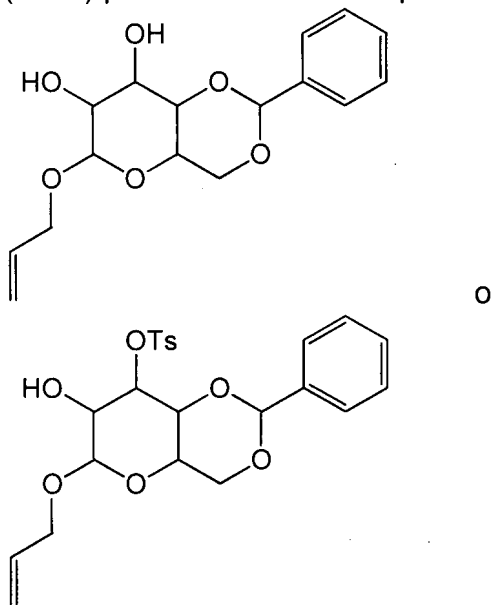
25 En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidinal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidinal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de la fórmula (XXIII)
 30 se puede combinar para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidinal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano

(ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XXIII) puede ser un compuesto de la fórmula (XXIII-A):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un compuesto de

5 (XXIII) puede incluir un compuesto:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la

10 solubilidad de los compuestos de la fórmula (XXIII). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (XXIII) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

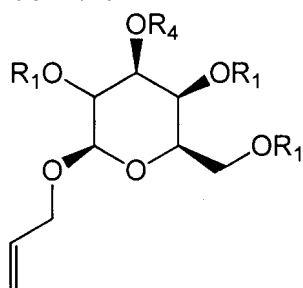
Tal como se indicó con anterioridad, R_4 puede ser un grupo saliente. Para este fin, R_4 puede incluir cualquier grupo saliente de hidroxilo apropiado

15 seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir tosilatos, brosilatos, nosilatos, mesilatos, oxonios, triflatos, nonaflatos y tresilatos.

Un compuesto de la fórmula (XXIII) se puede preparar por métodos conocidos o se pueden adquirir en comercios.

Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (XXIII) estructura puede dominar la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (XXIII) se
 5 pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

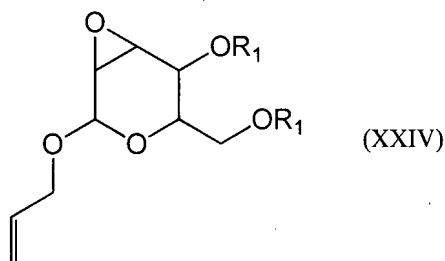
En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (XXII) incluye el isómero:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

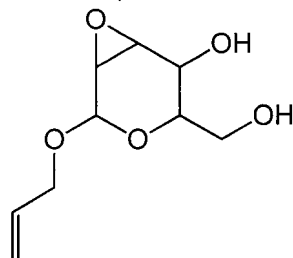
10 Compuestos de la fórmula (XXIV)

Otra forma de realización se refiere a un compuesto de la fórmula (XXIV):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

15 Tal como se indicó, los grupos hidroxilo en el compuesto de la fórmula (XXIV) pueden estar en forma protegida o no protegida. Por ejemplo, en una forma no protegida, el compuesto para la fórmula (XXIV) puede incluir el compuesto 2-(aliloxi)-4-(hidroximetil)-3,7-dioxabicyclo[4,1,0]heptan-5-ol:



20 2-(aliloxi)-4-(hidroximetil)-3,7-dioxabicyclo[4,1,0]heptan-5-ol
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos grupos hidroxilo de la fórmula (XXIV) estructura se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede
 5 incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser iguales o diferentes.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo, metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM),
 10 azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib),
 15 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

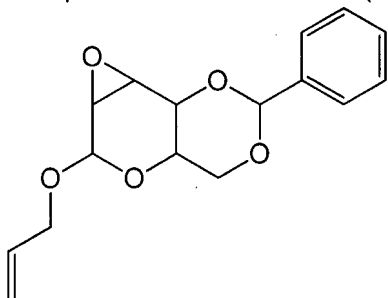
El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-
 20 fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr),
 25 carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen
 30 para formar un resto de isopropilidinal, bencilidinal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano

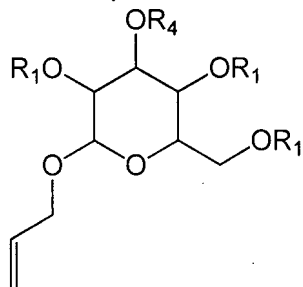
(ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de la fórmula (XXIV) se puede combinar para formar un resto de isopropilidinalacetal, bencilidinalacetal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XXIV) puede incluir un compuesto:



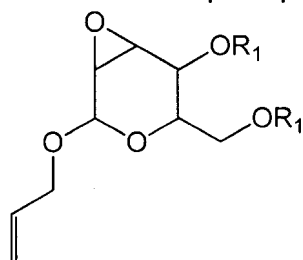
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (XXIV). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (XXIV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

Un compuesto de la fórmula (XXIV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):



con una base para preparar un compuesto de la fórmula (XXIV):



en donde R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector y R_4 es H o un grupo saliente, tal como se definió con anterioridad.

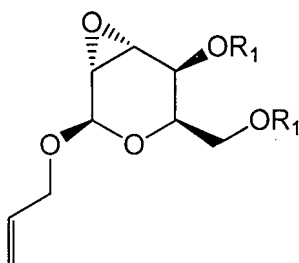
En esta síntesis, un compuesto de la fórmula (XXIV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII) con cualquier base

apropiada para formar selectivamente el epóxido de la fórmula (XXIV). Las bases y condiciones apropiadas pueden ser determinadas con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XXIV) se puede formar durante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (XXIII) con una base fuerte, como hidróxido de sodio. También se pueden usar otras bases, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de estroncio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de litio, hidróxido de rubidio, butil-litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, amida de sodio, hidruro de sodio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de la fórmula (XXIII) con hidruro de sodio en solvente orgánico a aproximadamente 0° C calentando hasta temperatura ambiente durante la noche para obtener un compuesto de la fórmula (XXIV).

Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (XXIV) estructura puede dominar la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (XXIV) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

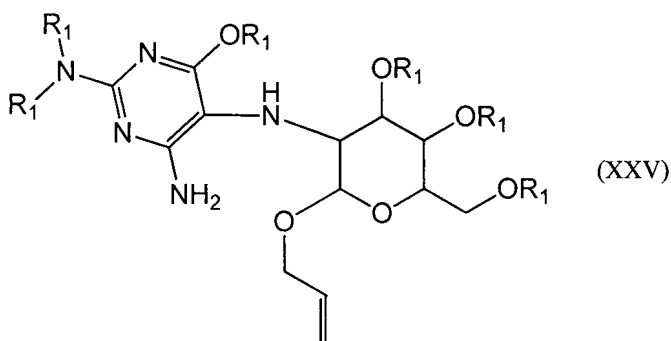
En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (XXIV) incluye el isómero:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

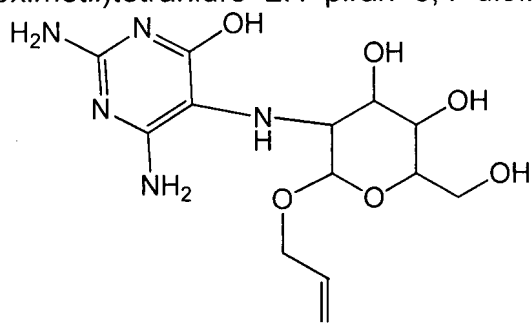
Compuestos de la fórmula (XXV)

Otra forma de realización se refiere a un compuesto de la fórmula (XXV):



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

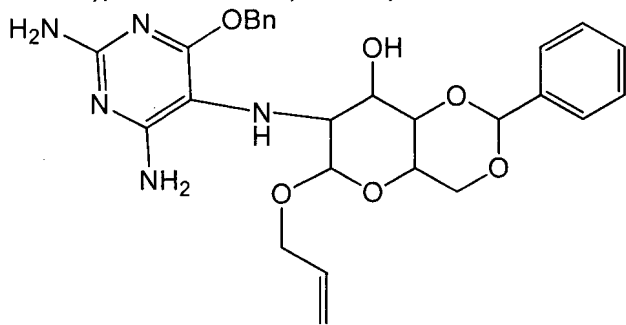
Tal como se indicó, los grupos hidroxilo en el compuesto de la fórmula (XXV) pueden estar en forma protegida o no protegida. Por ejemplo, en forma no protegida, el compuesto para la fórmula (XXV) puede incluir el compuesto 6-(aliloxi)-5-((2,4-diamino-6-hidroxipirimidin-5-il)amino)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4-diol:



6-(aliloxi)-5-((2,4-diamino-6-hidroxipirimidin-5-il)amino)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4-diol

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. De modo alternativo, se pueden proteger uno o varios de los grupos hidroxilo. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XXV) puede incluir el compuesto 6-(aliloxi)-7-((2,4-diamino-6-

(benciloxi)pirimidin-5-il)amino)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol:



6-(aliloxi)-7-((2,4-diamino-6-(benciloxi)pirimidin-5-il)amino)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se indicó, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de la fórmula (XXV) se pueden proteger con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo apropiado seleccionado por un experto en las artes químicas. Por ejemplo, los grupos protectores de amino dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de carbamato, amida, N-alquilo o derivados de N-arilo. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo de puede incluir grupos protectores de éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 de pueden ser iguales o diferentes.

En particular, el grupo protector de carbamato puede incluir, por ejemplo, grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbamato de carboxibencilo (cbz), carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9-(2-sulfo)fluorenilcarbamato de metilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilcarbamato de metilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilcarbamato de metilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilcarbamato de metilo (Climoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de metilo (Bsmoc), 2,2,2-triclorocarbamato de etilo (Troc), 2-trimetilsililcarbamato de etilo (Teoc), 2-fenilcarbamato de etilo (hZ), 1,1-dimetil-2-halocarbamato de etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromocarbamato de etilo (DB-*t*-boc), 1,1-dimetil-2,2,2-triclorocarbamato de etilo (TCBoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)carbamato de etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metilcarbamato de etilo (*t*-Bumeoc), N-2-pivaloilamino-1,1-dimetilcarbamato de etilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-fenilcarbamato de etilo (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 3-(3'piridil)prop-2-enilo (Paloc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de alquilditio, carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo (Pnz), carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), difenilcarbamato de metilo, 2-metiltiocarbamato de etilo, 2-metilsulfonilcarbamato de etilo, 2-(*p*-

toluensulfonil)carbamato de etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), 2-fosfonocarbamato de etilo (Peoc), 1,1-dimetil-2-cianocarbamato de etilo, 2-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y
 5 carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas formas de realización, un grupo protector de carbamato se selecciona de grupos protectores de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector de amida puede incluir, por ejemplo, acetamida,
 10 fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida), 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida) y (*N'*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida.

El grupo protector de éter puede incluir grupos protectores de metilo,
 15 metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), feniltiometilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirano (THP), 1-etoxietilo (EE), fenacilo, 4-bromofenacilo, ciclopropilmetilo, alilo, propargilo, isopropilo, ciclohexilo, *t*-butilo, bencilo, 2,6-
 20 dimetilbencilo, 4-metoxibencilo (MPM-OAr), *o*-nitrobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msib), 9-antrilmetilo, 4-picolilo, heptafluoro-*p*-tolilo, tetrafluoro-4-piridilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

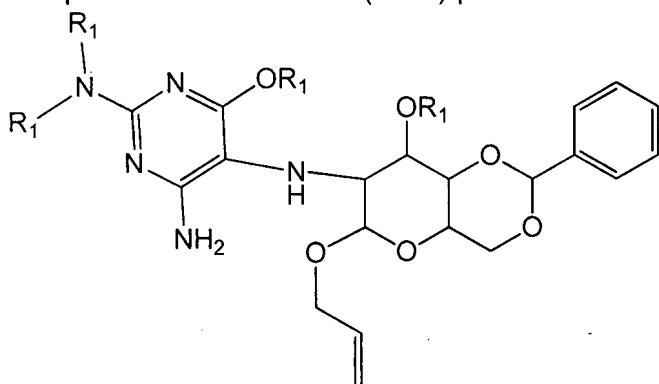
25 El grupo protector de éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluoroencarboxilato de arilo. En una forma de realización, el grupo protector de éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector de carbonato puede incluir carbonato de arilmetilo,
 30 carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbamato de *t*-butilo (Boc), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr),

carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de arilvinilo, carbonato de arilbencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores de sulfonato pueden incluir metansulfonato de arilo, toluensulfonato de arilo y 2-formilbencensulfonato de arilo.

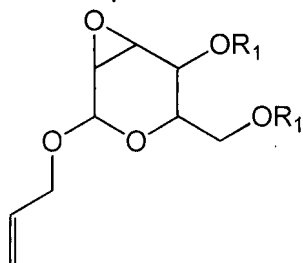
- 5 En algunas formas de realización, dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un isopropilidinacetal, bencilidinacetal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano moiety. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de la fórmula (XXV) se puede combinar
- 10 para formar un resto de isopropilidinacetal, bencilidinacetal, 1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (ciclohexilidenacetal), 6,10-dioxaespiro[4,5]decano (ciclopentilidenacetal) o 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XXV) puede incluir un compuesto:



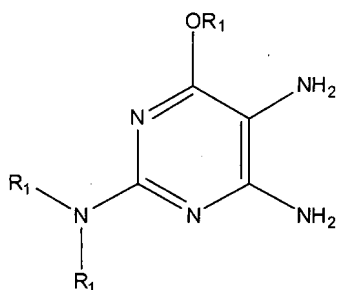
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (XXV). Por ejemplo, la preparación de los derivados de acetilo de la fórmula (XXV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento de aislamiento del producto.

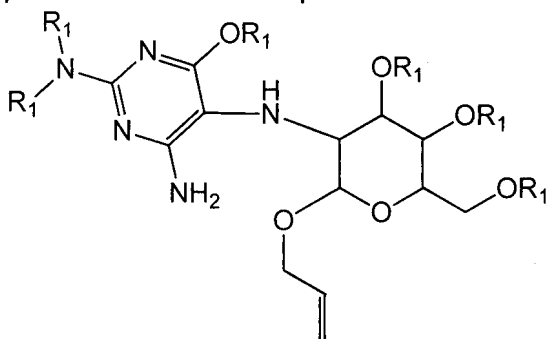
- 20 Un compuesto de la fórmula (XXV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV):



con un compuesto de la fórmula (II):



para obtener un compuesto de la fórmula (XXV):



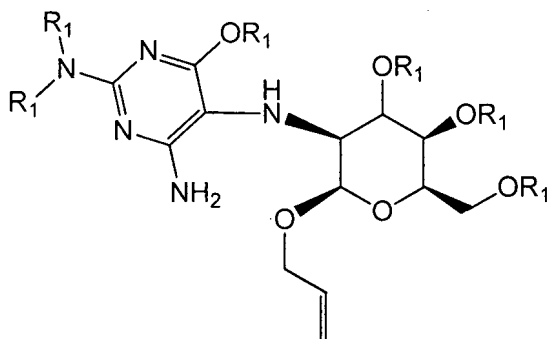
en donde R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

En esta síntesis, un compuesto de la fórmula (XXV) se puede preparar acoplando un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II) para formar el compuesto de la fórmula (XXV). Las condiciones de reacción apropiadas pueden ser determinadas con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XXV) se puede formar durante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (XXIV) y (II) en presencia de un oxidante, como perclorato de litio. También se pueden usar otros oxidantes tales como $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$, reactivo de Dess–Martin, DMSO/anhídrido triflico, TFAA/DMSO, PDC, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, óxido nitroso, óxido de plata, sales de permanganato, compuestos de cromo hexavalentes, ácido crómico, ácidos dicrómicos, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico, reactivo de Tollens, 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio.

Por ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo tratando una mezcla de un compuesto de la fórmula (XXIV) y (II) con perclorato de litio en solvente orgánico durante el calentamiento (por ejemplo, a aproximadamente 90°C) para obtener un compuesto de la fórmula (XXV).

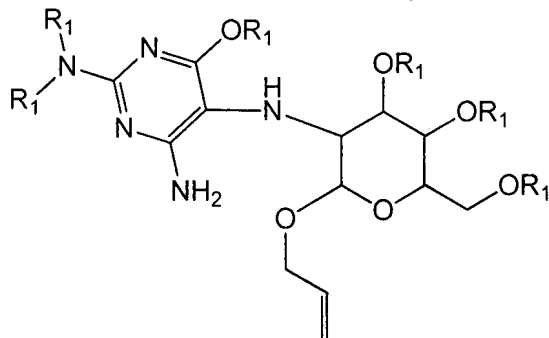
Tal como se entenderá, la forma isomérica de la fórmula (XXV) estructura puede dominar la estereospecificidad de etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). Conforme a ello, se puede aislar un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, de modo alternativo, mezclas isoméricas de la fórmula (XXV) se pueden preparar y aislar en estadios posteriores de la síntesis.

En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (XXV) incluye el isómero:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de la fórmula (XXV) se puede usar luego para producir un compuesto de la fórmula (IV). Un compuesto de la fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXV):



con ácido 1,3-dimetilbarbitúrico para obtener un compuesto de la fórmula (IV), en donde R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector, tal como se definió con anterioridad.

En esta síntesis, un compuesto de la fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XXV) con ácido 1,3-dimetilbarbitúrico en presencia de un catalizador para formar el compuesto de la fórmula (IV). Los catalizadores y las condiciones de reacción apropiados pueden ser determinados con facilidad por los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XXV) se puede formar durante el tratamiento de un

compuesto de la fórmula (XXIV) y (II) en presencia de un catalizador como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). También se pueden usar otros catalizadores.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

5 Cuando se los emplea como productos farmacéuticos, los compuestos provistos en la presente pueden administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden ser preparadas de una manera bien conocida en la especialidad farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en
10 función del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (lo que incluye la administración transdérmica, epidérmica, oftálmica y/o sobre las membranas mucosas, lo que incluye una entrega intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*por ejemplo*, mediante inhalación o insuflado de polvos o aerosoles, lo que incluye mediante nebulizador, intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La
15 administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o por inyección o infusión; o intracraneal, *por ejemplo*, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede hacerse en forma de una dosis de un solo bolo, o puede hacerse, por ejemplo mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y
20 formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables los vehículos farmacéuticamente aceptables, bases acuosas, en forma de polvo o aceitosas, espesantes y similares.

25 Esta revelación también provee composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, un compuesto provisto en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para su administración tópica. En la
30 preparación de las composiciones provistas en la presente, típicamente se mezcla el ingrediente activo con un excipiente, se lo diluye mediante un excipiente o se lo

encierra en un portador tal en la forma de por ejemplo, una capsula, sachet, papel, u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede tratarse de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, los compuestos pueden estar en la

5 forma de comprimidos, polvos, pastillas, sachets, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

10 En la preparación de una formulación, es posible moler un compuesto activo de manera de obtener partículas de un tamaño adecuado antes de su combinación con los otros ingredientes. Si un compuesto activo es sustancialmente insoluble, se lo puede moler de manera de obtener partículas con un tamaño inferior a malla 200. Si un compuesto activo es sustancialmente soluble

15 en agua, es posible ajustar el tamaño de las partículas mediante molienda de manera de obtener una distribución granulométrica sustancialmente uniforme en la formulación, de *por ejemplo* aproximadamente malla 40.

Los compuestos provistos en la presente pueden ser molidos mediante procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo de

20 manera de obtener partículas de un tamaño adecuado para la formulación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Es posible preparar preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos provistos en la presente, mediante procesos conocidos en la especialidad, por ejemplo, ver la solicitud de patente internacional No. WO 2002/000196.

25 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden adicionalmente contener:

30 agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes de conservación tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes endulzantes y

agentes saborizantes. Las composiciones provistas en la presente pueden ser formuladas de manera de proveer una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la especialidad.

5 Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más usualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. La expresión "formas de dosis unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y
10 otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas formas de realización, las composiciones provistas en la presente contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del
15 ingrediente activo. Una persona con la pericia habitual en la especialidad comprenderá que esto abarca composiciones que contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de
20 aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg, del ingrediente activo.

En algunas formas de realización, las composiciones provistas en la presente contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del
25 ingrediente activo. Una persona con la pericia habitual en la especialidad comprenderá que esto abarca composiciones que contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 100, de aproximadamente 100 a aproximadamente 150, de aproximadamente 150 a aproximadamente 200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 250, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300, de
30 aproximadamente 350 a aproximadamente 400, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

En algunas formas de realización, las composiciones provistas en la presente contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo. Una persona con la pericia habitual en la especialidad comprenderá que esto abarca composiciones que contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 550, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700, de aproximadamente 700 a aproximadamente 750, de aproximadamente 750 a aproximadamente 800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850, de aproximadamente 850 a aproximadamente 900, de aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o de aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

En los métodos y usos provistos en la presente es posible utilizar dosis similares de los compuestos descritos en la presente,

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosis, y por lo general se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. Sin embargo, debe entenderse que usualmente la cantidad realmente administrada del compuesto será determinada por un médico, en función de las circunstancias del caso, lo que incluye la condición a ser tratada, la vía elegida para la administración, el compuesto realmente administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principal ingrediente activo con un excipiente farmacéutico de manera de formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto provisto en la presente. Cuando se haga referencia a las composiciones como homogéneas, típicamente se dispersa el ingrediente activo uniformemente a través de la composición de manera tal que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide seguidamente en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contiene por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo provisto en la presente.

Los comprimidos o píldoras provistos en la presente pueden estar recubiertos o compuestos de otra forma, de manera de proveer una forma de dosis que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interior y un
5 componente de dosis exterior, estando este último en la forma de una envuelta sobre aquel. Los dos componentes pueden estar separados entre sí por una capa entérica que sirve para hacer frente a la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o tenga una liberación retardada. Es posible utilizar una variedad de materiales para tales capas o
10 recubrimientos entéricos; dichos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que es posible incorporar los compuestos y composiciones provistas en la presente para su administración oral o mediante
15 inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de nuez de coco, o aceite de maní, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares.

20 En algunas formas de realización, los compuestos provistos en la presente están formulados para su administración intravenosa. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.
25 Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución fisiológica salina, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución fisiológica salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición ha de ser estéril y debería ser fluida en la medida de lo necesario para su uso en la jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de producción y
30 almacenamiento y debe estar protegida contra la acción contaminante de los microorganismos tales como las bacterias y hongos. El portador puede ser un

solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuados de los mismos. Es posible mantener la fluidez adecuada por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, o respetando el tamaño requerido para las partículas en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden ser preparados incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o más de entre una combinación de ingredientes mencionados arriba, en función de lo necesario, seguido por esterilización por filtrado. Por lo general se preparan las dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos entre los mencionados arriba. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones estériles inyectables, los métodos preferidos para la preparación son el secado al vacío y el secado por congelación, que permiten obtener un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente esterilizada por filtrado.

Las composiciones para inhalación o insuflado incluyen soluciones y suspensiones en solventes, acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o en mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados arriba descritos. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las soluciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones

nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizador, o el dispositivo nebulizador puede estar fijado a una mascarilla, carpa, o máquina de respirar de presión positiva intermitente. Las soluciones, suspensiones, o composiciones de polvo pueden administrarse por vías oral o nasal mediante
5 dispositivos que entregan la formulación de una manera adecuada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilen alquil éter, propilenglicol, Vaselina blanca, y similares.
10 Las composiciones portadoras de cremas pueden estar basadas en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes adicionales, *por ejemplo* monoestearato de glicerina, PEG-glicerina monoestearato y alcohol cetilestearílico. Es posible formular geles utilizando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo,
15 glicerol, hidroxietilcelulosa, y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente 0,1, por lo menos aproximadamente 0,25, por lo menos aproximadamente 0,5, por lo menos aproximadamente 1, por lo menos aproximadamente 2, o por lo menos aproximadamente 5 % en peso, del compuesto provisto en la presente. Es
20 conveniente envasar las formulaciones tópicas en tubos de por ejemplo, 100 g, siendo conveniente que estén acompañadas de instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada.

En una forma de realización, los compuestos provistos en la presente se preparan con portadores que protegerán los compuestos contra su rápida
25 eliminación desde el cuerpo, tales como una formulación de liberación prolongada, lo que incluye implantes y sistemas de entrega microencapsuladas. Es posible utilizar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilen acetato de vinilo, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Es posible preparar tales formulaciones mediante técnicas estándar, o
30 se las puede obtener en el comercio, por ejemplo de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También es posible utilizar suspensiones liposomales (lo

que incluye liposomas apuntadas a células seleccionadas con anticuerpos monoclonales a antígenos celulares) como portadores farmacéuticamente aceptables. Los mismos pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos para las personas con pericia en la especialidad, por ejemplo como se describe en la patente de los EE.UU. N.º 4.522.811.

La cantidad de compuesto o de composición administrados a un paciente variará en función de lo que se está administrando, de la finalidad de la administración tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la manera de la administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya esté sufriendo de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o para por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de enfermedad tratada, como también del criterio del médico a cargo, en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden encontrarse en la forma de composiciones farmacéuticas arriba descritas. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o se las puede esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o se las puede liofilizar, combinándose la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de la administración. Típicamente, el pH de los preparados de la composición estará entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9, y más preferentemente aún entre 7 y 8. Se da por entendido que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizantes, anteriormente mencionados, tendrá como resultado la formación de sales farmacéuticas.

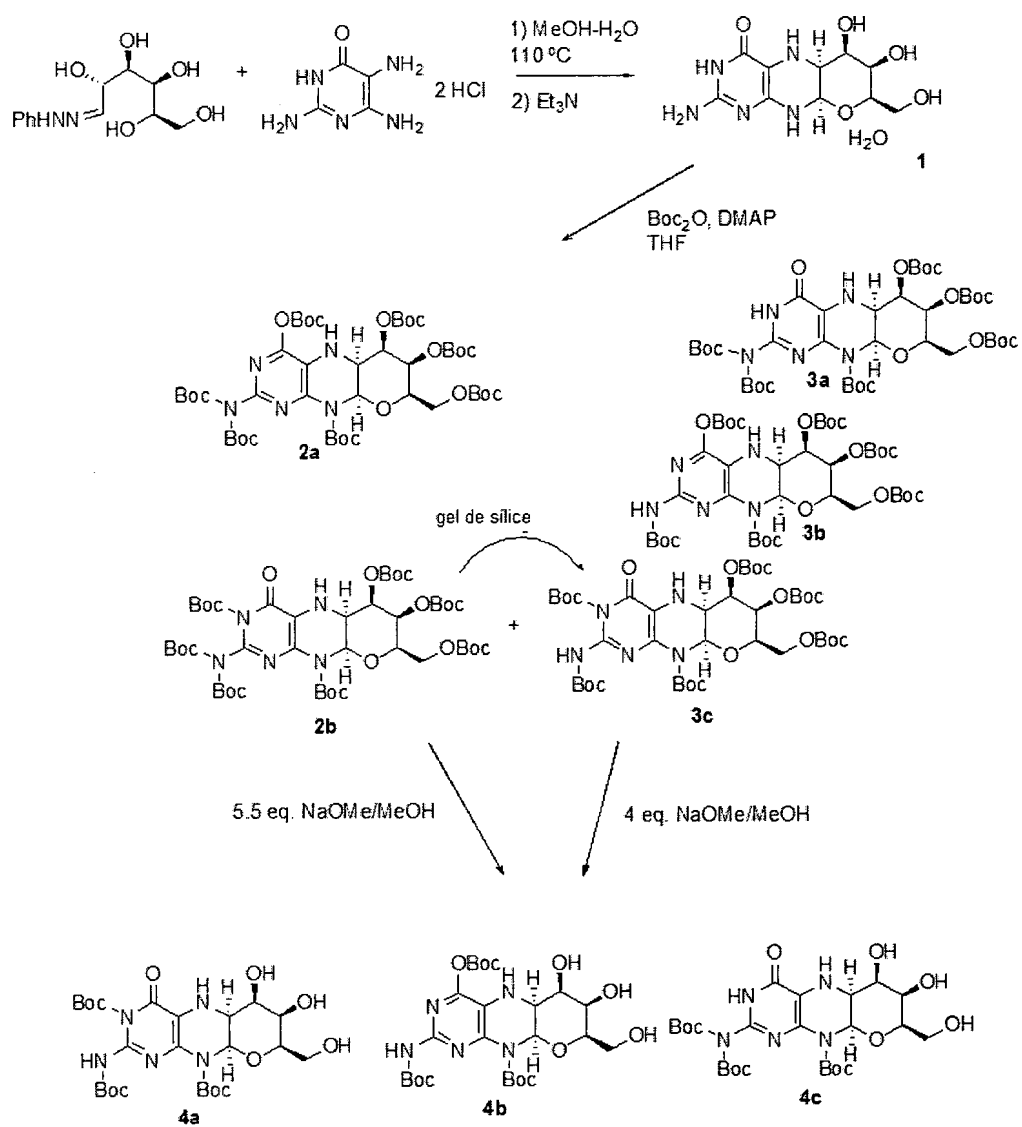
La dosis terapéutica de un compuesto provisto en la presente puede variar en función de por ejemplo el uso particular para el que se efectúa el tratamiento, la manera de administrar el compuesto, la salud y la condición del paciente, y el criterio del médico a cargo. La proporción o concentración de un compuesto provisto en la presente en una composición farmacéutica puede variar en función de una cantidad de factores que incluyen la dosificación, las características

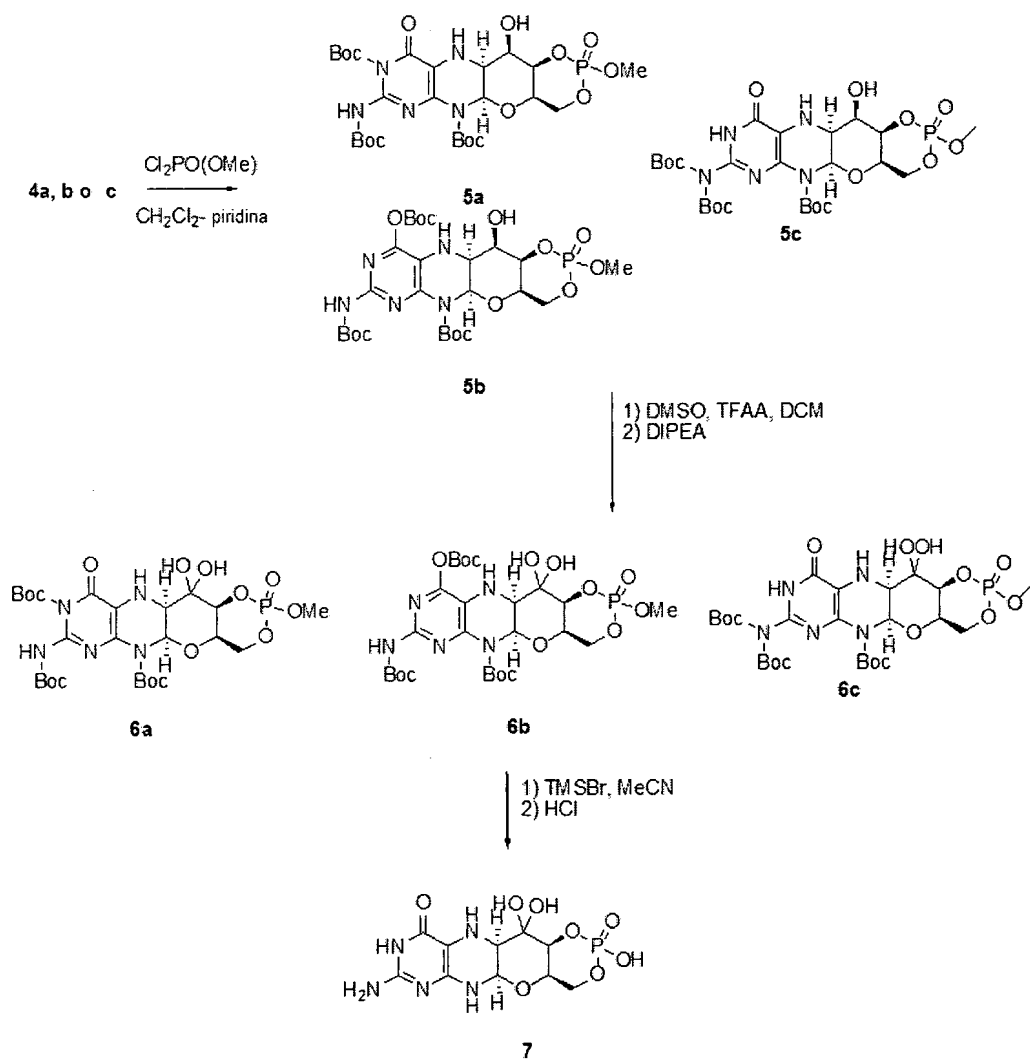
químicas (*por ejemplo*, el carácter hidrófobo), y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos provistos en la presente pueden proveerse en una solución acuosa fisiológica tampón que contiene de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% peso/volumen del compuesto para la administración parenteral. Algunas dosis típicas se utilizan en un intervalo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el intervalo de la dosis es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y amplitud de avance de la enfermedad o trastorno, del estado general de salud del paciente particular, de la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de curvas de dosis–respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación del precursor Z (cPMP)

Esquema 20





Experimental.

Se llevaron a cabo reacciones sensibles al aire bajo argón. Las soluciones orgánicas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y los solventes se evaporaron a presión reducida. Se obtuvieron solventes anhidros y de cromatografía en comercios (solvente de grado anhidro de Sigma–Aldrich Fine Chemicals) y se usaron sin ninguna purificación. La cromatografía en capa fina (t.l.c.) se llevó a cabo en hojas de vidrio o aluminio revestidas con gel de sílice 60 F_{254} . Los compuestos orgánicos se visualizaron en luz UV o usando una punta de molibdato de amonio (5% en peso) y sulfato de cerio (IV) $\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,2% en peso) en H_2SO_4 acuoso (2 M), uno de I_2 (0,2 %) y KI (7 %) en H_2SO_4 (1M) o 0,1 % de ninhidrina en EtOH. La cromatografía (columna flash) se realizó en gel de sílice (40 – 63 μm) o en un sistema automatizado con gradiente continuo. Las rotaciones ópticas se registraron a una longitud de vía de 1 dm y están en unidades de $10^{-1}\text{deg cm}^2 \text{g}^{-1}$; las concentraciones están en g/100 mL. Los espectros de ^1H RMN se midieron en

CDCl₃, CD₃OD (Me₄Si interno, δ 0 ppm) o D₂O (HOD, δ 4,79 ppm) y los espectros ¹³C RMN en CDCl₃ (línea central, δ 77,0 ppm), CD₃OD (línea central, δ 49,0 ppm) o DMSO d₆ (línea central δ 39,7 ppm), D₂O (sin referencia interna o CH₃CN interno, δ 1,47 ppm donde se confirmó). Las asignaciones de las resonancias de ¹H y ¹³C se basaron en experimentos 2D (¹H-¹H DQF-COSY, ¹H-¹³C HSQC, HMBC) y DEPT. ³¹P RMN se corrieron a 202,3 MHz y se informan sin referencia. Los espectros de masa por electronebulización de alta resolución (ESI-HRMS) se registraron en un espectrómetro de masa en tándem Q-TOF. Se realizaron microanálisis en el Campbell Microanalytical Department, Universidad de Otago, Dunedin, Nueva Zelanda.

A. Preparación de monohidrato de (5aS,6R,7R,8R,9aR)-2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-3H,4H,5H,5aH,6H,7H,8H,9aH,10H-pirano[3,2-g]pteridin-4-ona (1).

Diclorhidrato de 2,5,6-Triamino-3,4-dihidropirimidin-4-ona (Pfleiderer, W.; *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2272; *Org. Synth.* **1952**, 32, 45; *Org. Synth.* **1963**, Coll. Vol. 4, 245, 10,0 g, 46,7 mmol), D-galactosa fenilhidrazona (Goswamy, S.; Adak, A.K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 221-224, 15,78 g, 58,4 mmol) y 2-mercaptoetanol (1 mL) se agitaron y se calentaron a reflujo (temperatura del baño 110 °C) en una mezcla 1:1 de MeOH-H₂O (400 mL) durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (500 mL), el recipiente se agitó y la capa de éter dietílico se decantó y se descartó. El proceso se repitió con otras dos porciones de éter dietílico (500 mL) y luego las demás sustancias volátiles se evaporaron. Metanol (40 mL), H₂O (40 mL) y trietilamina (39,4 mL, 280 mmol) se añadieron sucesivamente y la mezcla se sembró con unos pocos miligramos de **1**. Después de 5 min, se filtró un sólido amarillo, se lavó con un poco de MeOH y se secó para dar **1** en forma de un monohidrato (5,05 g, 36 %) de pureza apropiada para un uso posterior. Una porción analítica se recristalizó en DMSO-EtOH o H₂O en ebullición. P. f. 226 desc. [α]_D²⁰ +135,6 (c1,13, DMSO). ¹H RMN (DMSO d₆): δ 10,19 (bs, D₂O intercambiado, 1H), 7,29 (d, J = 5,0 Hz, D₂O intercambiado lentamente, 1H), 5,90 (s, D₂O intercambiado, 2H), 5,33 (d, J = 5,4 Hz, D₂O intercambiado, 1H), 4,66 (ddd, J ~5,0, ~1,3, ~1,3 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,6 Hz, D₂O

intercambiado, 1H), 4,39 (d, $J = 10,3$ Hz, D₂O intercambiado, 1H), 3,80 (bt, $J \sim 1,8$ Hz, D₂O intercambiado, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 10,3, 3,0$ Hz, 1H), 3,53 (dt, $J = 10,7, 6,4$ Hz, 1H), 3,43 (ddd, $J = 11,2, 5,9, 5,9$ Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,04 (br m, 1H). ¹³C RMN (DMSO *d*₆ línea central δ 39,7): δ 156,3 (C), 150,4 (C), 148,4 (C), 99,0 (C), 79,4 (CH), 76,5 (CH), 68,9 (CH), 68,6 (CH), 60,6 (CH₂), 53,9 (CH). Anal. calc. para C₁₀H₁₅N₅O₅·H₂O 39,60 C, 5,65 H, 23,09 N, exp. 39,64 C, 5,71 H, 22,83 N.

B. Preparación de los compuestos 2 (a o b) y 3 (a, b o c).

Dicarbonato de di-*ter*-butilo (10,33 g, 47,3 mmol) y DMAP (0,321 g, 2,63 mmol) se añadieron a una suspensión agitada de **1** (1,5 g, 5,26 mmol) en THF anhidro (90 mL) a 50 °C bajo Ar. Después de 20 h resultó una solución clara. El solvente se evaporó y el residuo se cromatografió en gel de sílice (gradiente del 0 al 40 % de EtOAc en hexanos) para dar dos fracciones de producto. El primer producto para eluir tenía forma de una espuma amarilla (1,46 g). Se observó que el producto era una mezcla de dos los compuestos por ¹H RMN principalmente con un producto con siete grupos Boc (**2a** o **2b**). Una muestra se cristalizó en EtOAc-hexanos para dar **2a** o **2b** en forma de un sólido cristalino fino. P. f. 189 – 191 °C. $[\alpha]_D^{20} -43,6$ (c 0,99, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5,71 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,15 (dt, $J = 3,5, \sim 1,0$, 1H), 4,97 (t, $J = 3,8$, 1H), 4,35 (br t, $J = \sim 1,7$, 1H), 4,09–3,97 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 1,55, 1,52, 1,51, 1,50, 1,45 (5s, 45H), 1,40 (s, 18H). ¹³C RMN (125,7 MHz, CDCl₃): δ 152,84 (C), 152,78 (C), 151,5 (C), 150,9 (C), 150,7 (2 × C), 150,3 (C), 149,1 (C), 144,8 (C), 144,7 (C), 118,0 (C), 84,6 (C), 83,6 (C), 83,5 (C), 82,7 (3 × C), 82,6 (C), 76,3 (CH), 73,0 (CH), 71,4 (CH), 67,2 (CH), 64,0 (CH₂), 51,4 (CH), 28,1 (CH₃), 27,8 (2 × CH₃), 27,7 (CH₃), 27,6 (3 × CH₃). MS–ESI+ para C₄₅H₇₂N₅O₁₉⁺, (M+H)⁺, calc. 986,4817 exp. 986,4818. Anal. calc. para C₄₅H₇₁N₅O₁₉ H₂O 54,39 C, 7,39 H, 6,34 N; exp. 54,66 C, 7,17 H, 7,05 N. Se obtuvo una segunda fracción en forma de una espuma amarilla (2,68 g) que por ¹H RMN era un producto con seis grupos Boc presentes (**3a**, **3b** o **3c**). Una pequeña cantidad se cristalizó en EtOAc-hexanos para dar cristales incoloros. $[\alpha]_D^{20} -47,6$ (c 1,17, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 11,10 (br s, D₂O intercambiado, 1H), 5,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J =$

3,9 Hz, 1H), 4,62 (s, D₂O intercambiado, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,3, 5,9$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 11,3, 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (dt, $J = 6,1, 1,1$ Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,51, 1,50, 1,49, 1,48, 1,46 (5s, 54H). ¹³C RMN (125,7 MHz, CDCl₃): δ 156,6 (C), 153,0 (C), 152,9 (C), 151,9 (C), 150,6 (C), 149,4 (2 × C), 136,2 (C), 131,8 (C), 116,9 (C), 85,0 (2 × C), 83,3 (C), 82,8 (C), 82,49 (C), 82,46 (C), 73,3 (CH), 71,5 (CH), 67,2 (CH), 64,5 (CH₂), 51,3 (CH), 28,0, 27,72, 27,68, 27,6 (4 × CH₃). MS–ESI+ para C₄₀H₆₄N₅O₁₇⁺, (M+H)⁺ calc. 886,4287, exp. 886,4289.

C. Preparación del compuesto 4a, 4b o 4c.

Etapa 1 – La primera fracción de B anterior principalmente con los compuestos **2a** o **2b** (1,46 g, 1,481 mmol) se disolvió en MeOH (29 mL) y se añadió metóxido de sodio en MeOH (1M, 8,14 mL, 8,14 mmol). Después de dejar a temperatura ambiente durante 20 h, la solución se neutralizó con resina Dowex 50WX8 (H⁺), luego los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó.

Etapa 2 – La segunda fracción de B anterior principalmente con **3a**, **3b** o **3c** (2,68 g, 3,02 mmol) se disolvió en MeOH (54 mL) y se añadió metóxido de sodio en MeOH (1 M, 12,10 mL, 12,10 mmol). Después de dejar a temperatura ambiente durante 20 h la solución se neutralizó con resina Dowex 50WX8 (H⁺), los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó.

Los productos de la etapa 1 y la etapa 2 anteriores se combinaron y se cromatografiaron en gel de sílice (gradiente de 0 a 15 % de MeOH en CHCl₃) para dar **4a**, **4b** o **4c** en forma de un sólido de color crema (1,97 g). ¹H RMN (500 MHz, DMSO *d*₆): δ 12,67 (br s, D₂O intercambiado, 1H), 5,48 (d, $J = 5,2$ Hz, D₂O intercambiado, 1H), 5,43 (t, $J = \sim 1,9$ Hz, después del intercambio de D₂O se volvió a d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,00 (br s, D₂O intercambiado, 1H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Hz, D₂O intercambiado, 1H), 4,27 (d, $J = 6,0$ Hz, D₂O intercambiado, 1H), 3,89 (dt, $J = 5,2, 3,8$ Hz, después de D₂O se volvió a t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 6,0, 3,7$ Hz, después del intercambio de D₂O se volvió a d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 18H). ¹³C RMN (125,7 MHz, DMSO *d*₆): δ 157,9 (C), 151,1 (C), 149,8 (2 × C), 134,6 (C), 131,4 (C), 118,8 (C), 83,5 (2 × C), 81,3 (C), 78,2 (CH), 76,5 (CH), 68,1 (CH), 66,8 (CH), 60,6 (CH₂), 54,4 (CH), 27,9 (CH₃).

27,6 ($2 \times \text{CH}_3$). MS-ESI+ para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_{11}^+$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 586,2719, exp. 586,2717.

D. Preparación del compuesto 5a, 5b o 5c

El compuesto **4a**, **4b** o **4c** (992 mg, 1,69 mmol) se disolvió en piridina
 5 anhidra y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y piridina
 (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió hasta -42°C en un
 baño de acetonitrilo/hielo seco. Diclorofosfato de metilo (187 μL , 1,86 mmol) se
 añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h 20 min. Se añadió agua (10
 mL) a la solución fría que luego se retiró del baño frío y se diluyó con acetato de
 10 etilo (50 mL) y solución saturada de NaCl (30 mL). La porción orgánica se separó
 y se lavó con solución saturada de NaCl. Las porciones acuosas combinadas se
 extrajeron dos veces más con acetato de etilo y las porciones orgánicas
 combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La purificación por
 cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyendo con 2 – 20 % de
 15 metanol en acetato de etilo) dio el fosfato de metilo cíclico **5a**, **5b** o **5c** (731 mg,
 65%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 11,75 (1H), 5,59 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,30 (s,
 1H), 4,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,68 (dt, $J = 12,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,11 (m,
 1H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (s, 1H) 3,70 (s, 1H), 3,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 3H), 1,58 (s, 9H),
 1,49 (s, 18H). ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 157,7 (C), 151,4 (C), 149,7 (2 C),
 20 134,3 (C), 132,1 (C), 117,8 (C), 84,5 (2 C), 82,8 (C), 75,1 (CH), 69,8 (CH_2), 68,8
 (CH), 68,4 (CH), 56,0 (CH), 55,9 (CH_3), 28,2 (3 CH_3), 27,8 (6 CH_3). ^{31}P RMN (500
 MHz, CDCl_3): δ -5,7 ppm. MS-ESI+ para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{NaO}_{13}\text{P}^+$ $(\text{M}+\text{Na})^+$, calc.
 684,2252, exp. 684,2251.

E. Preparación del compuesto 6a, 6b o 6c

25 El compuesto **5a**, **5b** o **5c** (223 mg, 0,34 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2
 anhidro (7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. DMSO anhidro (104 μL , 1,46
 mmol) se añadió y la solución se enfrió hasta -78°C . El anhídrido trifluoroacético
 (104 μL , 0,74 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 40 min.
 N,N -diisopropiletilamina (513 μL , 2,94 mmol) se añadió y la agitación se continuó
 30 durante 50 min a -78°C . Se añadió solución saturada de NaCl (20 mL) y la
 mezcla se retiró del baño frío y se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL). Se añadió ácido

acético glacial (170 μ L, 8,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso al 5 %, 3:1 solución saturada de NaCl:solución al 10 % de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl de forma sucesiva, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar el compuesto **6a**, **6b** o **6c** (228 mg, cuant.) de pureza apropiada para un uso posterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5,86 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 4,70 – 4,64 (m, 2 H), 4,49 – 4,40 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,56 (m, 4 H), 1,49 (s, 9 H), 1,46 (s, 18 H) ppm. ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 157,5 (C), 151,1 (C), 150,6 (2 C), 134,6 (C), 132,7 (C), 116,6 (C), 92,0 (C), 84,6 (2 C), 83,6 (C), 78,0 (CH), 76,0 (CH), 70,4 (CH_2), 67,9 (CH), 56,2 (CH_3) 56,0 (CH), 28,2 (3 CH_3), 26,8 (6 CH_3) ppm. ^{31}P RMN (500 MHz, CDCl_3): δ – 6,3 ppm.

F. Preparación del compuesto 7: (4aR,5aR,11aR,12aS)–1,3,2–Dioxafosforino[4',5':5,6]pirano[3,2–g]pteridin–10(4H)–one,8–amino–4a,5a,6,9,11,11a,12,12a–octahidro–2,12,12–trihidroxi–2–óxido

El compuesto **6a**, **6b** o **6c** (10 mg, 14,8 μ mol) se disolvió en acetonitrilo seco (0,2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Bromotrimetilsilano (19,2 μ L, 148 μ mol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h durante lo cual se formó un precipitado. $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ (10 μ L, 37 %) se añadió y la mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla se centrifugó durante 15 min (3000 g) y el precipitado resultante se recogió. Acetonitrilo (0,5 mL) se añadió y la mezcla se centrifugó durante otros 15 min. El lavado de acetonitrilo y la centrifugación se repitió otras dos veces y el sólido resultante se secó a alto vacío para dar el compuesto **7** (4 mg, 75 %). ^1H RMN (500 MHz, D_2O): δ 5,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 13, 1,6 Hz, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 1H), 3,94 (br m, 1H), 3,44 (t, J = 1,4 Hz, 1H). ^{31}P RMN (500 MHz, D_2O): δ –4,8 MS–ESI+ para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}^+$, (M+H) $^+$ calc. 364,0653, exp. 364,0652.

Ejemplo 2. Comparación del precursor Z (cPMP) preparado por síntesis con el preparado a partir de *E. coli* en la síntesis in vitro de Moco

La síntesis in vitro de Moco se comparó usando muestras del precursor Z de síntesis (cPMP) y cPMP purificado de *E. coli*. La síntesis de Moco también

implicaba el uso de los componentes purificados de la MPT sintasa de *E. coli*, gefirina, molibdato, ATP y apo-sulfito oxidasa. Ver la patente U. S. N.º 7.504.095; y "Biosynthesis and molecular biology of the molybdenum cofactor (Moco)" en Metal Ions in Biological Systems, Mendel, Ralf R. y Schwarz, Günther, Informa Plc, 2002, Vol. 39, páginas 317–68. El ensayo se basa en la conversión de cPMP en MPT, la posterior inserción de molibdato usando gefirina recombinante y ATP y finalmente, la reconstitución de la apo-sulfito oxidase humana.

Tal como se indica en la FIG. 1, la síntesis de Moco de cPMP sintético se confirmó y no se hallaron diferencias en la conversión de Moco en comparación con cPMP purificado de *E. coli*.

Ejemplo 3. Comparación del precursor Z (cPMP) preparado por síntesis con el preparado a partir de *E. coli* en la síntesis *in vitro* de MPT

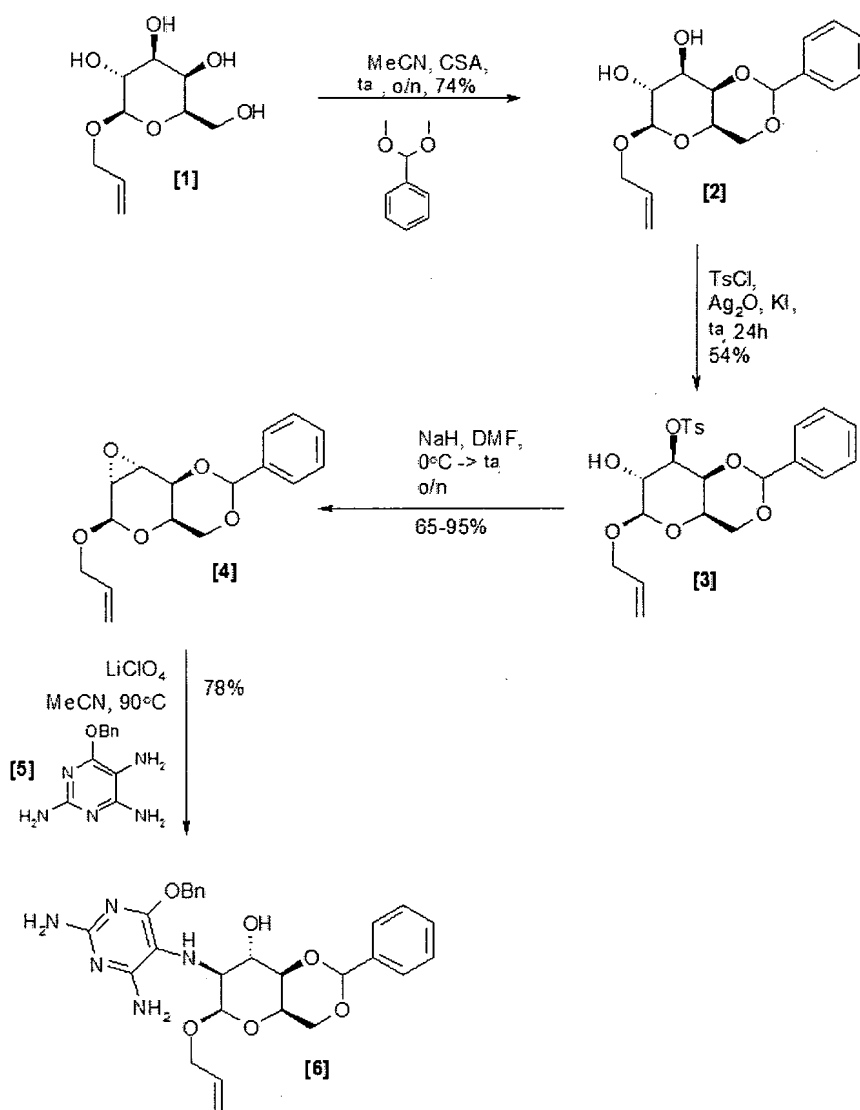
La síntesis *in vitro* de MPT se comparó usando muestras del precursor Z de síntesis (cPMP) y cPMP purificado de *E. coli*. La síntesis de MPT también implicaba el uso de los componentes purificados de la MPT sintasa de *E. coli*. Ver la patente U. S. N.º 7.504.095; y "Biosynthesis and molecular biology of the molybdenum cofactor (Moco)" en Metal Ions in Biological Systems, Mendel, Ralf R. y Schwarz, Günther, Informa Plc, 2002, Vol. 39, páginas 317–68. Se realizaron tres repeticiones de cada experimento y se muestran en las FIG. 2 y 3.

Tal como se muestra en las FIG. 2 y 3, la síntesis de MPT de cPMP sintético se confirmó y no se observaron diferencias aparente en la conversión de MPT cuando se comparó con cPMP purificado de *E. coli*. Se ve una conversión lineal de cPMP en MPT en todas las muestras que confirman la identidad de cPMP sintético (ver la FIG. 2). Se cree que leves diferencias entre las repeticiones se deben a una determinación imprecisa de la concentración de cPMP sintético dada la presencia de cromóforos que interfieren.

Ejemplo 4. Preparación de precursor Z (cPMP)

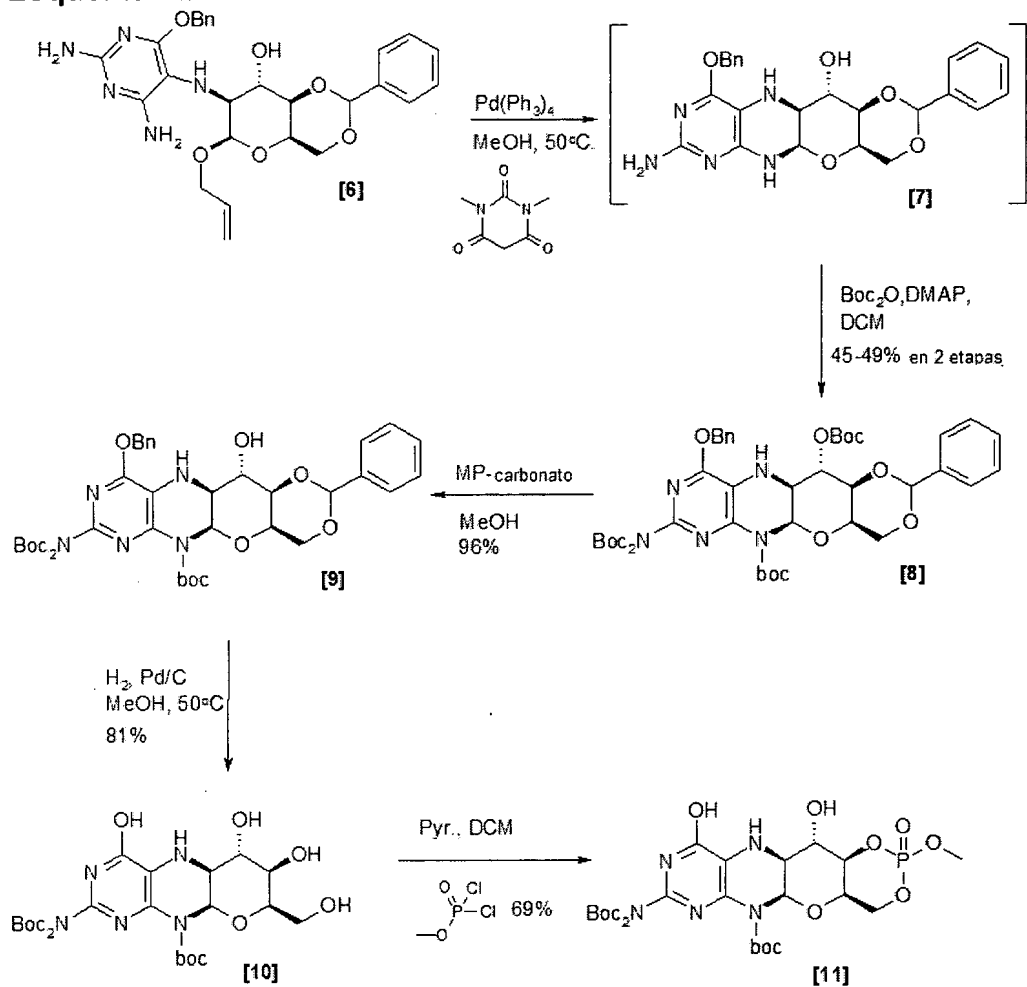
A. Preparación de materiales de partida

Esquema 21.



B. Introducción del fosfato protegido

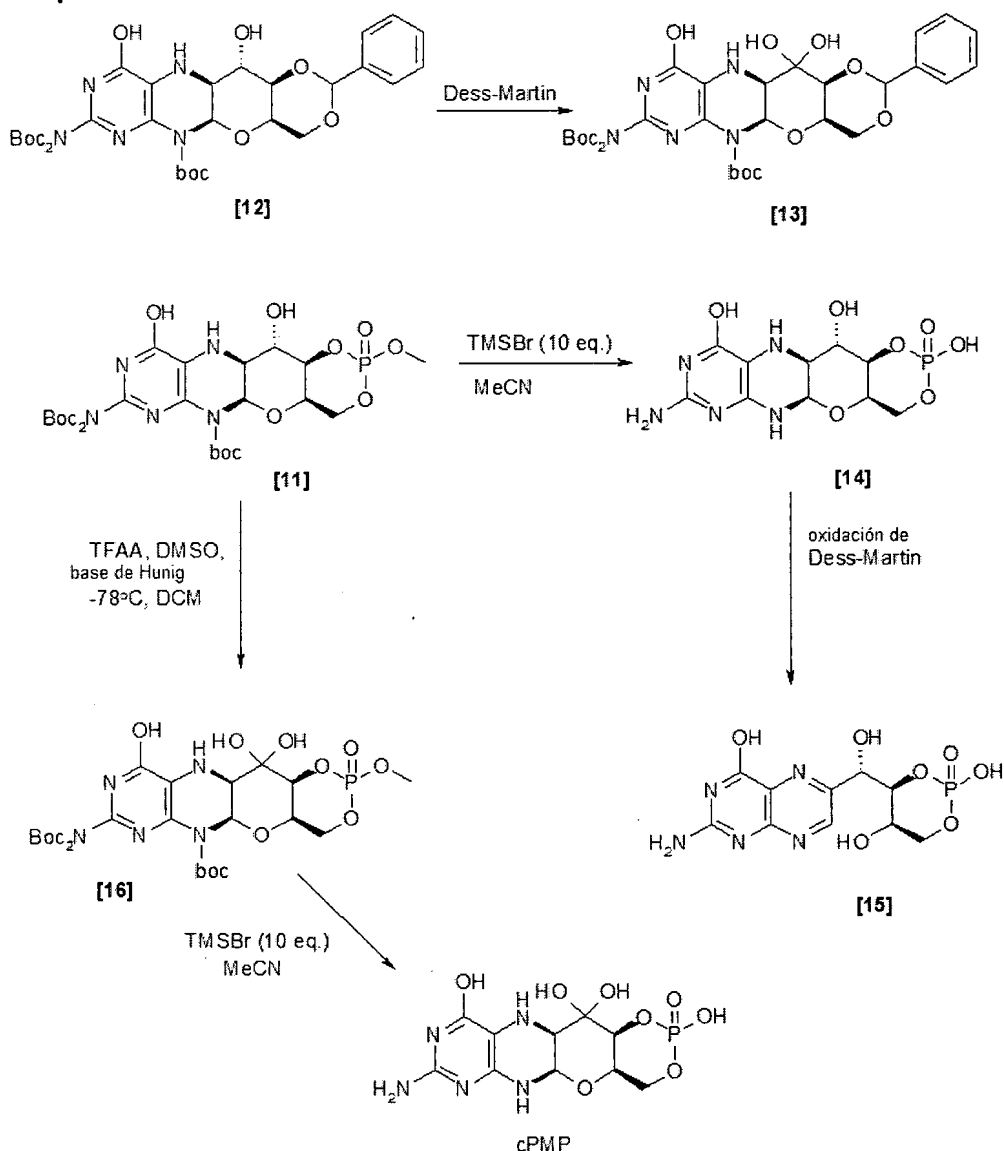
Esquema 22.



La formación del fosfato cíclico usando el intermediario [10] (630 mg) dio el producto deseado [11] en forma de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (494 mg,

5 69%).

Esquema 23



C. Oxidación y desprotección general de la molécula

La oxidación del alcohol secundario del gem-diol se mostró exitosa en el intermediario [12], pero el producto oxidado [13] mostró una inestabilidad significativa y no se pudo purificar. Por esta razón, la desprotección del fosfato se intentó antes de la oxidación. Sin embargo, la reacción del intermediario [11] con TMSBr llevó a la desprotección completa de la molécula dando el intermediario [14]. Un intento por oxidar el alcohol en el gem-diol usando peryodinano de Dess-

5

10

Martin dio la pteridina aromatizada [15].

La oxidación del intermediario [11] con peryodinano de Dess-Martin dio una mezcla de material de partida, producto oxidado y varios subproductos. Finalmente, el intermediario [11] se oxidó usando el método descrito en el Ejemplo 1. Después del tratamiento, sólo se observó una oxidación parcial, dando una

15

mezcla 2:1 de [11]/[16]. La mezcla cruda se sometió a desprotección final. Se

BA

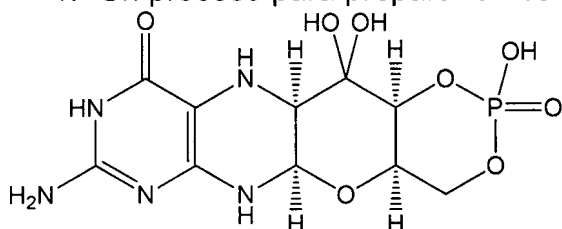
obtuvo un sólido blanco y se analizó por ^1H -RMN y HPLC-MS. Estos análisis sugieren que el cPMP se produjo junto con el precursor desprotegido [11].

Debido a que las condiciones de HPLC analítica dieron una buena separación de cPMP de las impurezas mayores, este método se repetirá en una
5 HPLC preparativa a fin de aislar el material final.

REIVINDICACIONES

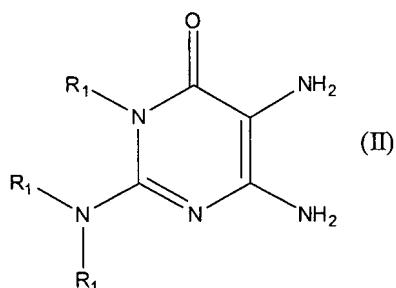
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

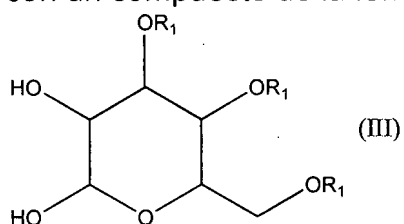


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

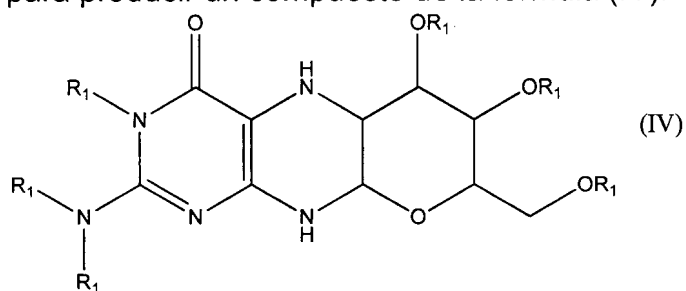
- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



- 10 con un compuesto de la fórmula (III):



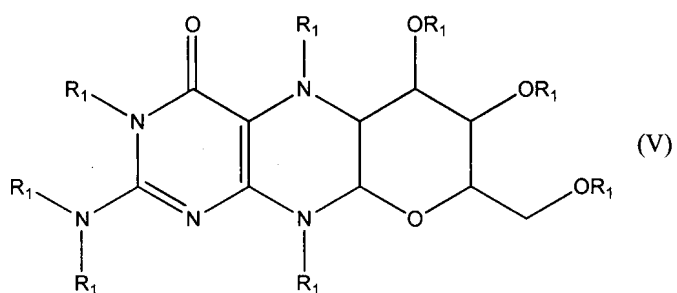
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

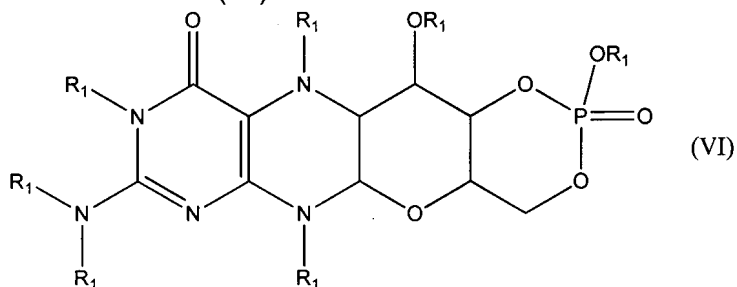
- 15 cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

- (b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



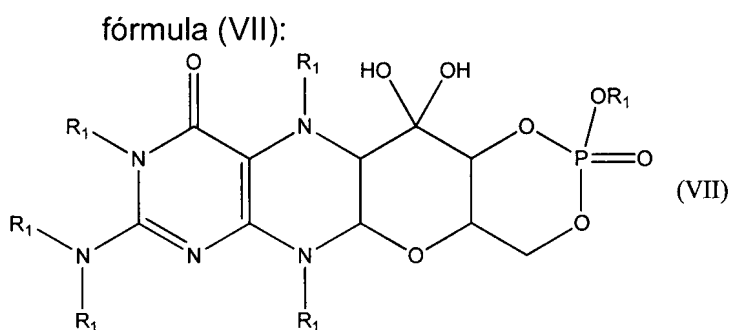
;

(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

5 (d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la



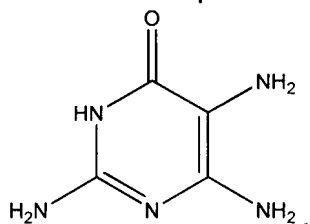
; y

(e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

10

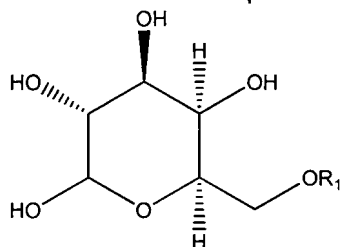
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de HCl.

3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto de la fórmula (II) es:



4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–3, en donde el compuesto de la fórmula (III) es una galactosa, manosa, glucosa o gulosa protegida o no protegida.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde el compuesto de la fórmula (III) es:



6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–5, en donde dos grupos adyacentes R_1 se reúnen para formar un resto de isopropilidinacetal o bencilidinacetal.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–6, en donde la etapa (a) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula (III) en presencia de una hidrazina.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la hidrazina está seleccionada del grupo que consiste en fenilhidrazinas y alquilhidrazinas.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la hidrazina es fenilhidrazina.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–9, en donde la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V).

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente fosforilante de P(V) es seleccionado del grupo que consiste en: POCl_3 ; H_3PO_4 ; $\text{PO}(\text{OBn})_x\text{Cl}_{3-x}$; $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$; y $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente fosforilante de P(V) es POCl_3 .

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–9, en donde la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V).

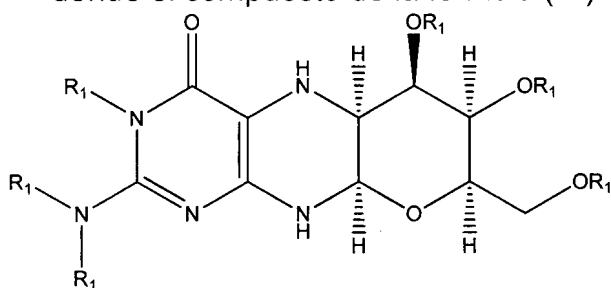
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente fosfitante de P(V) está seleccionado del grupo que consiste en: $P(OCH_2CH_2CN)_2Cl$; $P(OCH_2CH_2CN)(NPr_2-i)Cl$; y cianoetil-O-P[N(i-Pr)₂]₂.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la etapa (c) también comprende oxidar el fosfito resultante para preparar el fosfato del compuesto (VI).

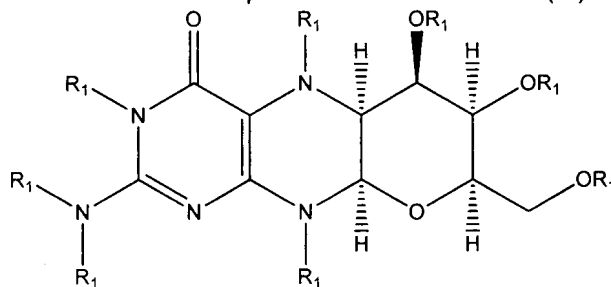
16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la etapa (d) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: RuO_4 ; Dess-Martin; DMSO/anhídrido triflico; y PDC.

17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la desprotección del compuesto de la fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas.

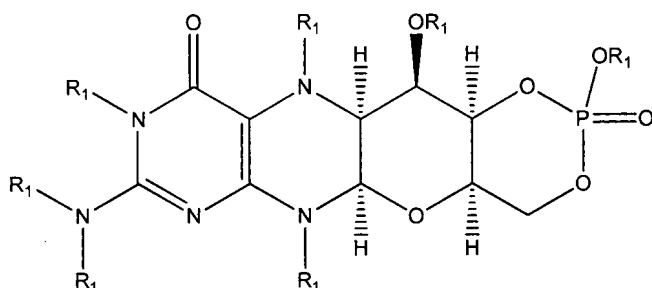
18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el compuesto de la fórmula (IV) es:



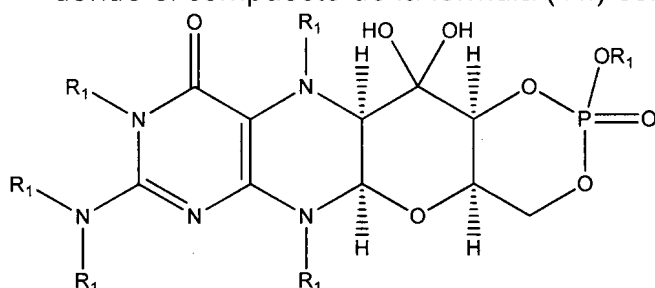
19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el compuesto de la fórmula (V) es:



20. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el compuesto formula (VI) es:

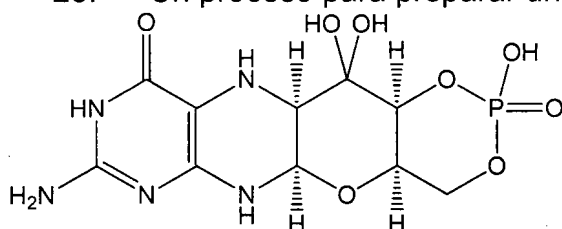


21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–20, en donde el compuesto de la fórmula (VII) es:



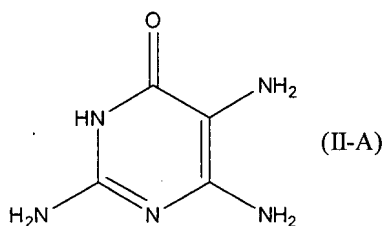
22. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, en donde el proceso también comprende la formulación del compuesto de la fórmula (I) como una composición farmacéutica.

23. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

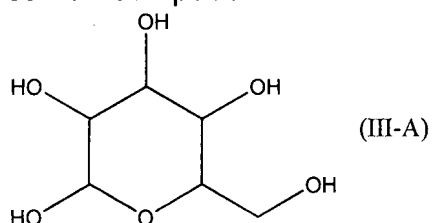


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

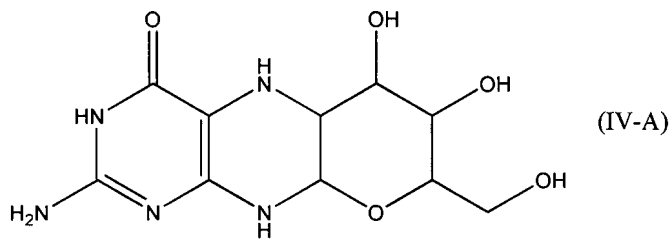
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II–A):



con un compuesto de la fórmula (III–A):

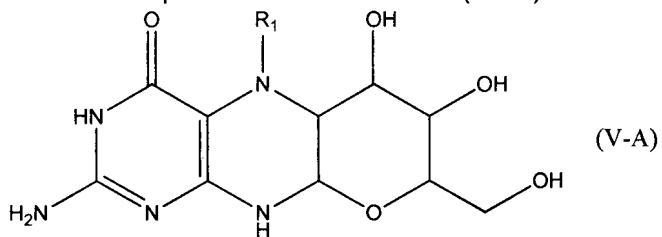


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV–A):



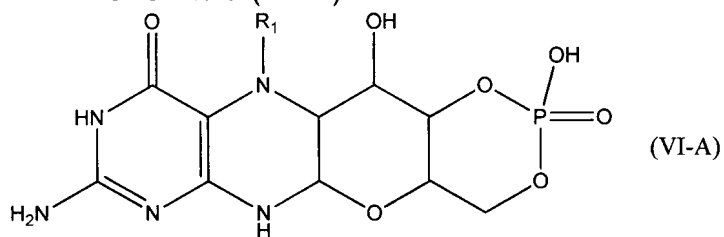
;

(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de la fórmula (V-A):



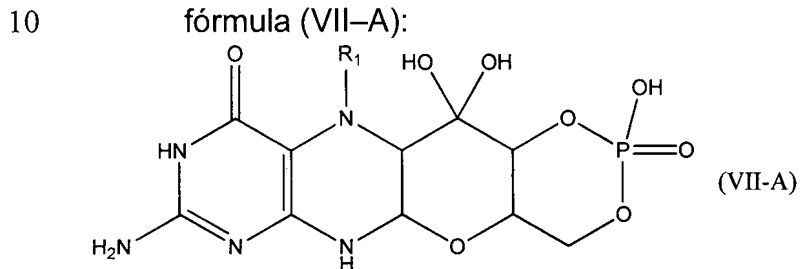
5 en donde R_1 es un grupo protector;

(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V-A) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-A):



;

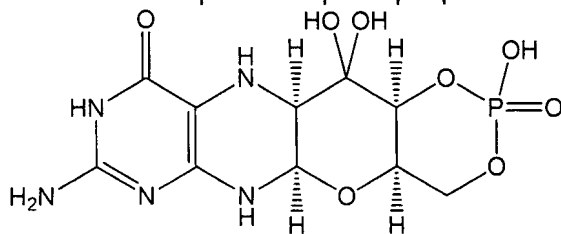
(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-A):



; y

(e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII-A) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

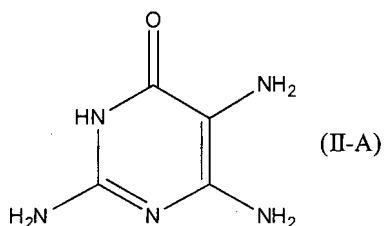
24. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



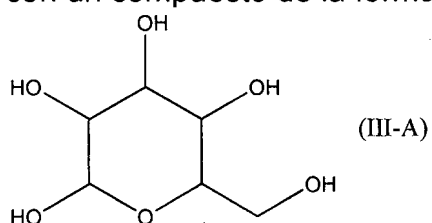
15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

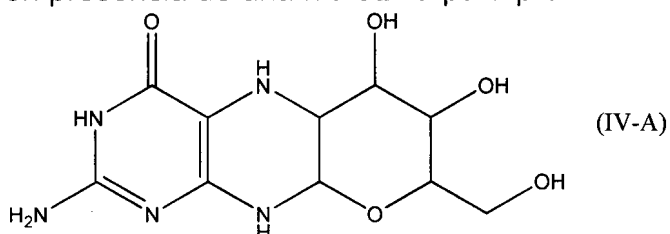
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A):



5 con un compuesto de la fórmula (III-A):



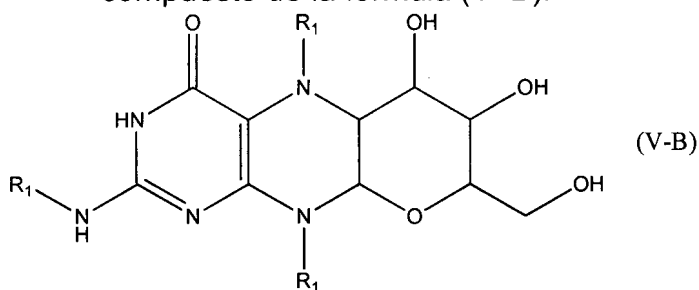
en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):



;

(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un

10 compuesto de la fórmula (V-B):

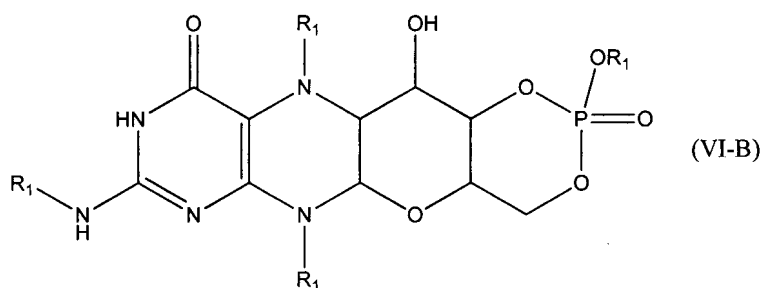


en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, un grupo protector;

(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V-B) para preparar un compuesto de

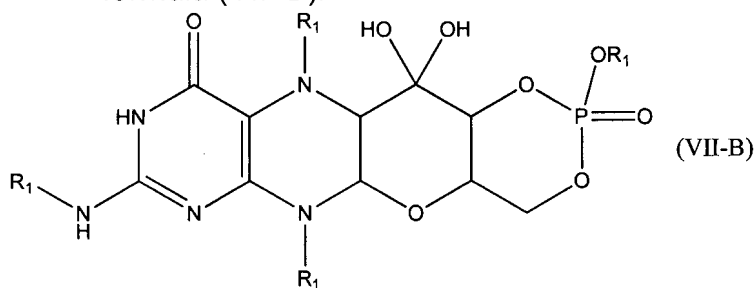
15 la fórmula (VI-B):



;

(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI-B) para preparar un compuesto de la

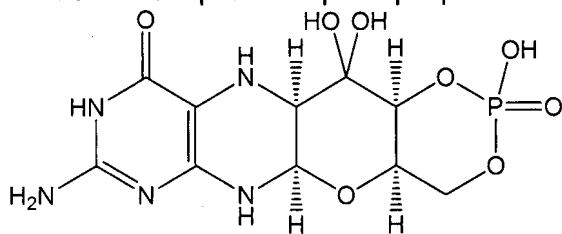
fórmula (VII-B):



; y

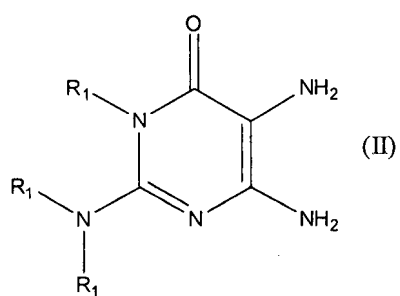
- 5 (e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII-B) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

25. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



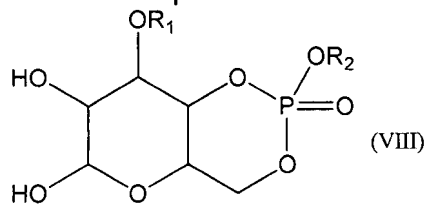
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende:

- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



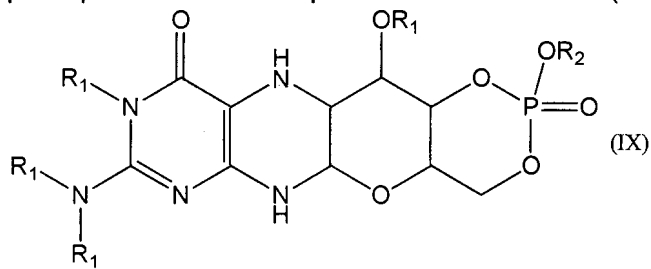
en donde cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

con un compuesto de la fórmula (VIII):



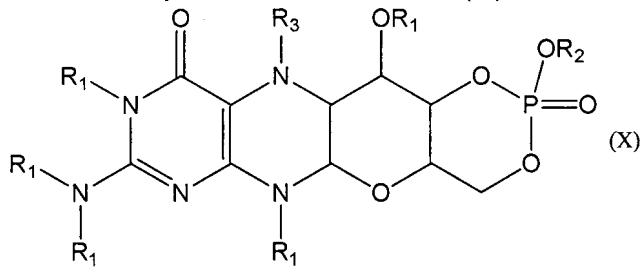
en donde es H o un grupo protector;

para producir un compuesto de la fórmula (IX):



(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IX) para preparar un

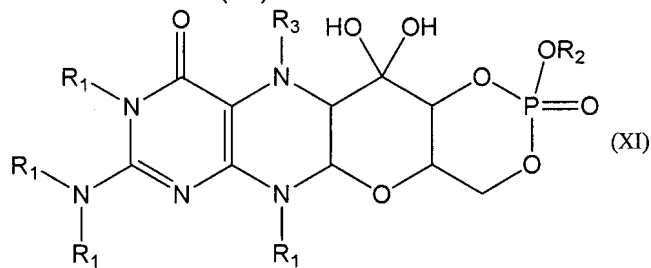
5 compuesto de la fórmula (X):



en donde R₃ es un grupo protector;

(c) oxidar el compuesto de la fórmula (X) para preparar un compuesto de la

fórmula (XI):

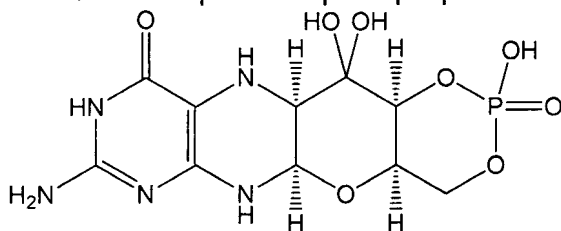


10

; y

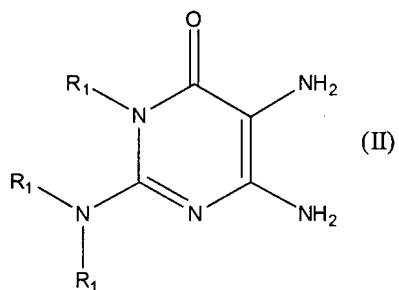
(d) desproteger el compuesto de la fórmula (XI) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

26. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

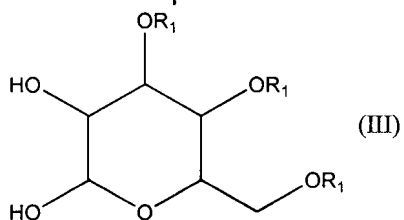


15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

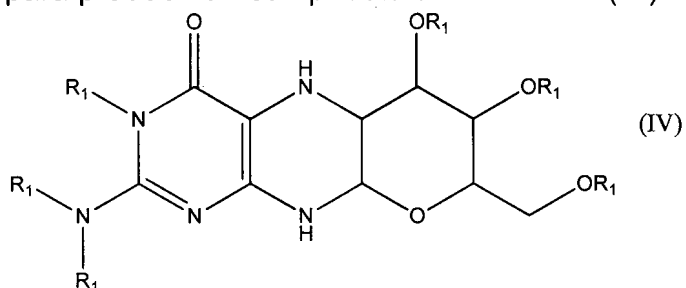
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (III):



para producir un compuesto de la fórmula (IV):

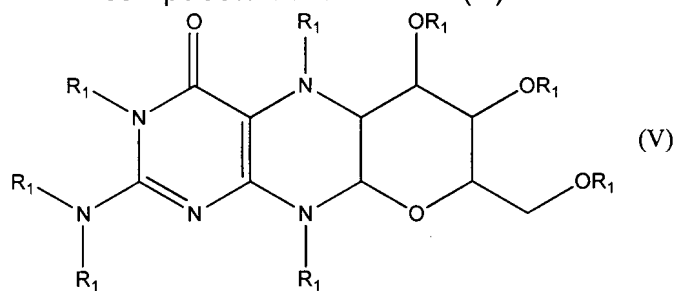


5

;

en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

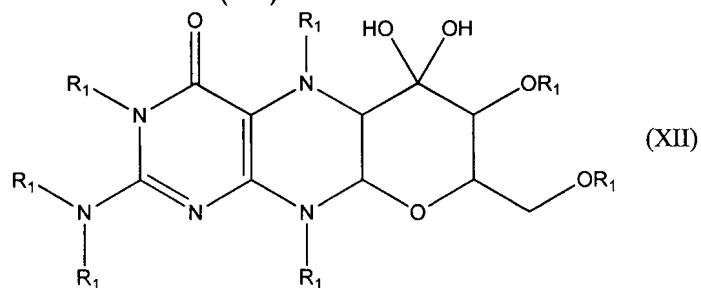
(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

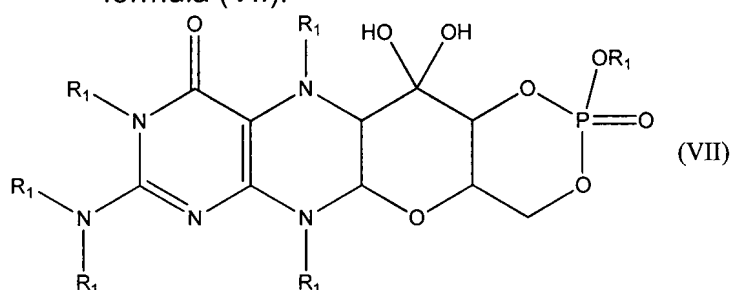
10

(c) oxidar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (XII):



;

(d) fosforilar el compuesto de la fórmula (XII) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

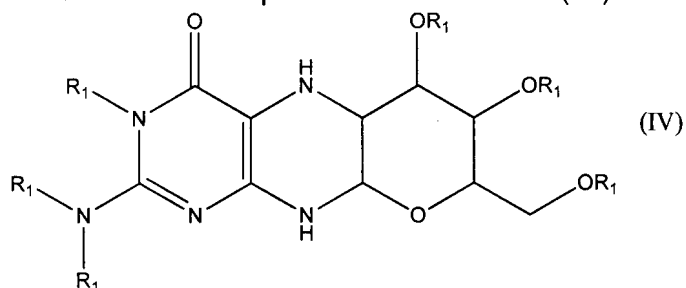


; y

desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

5

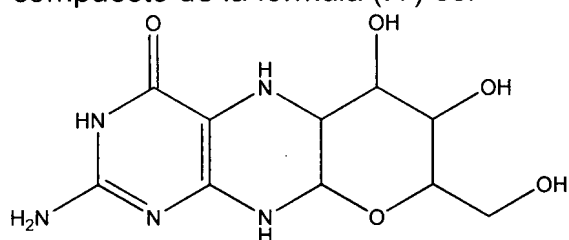
27. Un compuesto de la fórmula (IV):



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde:
cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector.

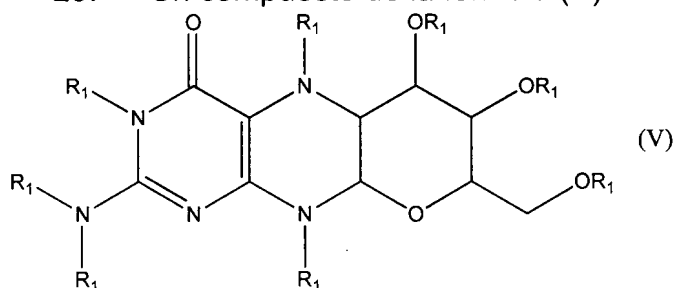
10

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el compuesto de la fórmula (IV) es:



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

29. Un compuesto de la fórmula (V):

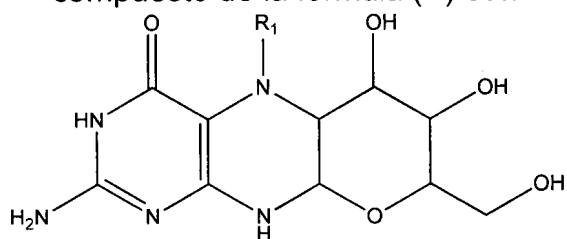


15

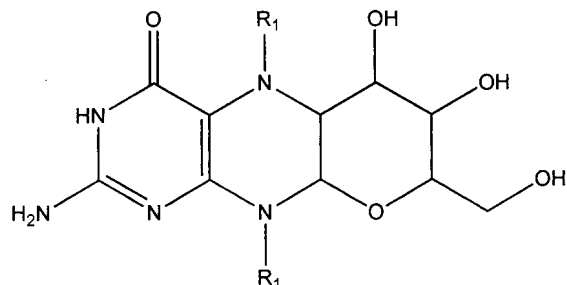
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto de la fórmula (V) está seleccionado del grupo que consiste en:



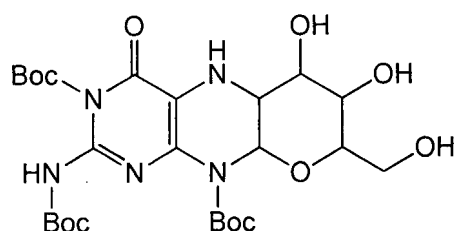
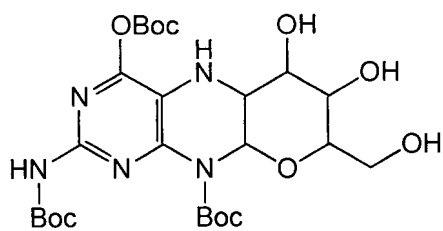
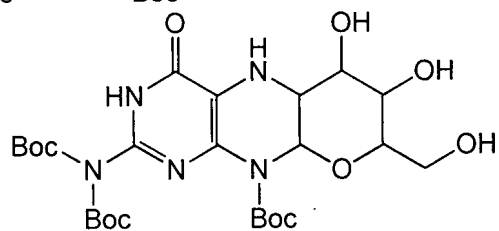
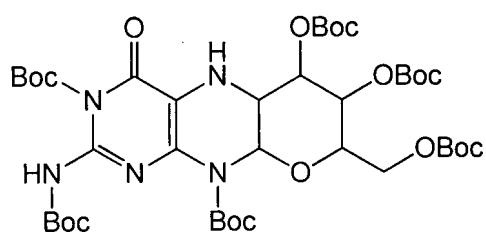
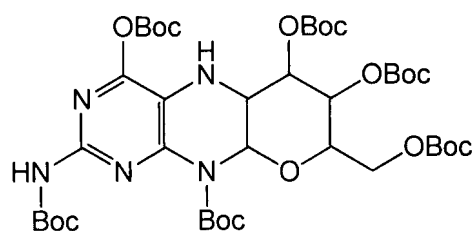
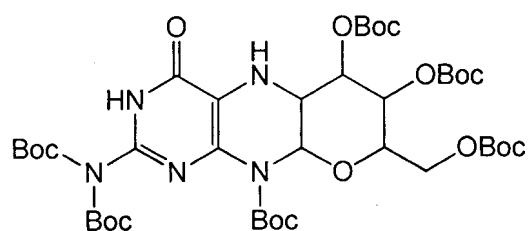
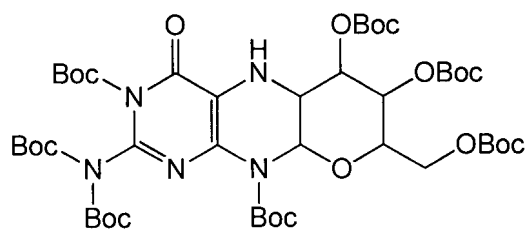
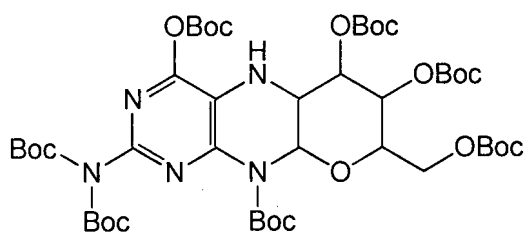
y



5

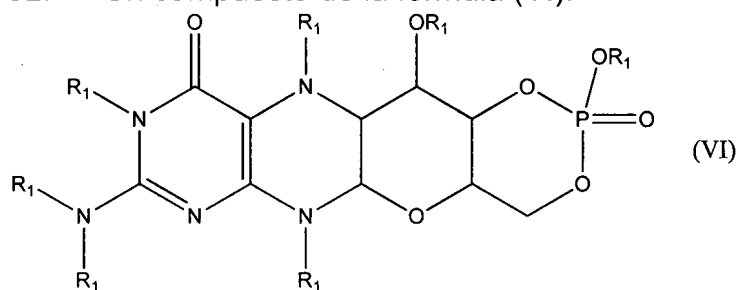
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto de la fórmula (V) está seleccionado del grupo que consiste en:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

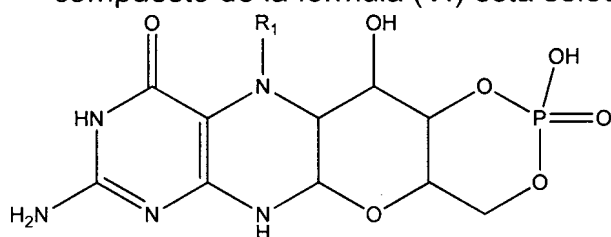
32. Un compuesto de la fórmula (VI):



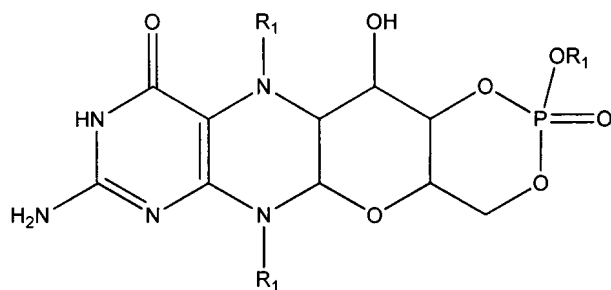
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

5 33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el compuesto de la fórmula (VI) está seleccionado del grupo que consiste en:

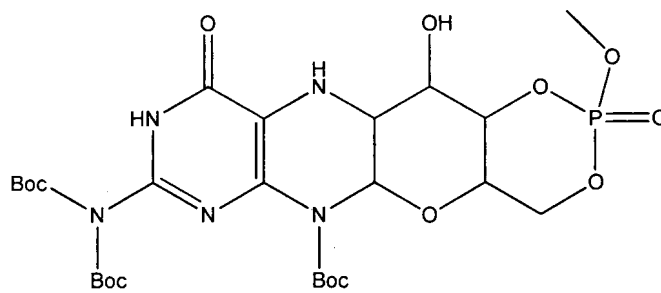
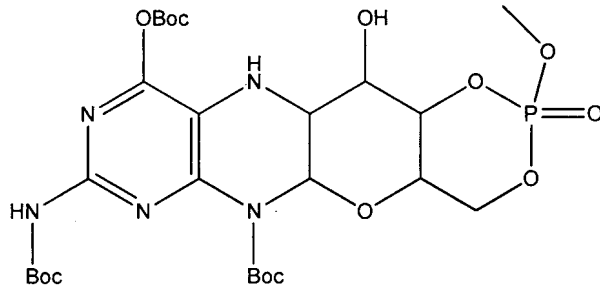
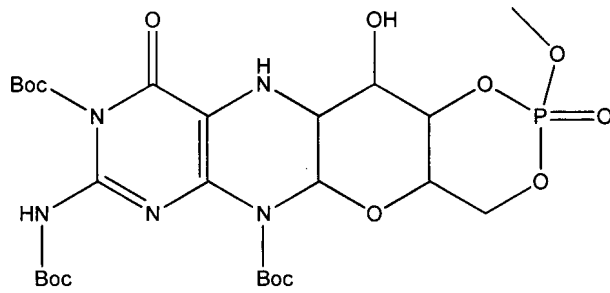


y



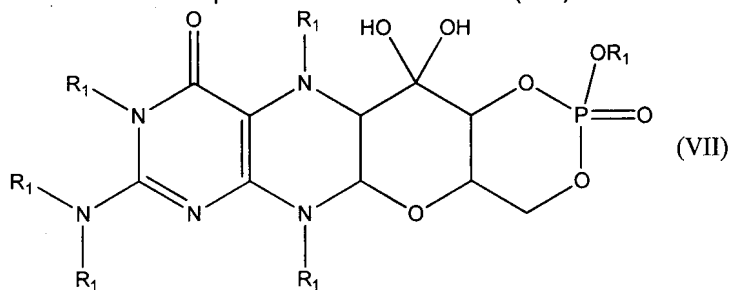
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

10 34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el compuesto de la fórmula (VI) está seleccionado del grupo que consiste en:



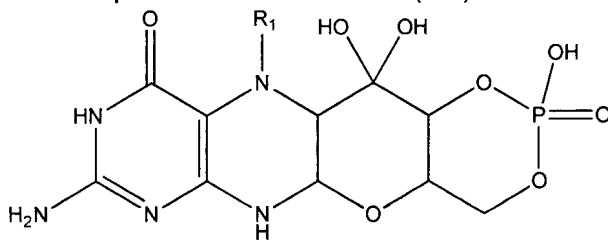
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. Un compuesto de la fórmula (VII):

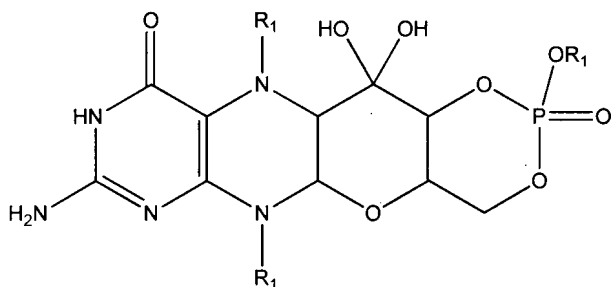


5 o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, en donde:
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el
compuesto de la fórmula (VII) está seleccionado del grupo que consiste en:

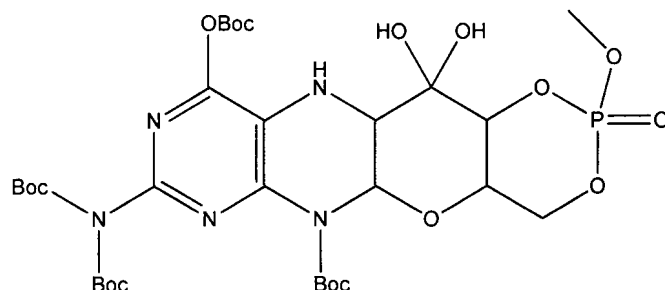
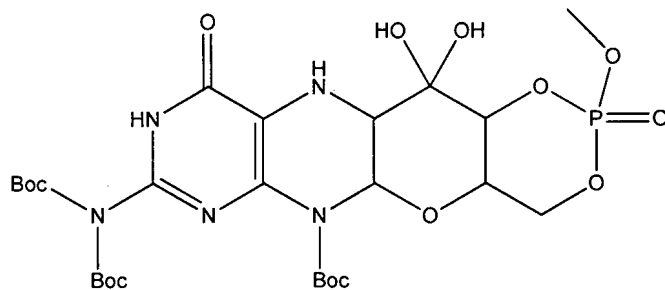
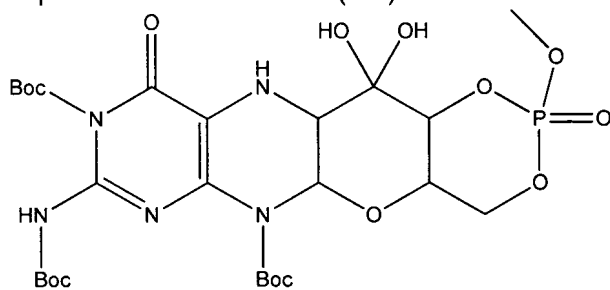


y



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

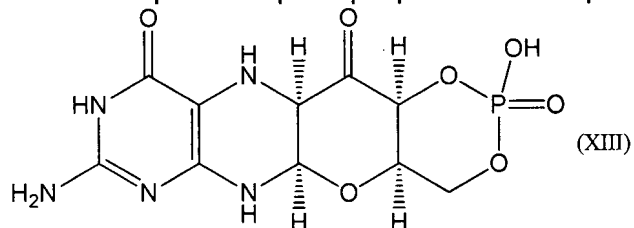
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el compuesto de la fórmula (VII) está seleccionado del grupo que consiste en:



5

o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables.

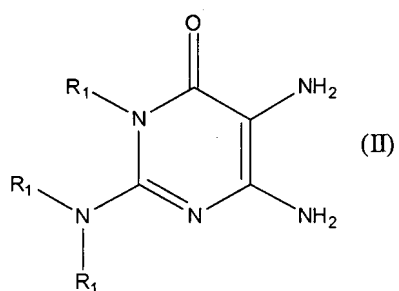
38. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



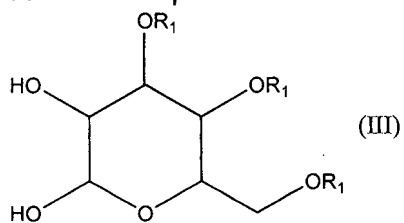
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

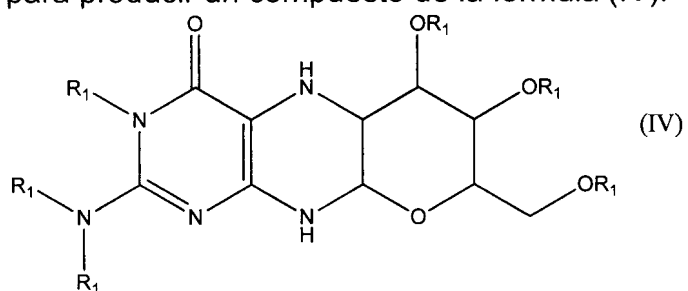
10



con un compuesto de la fórmula (III):



para producir un compuesto de la fórmula (IV):

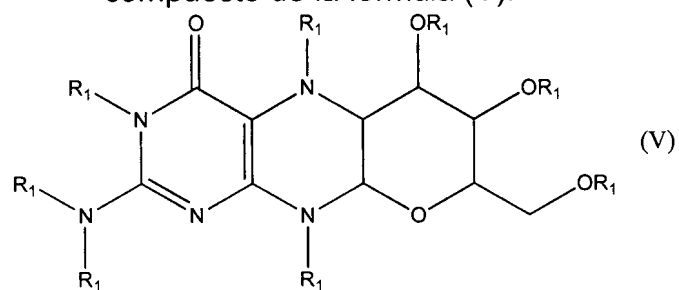


5

en donde:

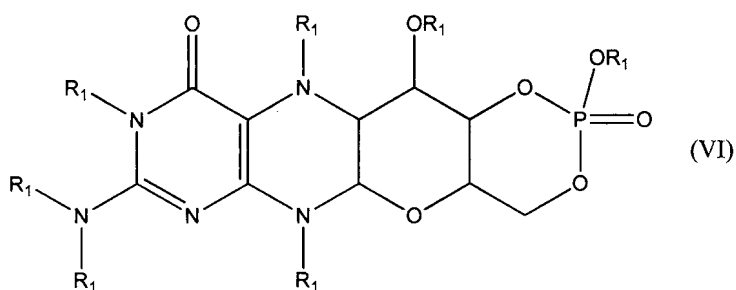
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



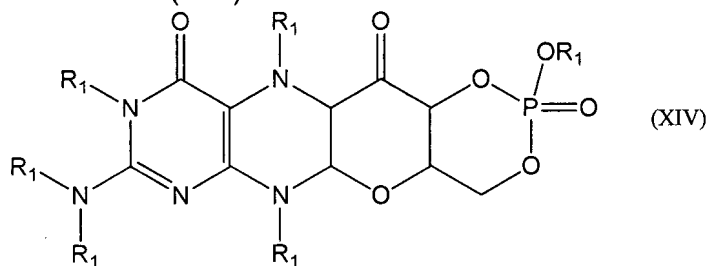
10

(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

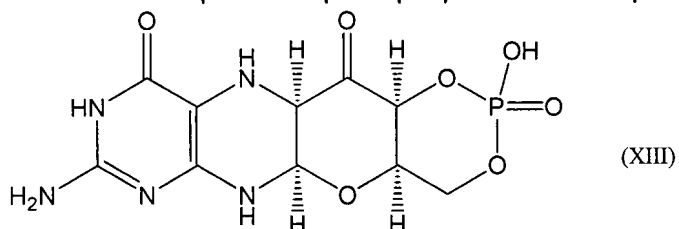
(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



; y

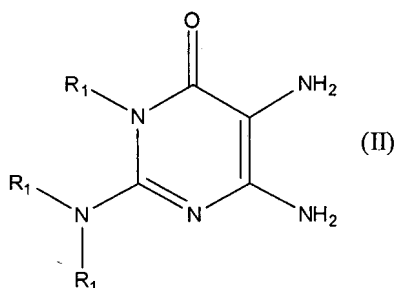
5 (e) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

39. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

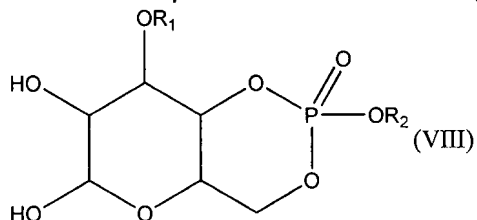
10 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector,

con un compuesto de la fórmula (VIII):

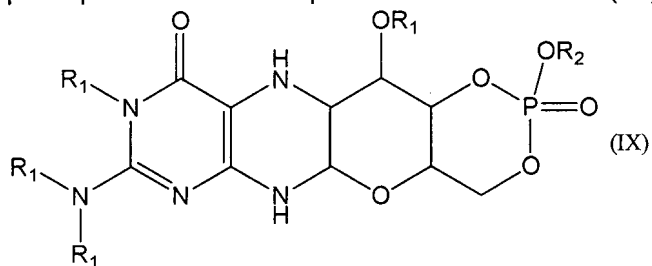


15

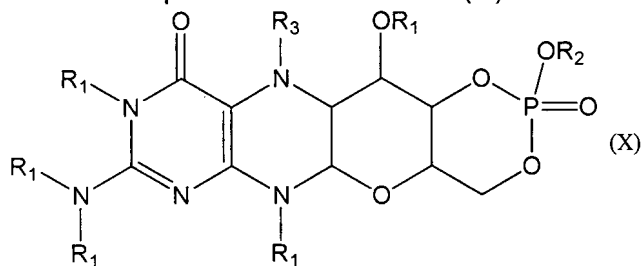
en donde:

R_2 es H o un grupo protector,

para producir un compuesto de la fórmula (IX):



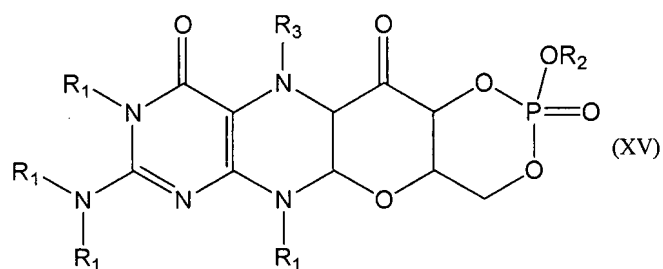
- 5 (b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IX) para preparar un compuesto de la fórmula (X):



en donde:

R_3 es un grupo protector;

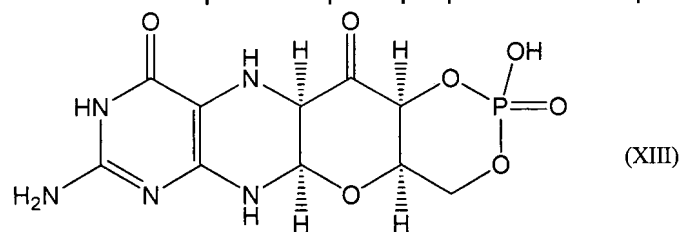
- 10 (c) oxidar el compuesto de la fórmula (X) para preparar un compuesto de la fórmula (XV):



; y

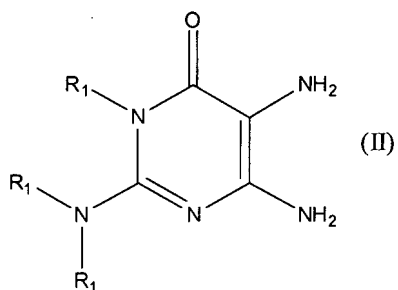
- 15 (d) desproteger el compuesto de la fórmula (XV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

40. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):

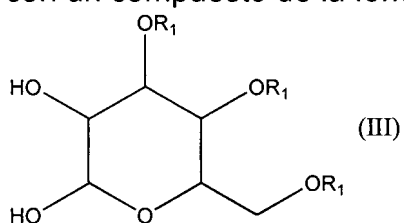


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

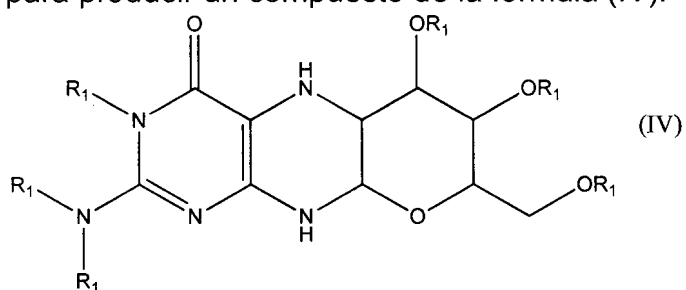
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (III):



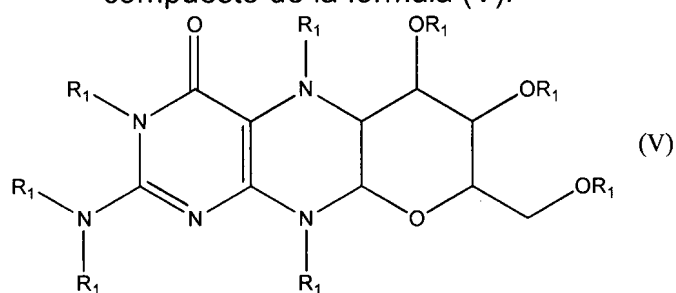
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



5

en donde cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

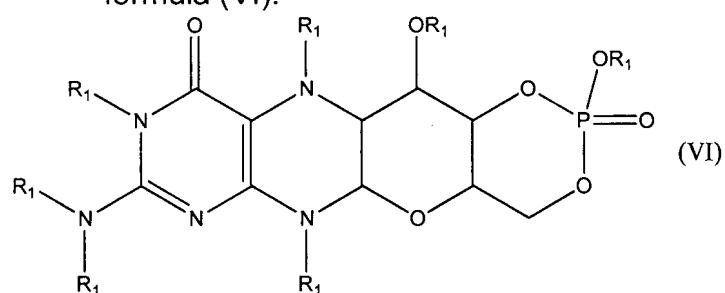
(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

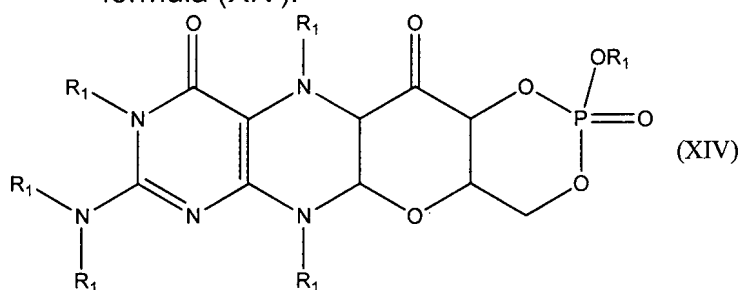
10

(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):

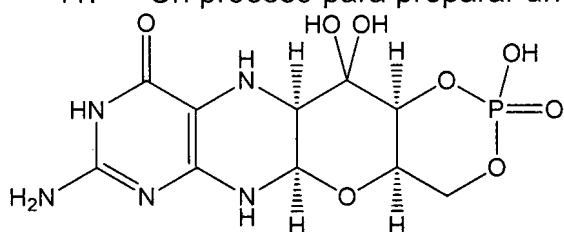


; y

(e) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

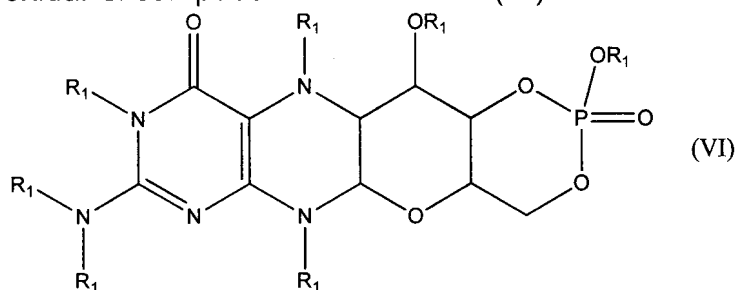
5

41. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) oxidar el compuesto de la fórmula (VI):

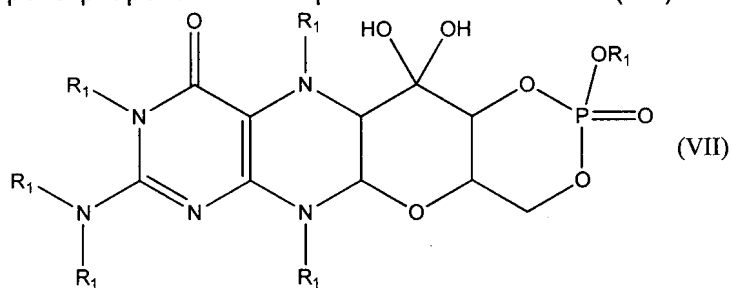


10

en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

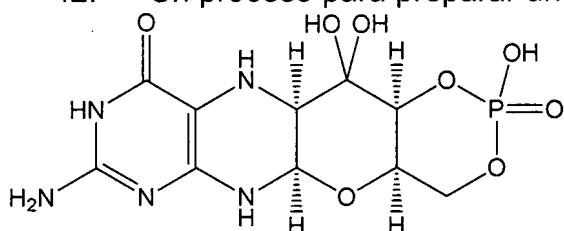


; y

(b) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

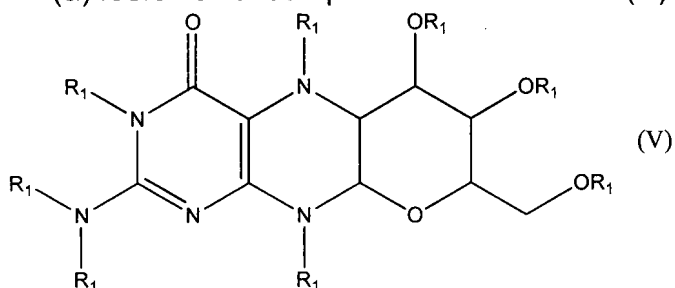
15

42. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) fosforilar el compuesto de la fórmula (V):

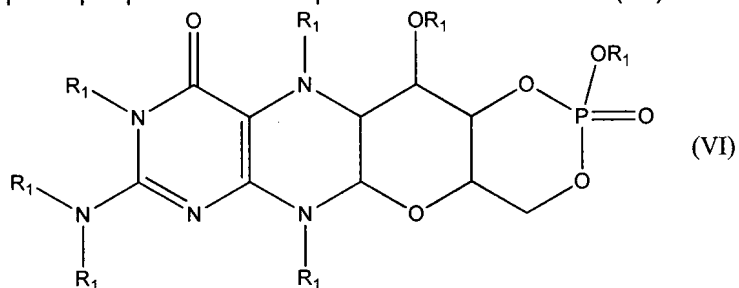


5

en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

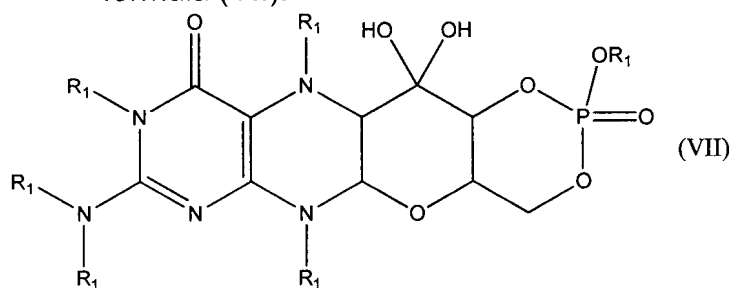
para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

10

(b) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

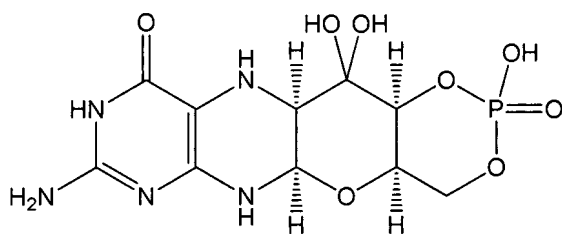


; y

(c) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

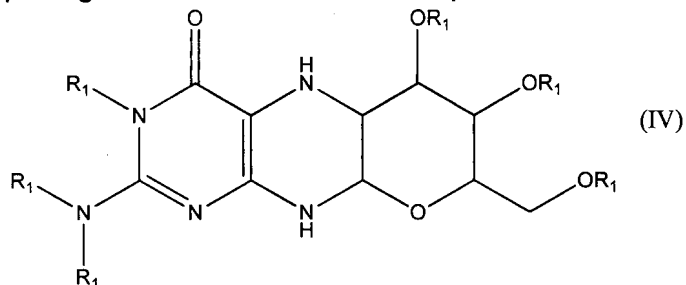
15

43. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

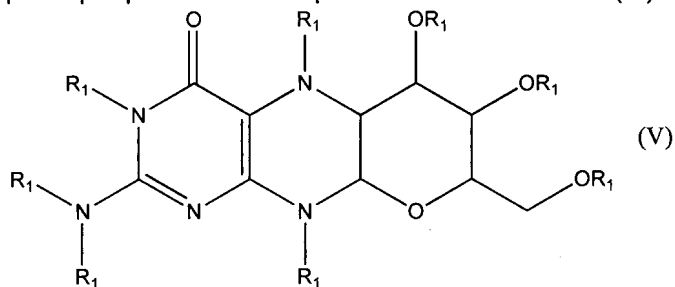
(a) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV):



5 en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

para preparar un compuesto de la fórmula (V):

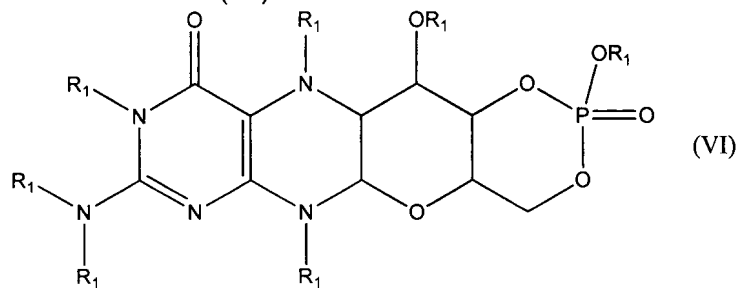


;

(b) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la

10

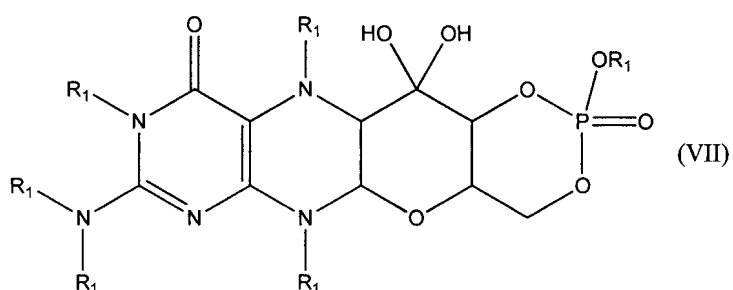
fórmula (VI):



;

(c) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la

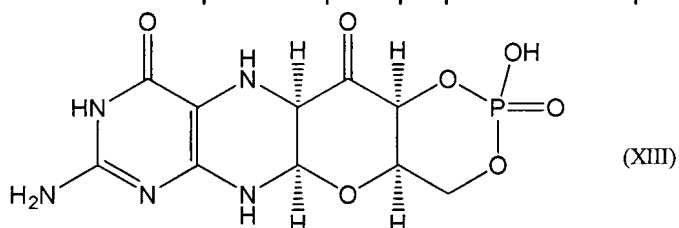
fórmula (VII):



; y

(d) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

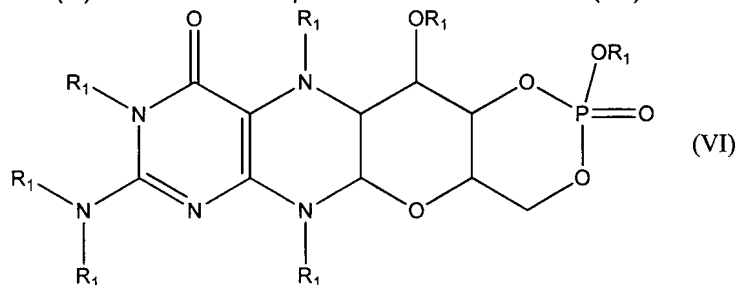
44. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



5

o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

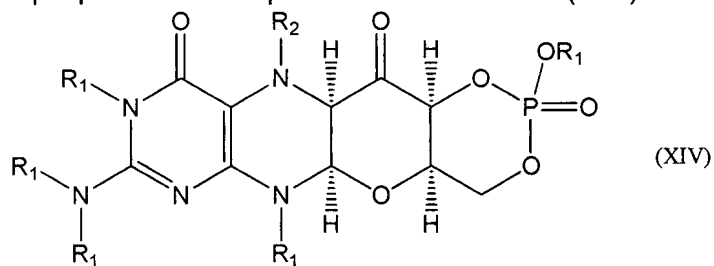
(a) oxidar el compuesto de la fórmula (VI):



10 en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):

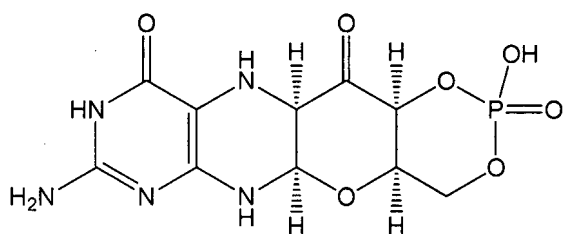


; y

(b) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

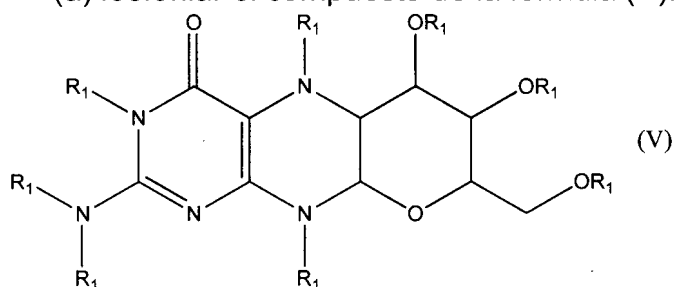
15

45. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) fosforilar el compuesto de la fórmula (V):

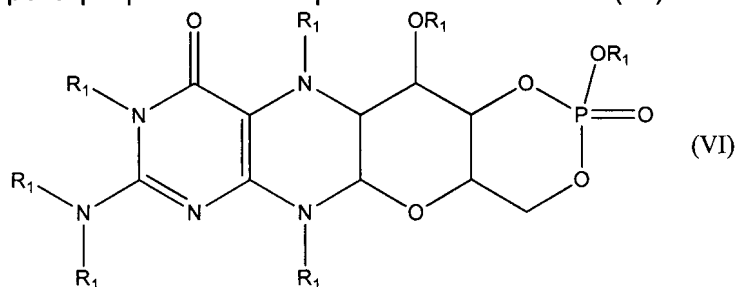


5

en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

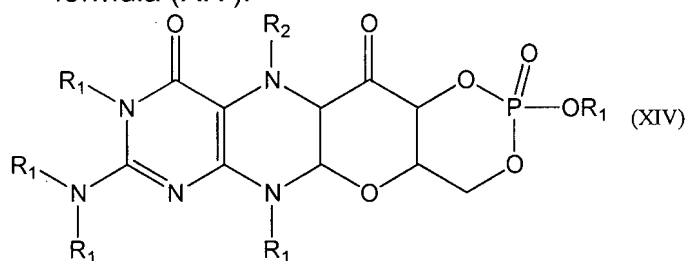
para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

10

(b) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):

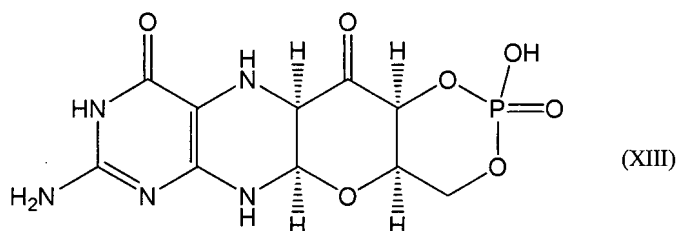


; y

(c) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

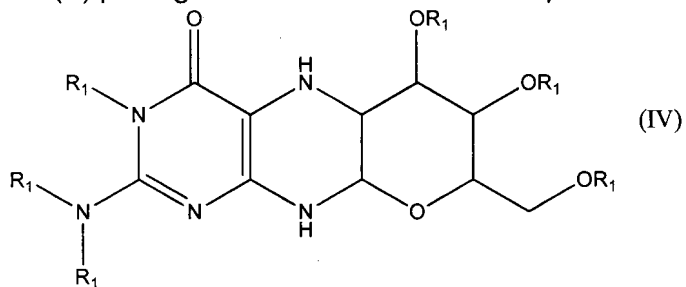
15

46. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV):

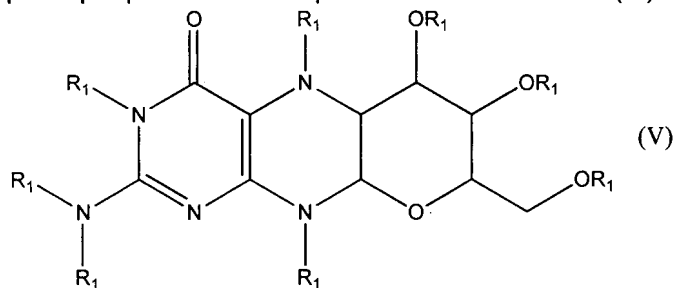


5

en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

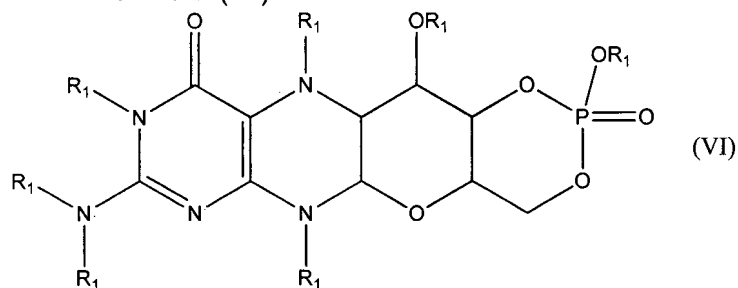
para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

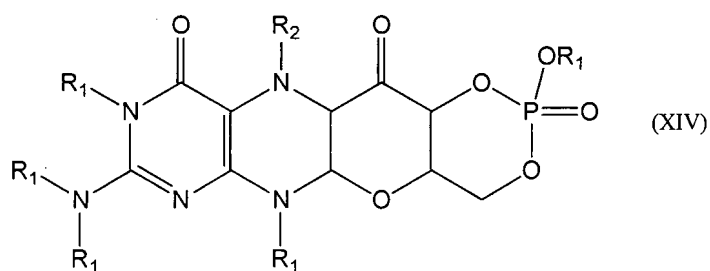
10

(b) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

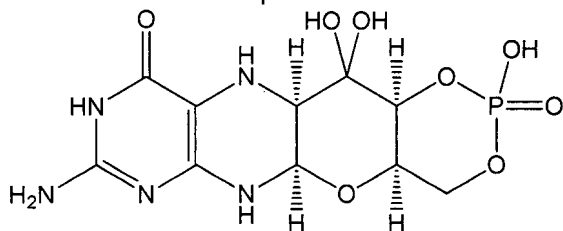
(c) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



; y

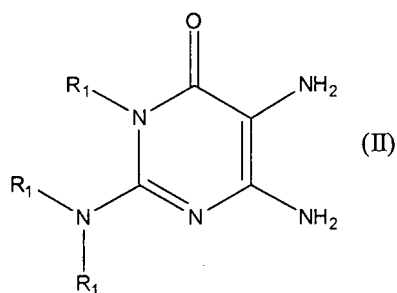
(d) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

47. Un compuesto de la fórmula (I):

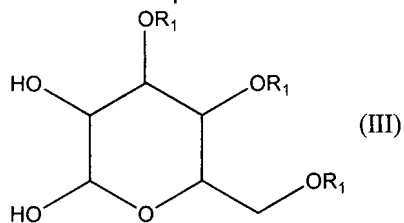


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

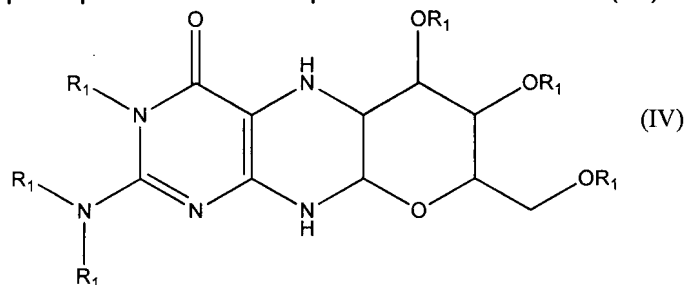
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (III):



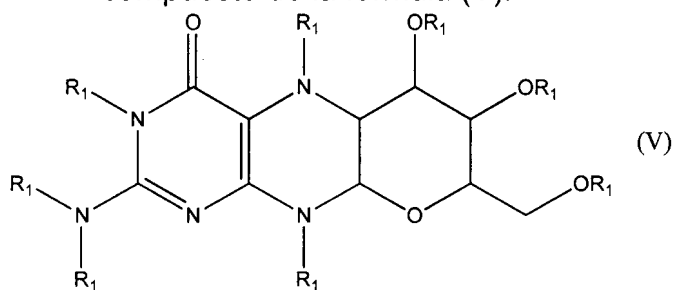
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

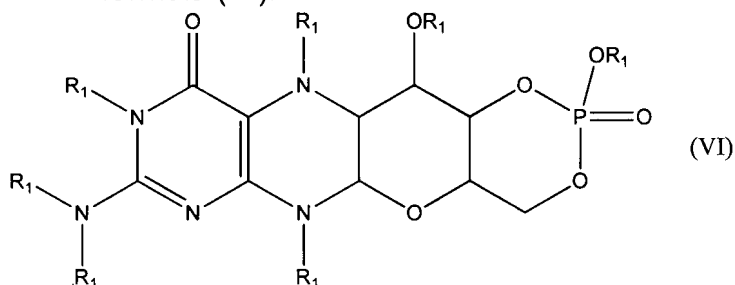
(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

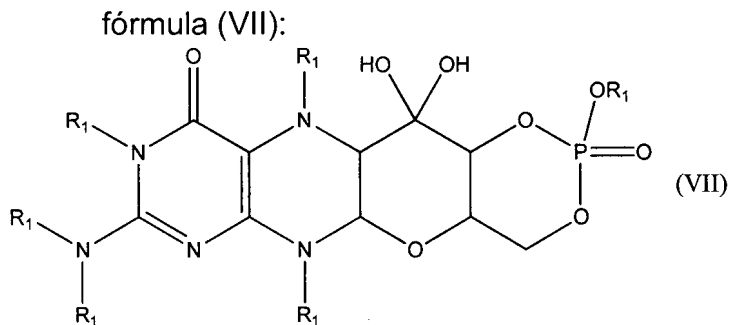
(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):

5



;

(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

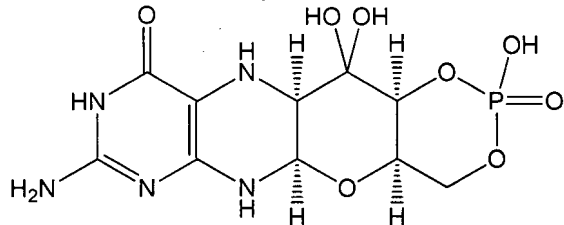


; y

10

(e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

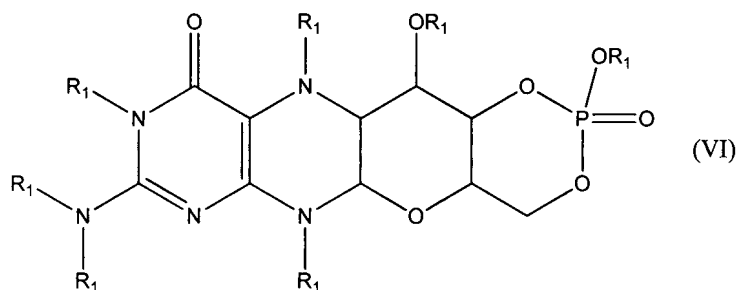
48. Un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

15

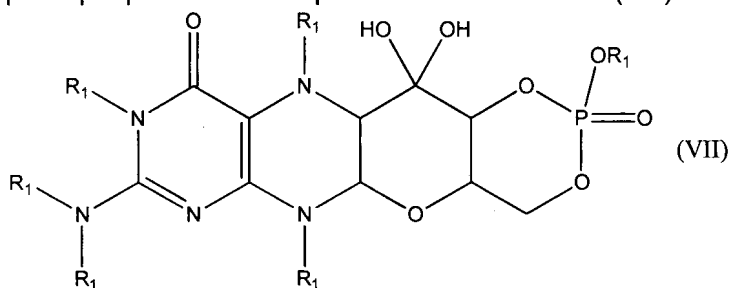
(a) oxidar el compuesto de la fórmula (VI):



en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

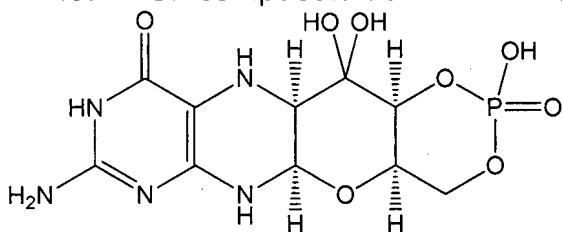


5

; y

(b) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

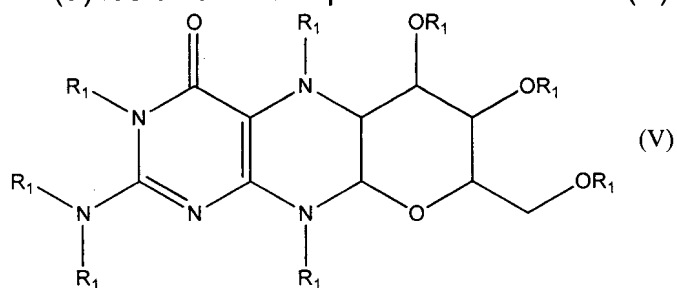
49. Un compuesto de la fórmula (I):



10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

(a) fosforilar el compuesto de la fórmula (V):

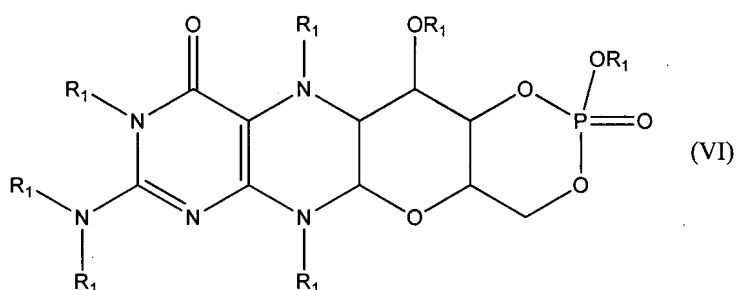


en donde:

15

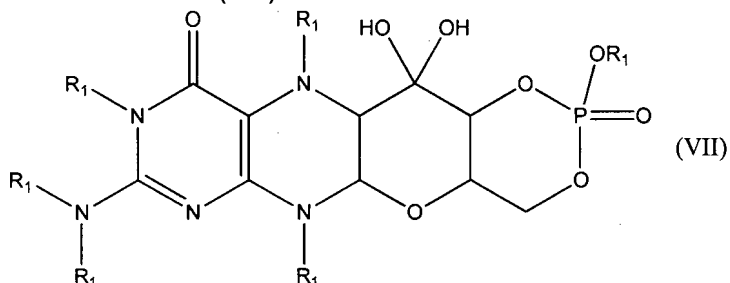
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector,

para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

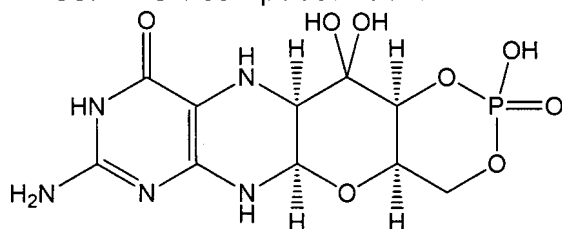
(b) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):



; y

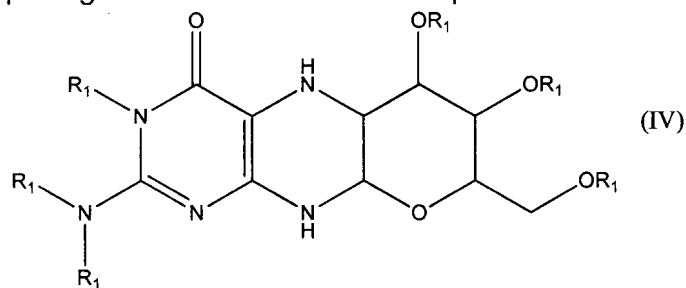
5 (c) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

50. Un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

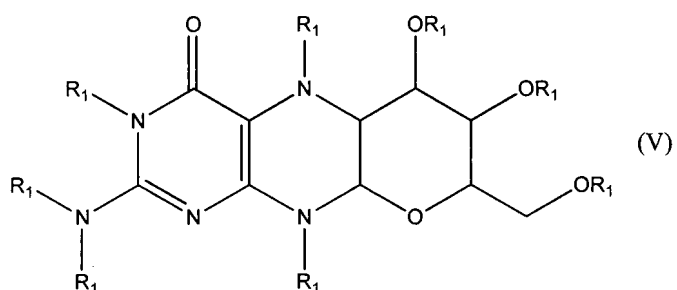
(a) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

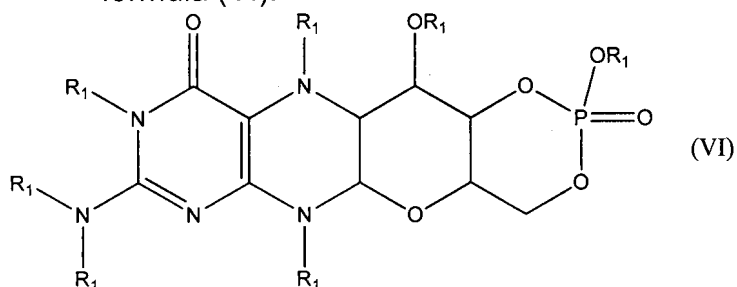
cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector;

15 para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

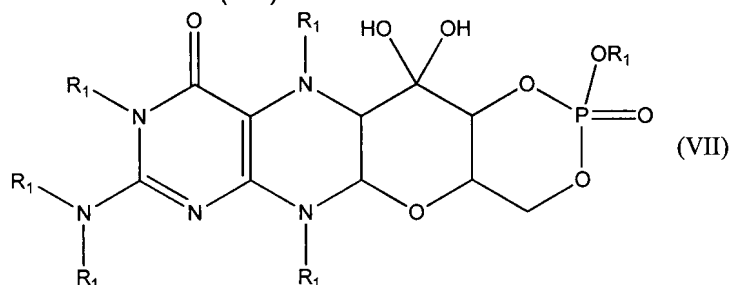
(b) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

5 (c) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la

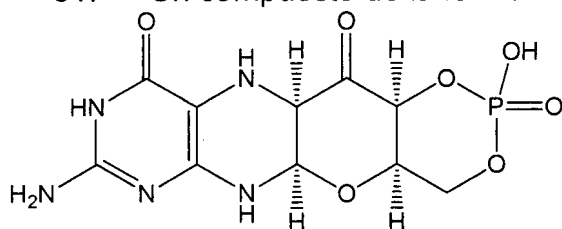
fórmula (VII):



; y

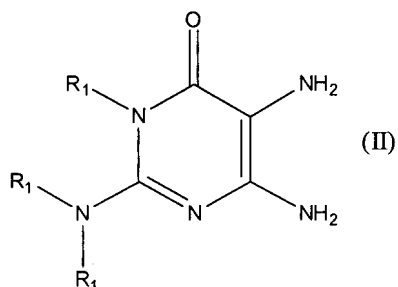
(d) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

10 51. Un compuesto de la fórmula (XIII):

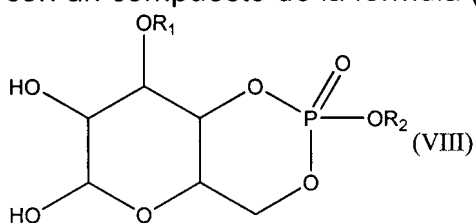


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

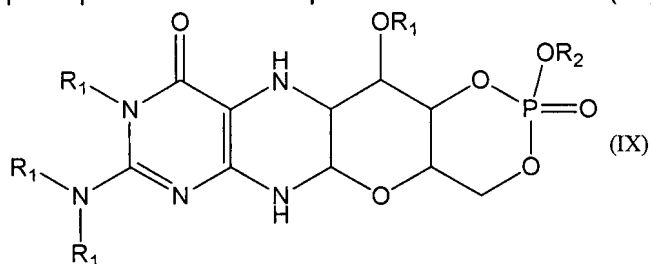


con un compuesto de la fórmula (VIII):



en donde:

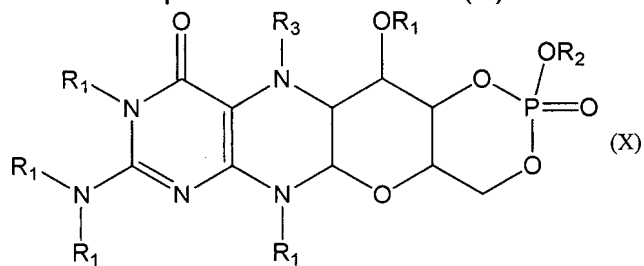
- 5 R_2 es H o un grupo protector,
para producir un compuesto de la fórmula (IX):



en donde:

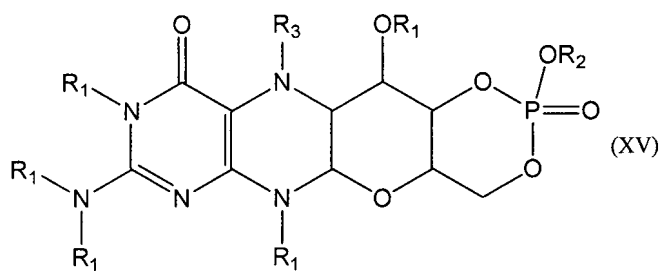
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

- 10 (b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IX) para preparar un
compuesto de la fórmula (X):



en donde R_3 es un grupo protector;

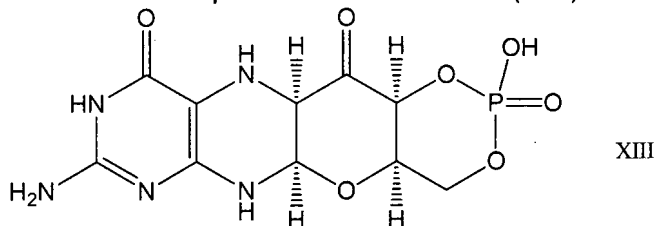
- 15 (c) oxidar el compuesto de la fórmula (X) para preparar un compuesto de la
fórmula (XV):



; y

(d) desproteger el compuesto de la fórmula (XV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

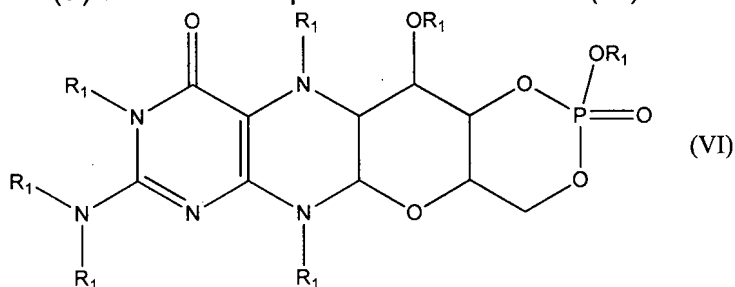
52. Un compuesto de la fórmula (XIII):



5

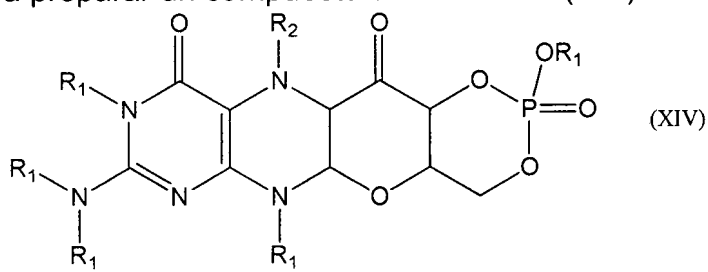
o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

(a) oxidar el compuesto de la fórmula (VI):



10 en donde:

cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector,
para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):

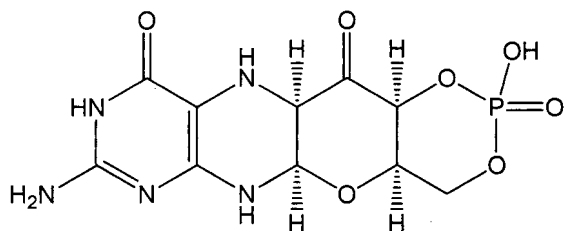


; y

(b) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

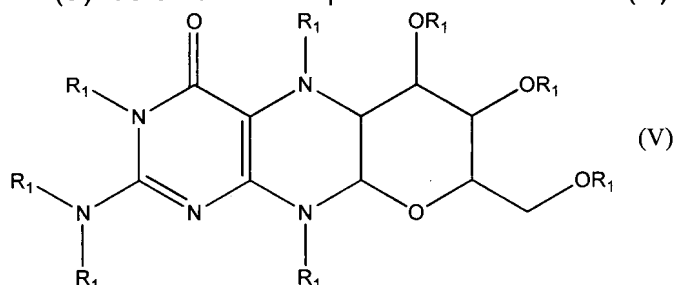
15

53. Un compuesto de la fórmula (XIII):



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

(a) fosforilar el compuesto de la fórmula (V):

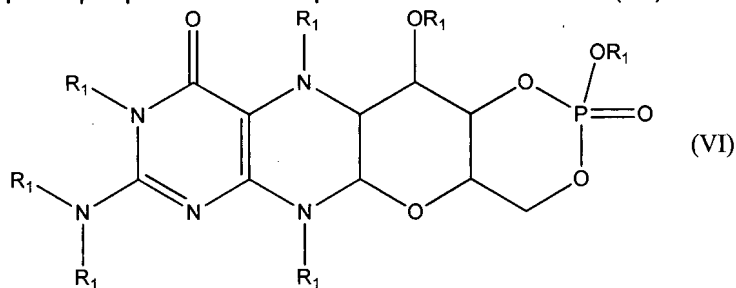


5

en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

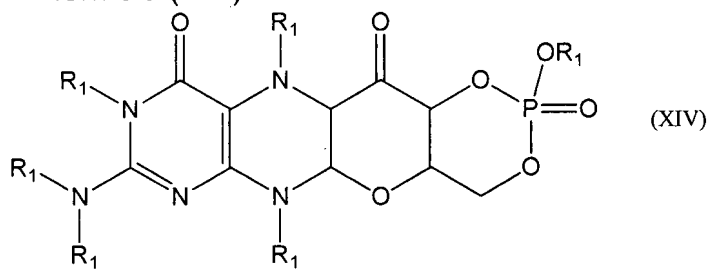
para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

10

(b) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):

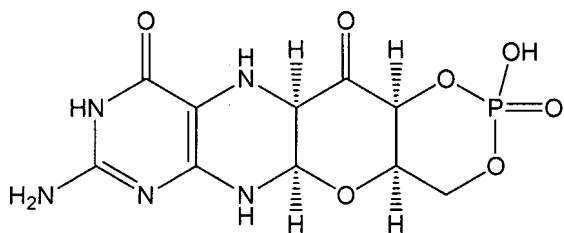


; y

(c) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

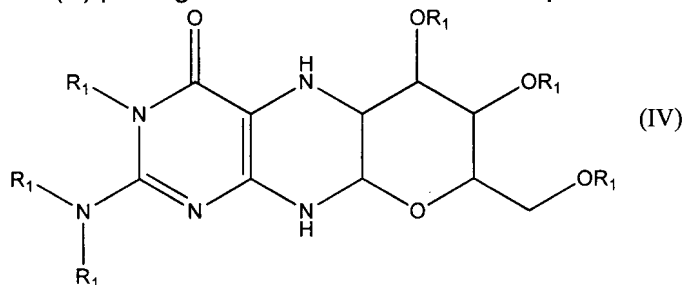
15

54. Un compuesto de la fórmula (XIII):



o una de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

(a) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV):

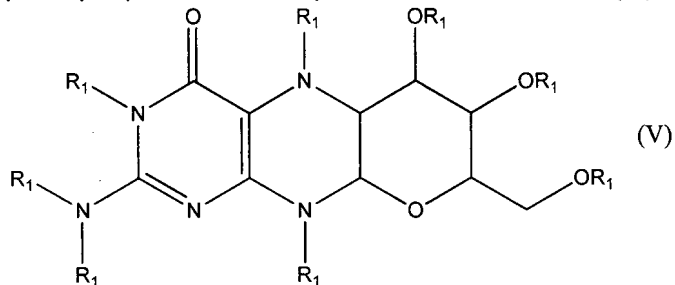


5

en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

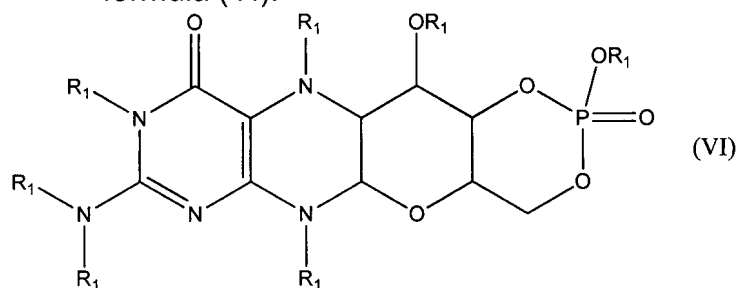
para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

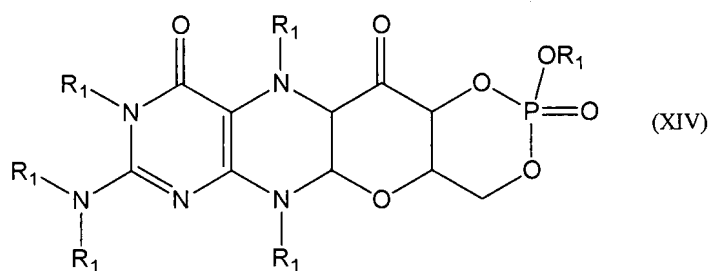
10

(b) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



;

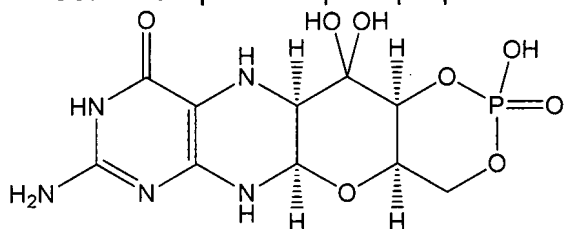
(c) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



; y

(d) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

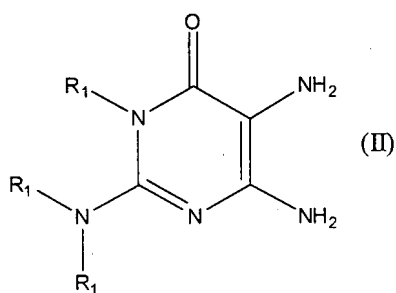
55. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



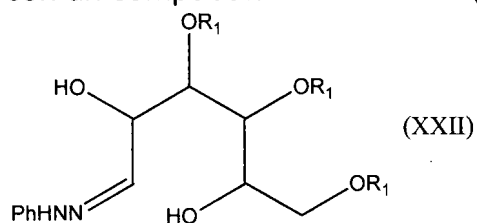
5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

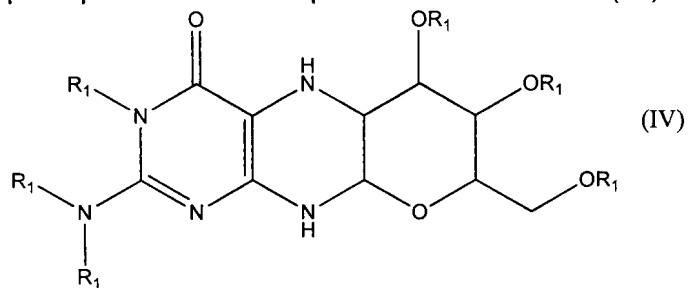


con un compuesto de la fórmula (XXII):



10

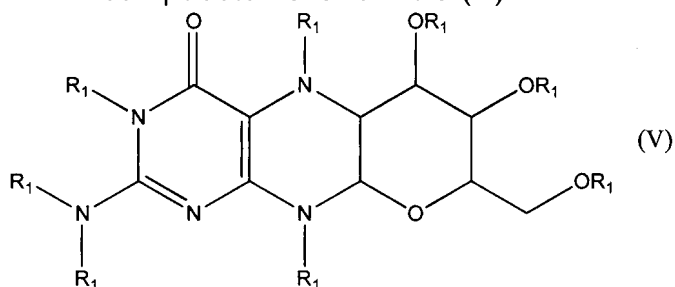
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

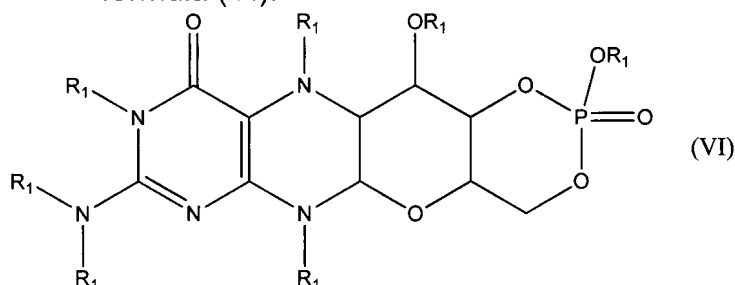
(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

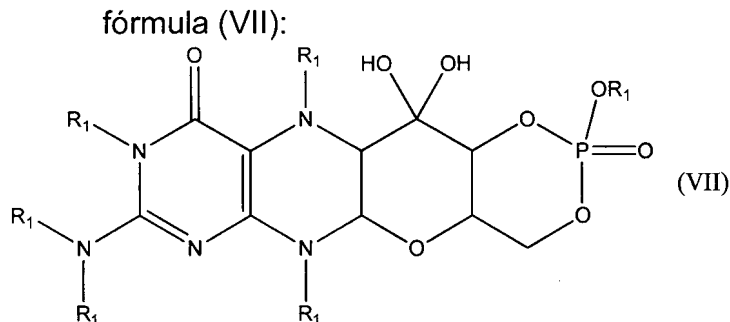
(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):

5



;

(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

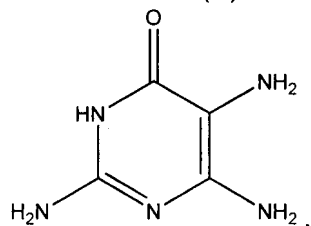


; y

10

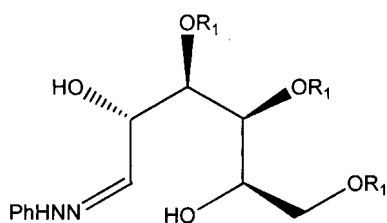
(e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

56. El proceso de acuerdo con la reivindicación 55, en donde el compuesto de la fórmula (II) es:



15

57. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55-56, en donde el compuesto de la fórmula (XXII) es:



58. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–57, en donde la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V).

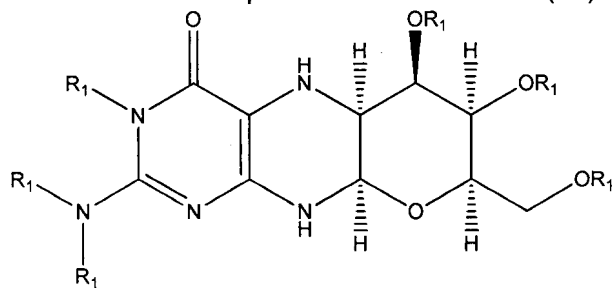
59. El proceso de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el agente fosforilante de P(V) está seleccionado del grupo que consiste en: POCl_3 ; $\text{PO}(\text{OCH}_3)_x\text{Cl}_{3-x}$; H_3PO_4 ; $\text{PO}(\text{OBn})_x\text{Cl}_{3-x}$; $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$; y $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$.

60. El proceso de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el agente fosforilante de P(V) es $\text{Cl}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)$.

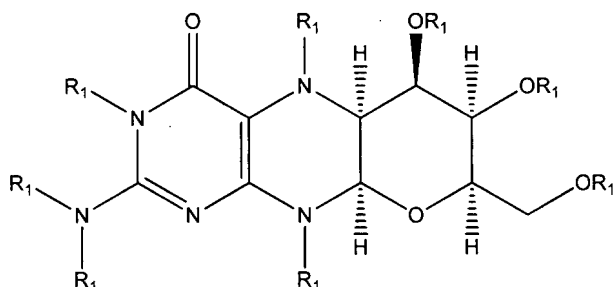
61. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–60, en donde la etapa (d) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: TFAA/DMSO; RuO_4 ; Dess–Martin; DMSO/anhídrido triflico; y PDC.

62. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–61, en donde la desprotección del compuesto de la fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas.

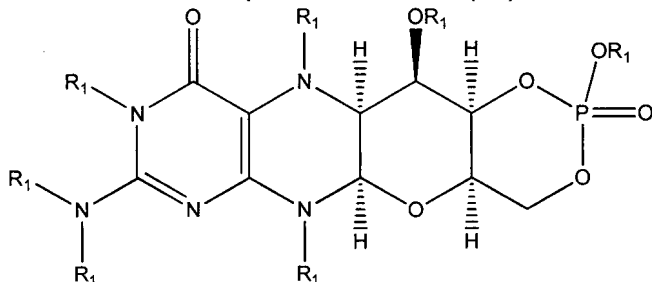
63. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–62, en donde el compuesto de la fórmula (IV) es:



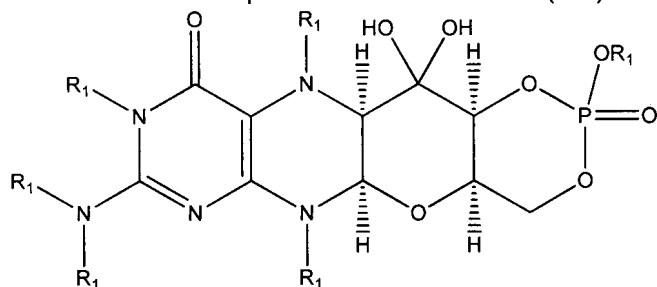
64. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–63, en donde el compuesto de la fórmula (V) es:



65. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–64, en donde el compuesto formula (VI) es:

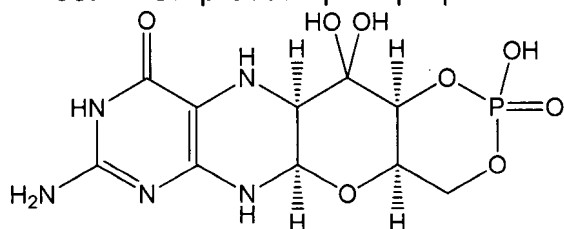


5 66. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–65, en donde el compuesto de la fórmula (VII) es:



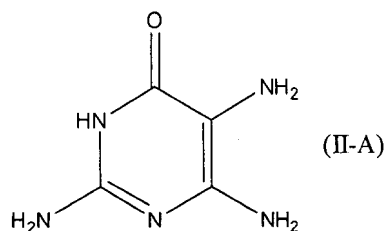
67. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55–66, en donde el proceso también comprende la formulación del compuesto de la fórmula (I) como una composición farmacéutica.

68. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

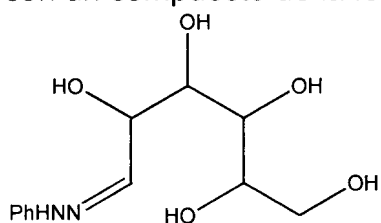


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

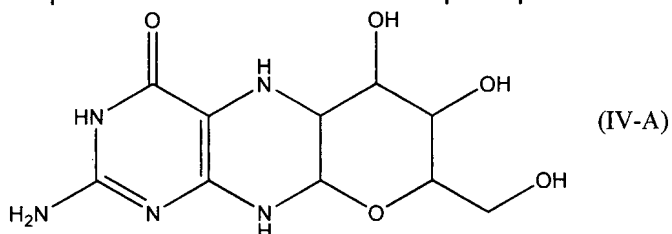
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II-A):



con un compuesto de la fórmula (XXII-A):

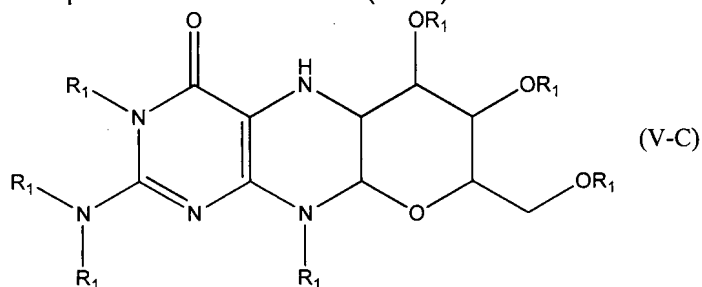


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de la fórmula (IV-A):



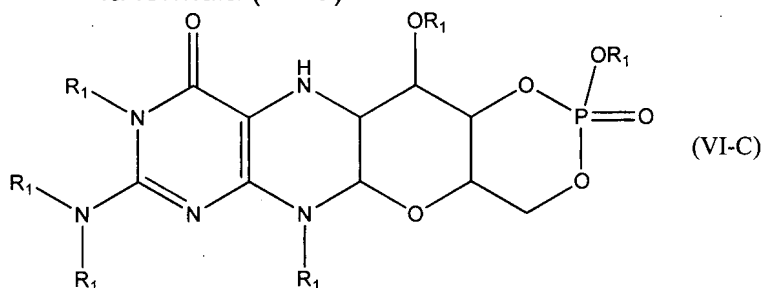
;

- 5 (b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de la fórmula (V-C):



;

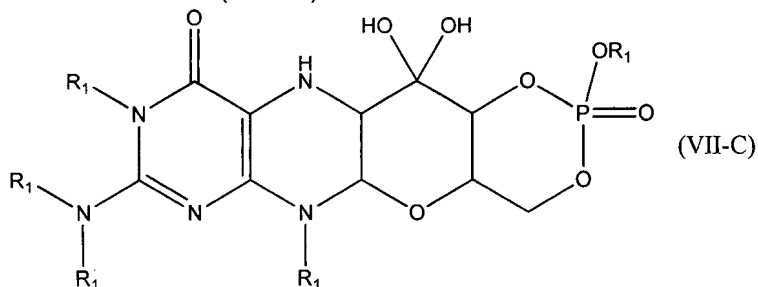
- (c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V-C) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-C):



10

;

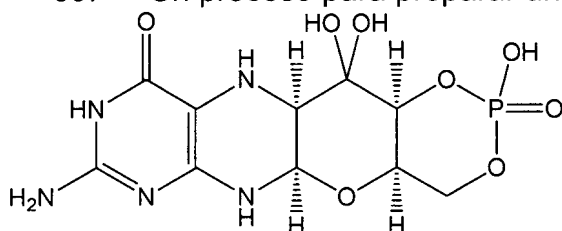
- (d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI-C) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-C):



; y

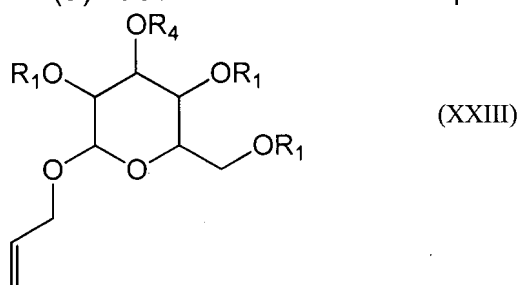
(e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII-C) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

69. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):

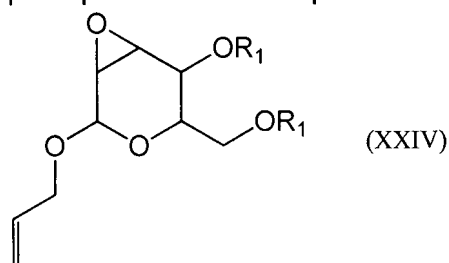


en donde:

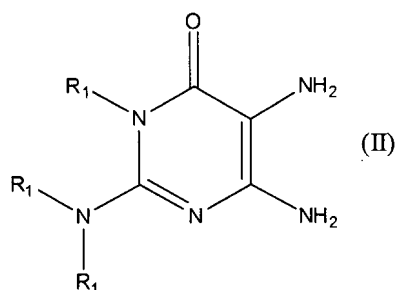
cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector y

10 R₄ es H o un grupo saliente;

para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):

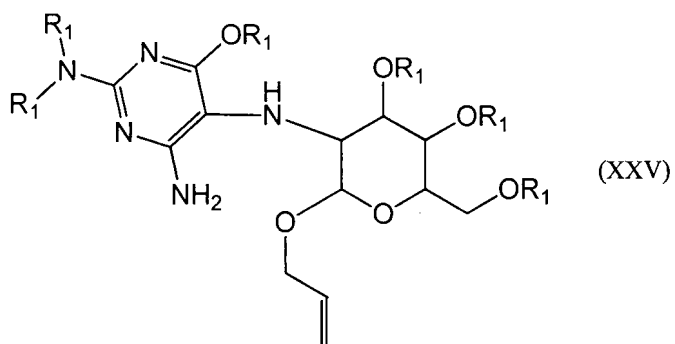


(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II):

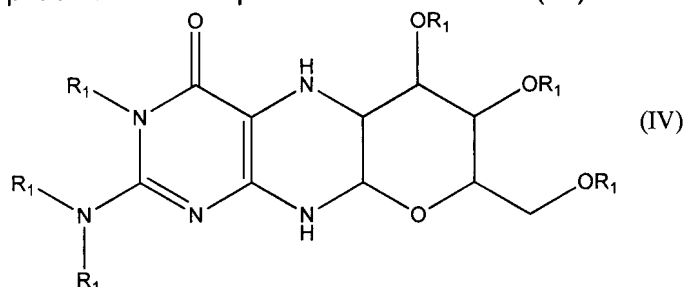


15

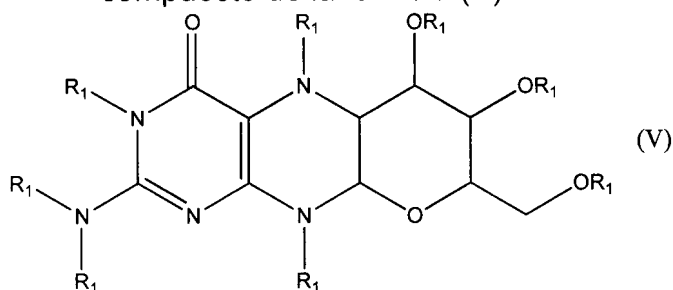
para producir un compuesto de la fórmula (XXV):



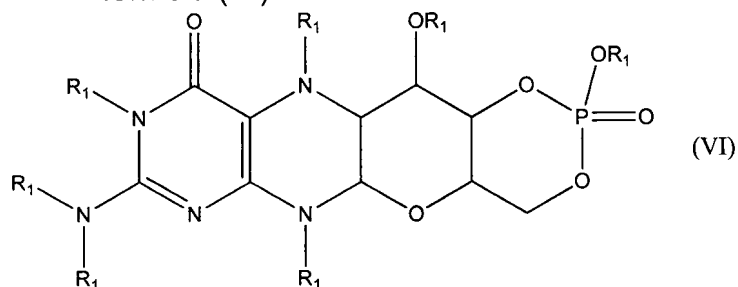
(c) catalizar la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV) para producir un compuesto de la fórmula (IV):



5 (d) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):

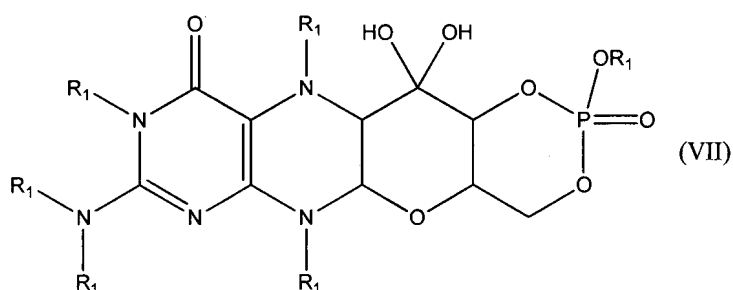


(e) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



10

(f) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

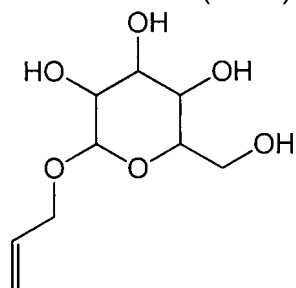


; y

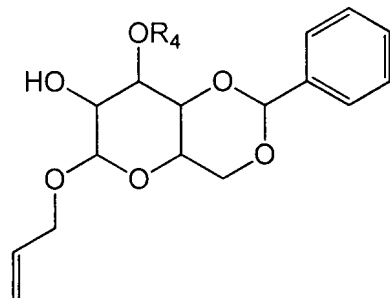
(g) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

70. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto de la fórmula (XXIII) está seleccionado del grupo que consiste en:

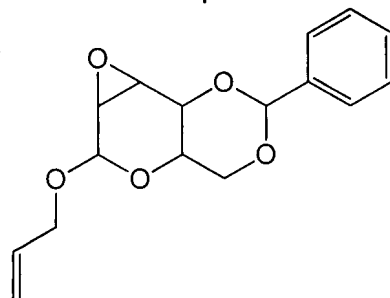
5



y

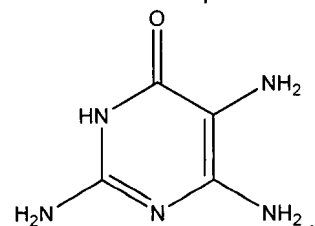


71. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–70, en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) es:

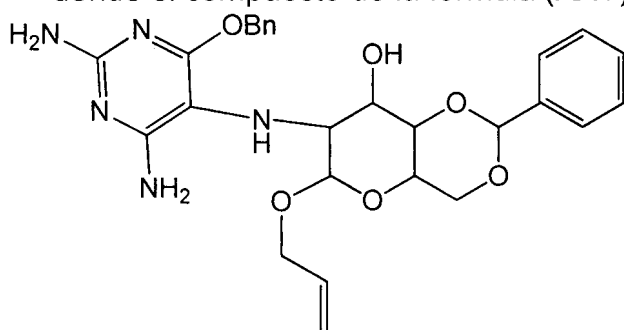


10

72. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–71, en donde el compuesto de la fórmula (II) es:



73. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–72, en donde el compuesto de la fórmula (XXV) es:



74. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–73, en donde la fosforilación de la etapa (e) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente fosforilante de P(V).

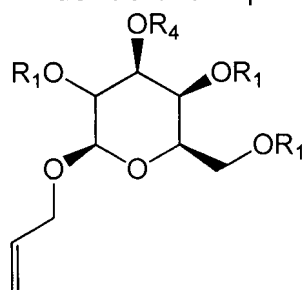
75. El proceso de acuerdo con la reivindicación 74, en donde el agente fosforilante de P(V) es seleccionado del grupo que consiste en: POCl_3 ; $\text{PO}(\text{OCH}_3)_x\text{Cl}_{3-x}$; H_3PO_4 ; $\text{PO}(\text{OBn})_x\text{Cl}_{3-x}$; $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$; y $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$.

76. El proceso de acuerdo con la reivindicación 74, en donde el agente fosforilante de P(V) es $\text{Cl}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)$.

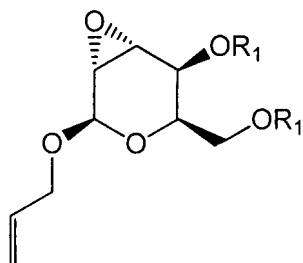
77. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–76, en donde la etapa (f) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: TFAA/DMSO; RuO_4 ; Dess–Martin; DMSO/anhídrido triflico; y PDC.

78. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–77, en donde la desprotección del compuesto de la fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas.

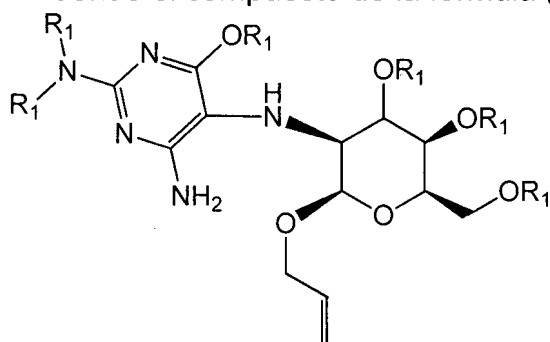
79. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–78, en donde el compuesto de la fórmula (XXIII) es:



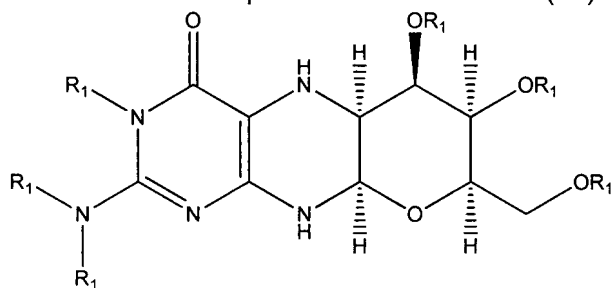
80. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–79, en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) es:



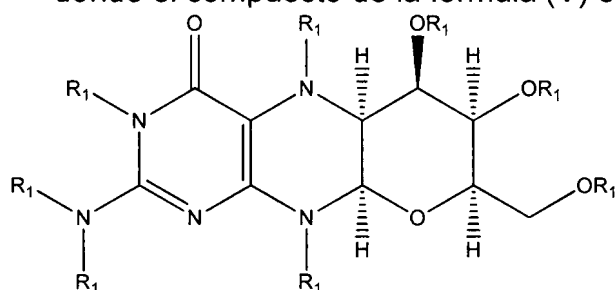
81. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–80, en donde el compuesto de la fórmula (XXV) es:



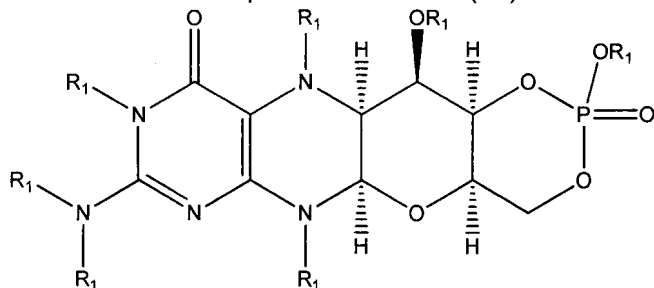
- 5 82. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–81, en donde el compuesto de la fórmula (IV) es:



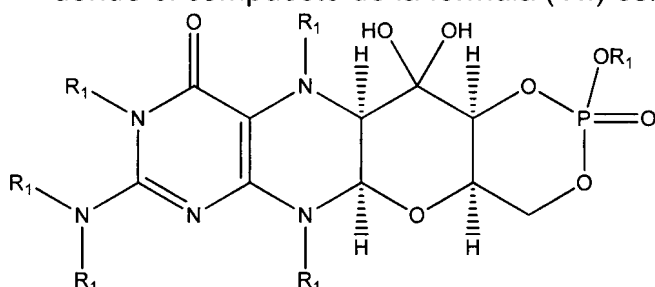
83. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–82, en donde el compuesto de la fórmula (V) es:



- 10 84. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–83, en donde el compuesto formula (VI) es:



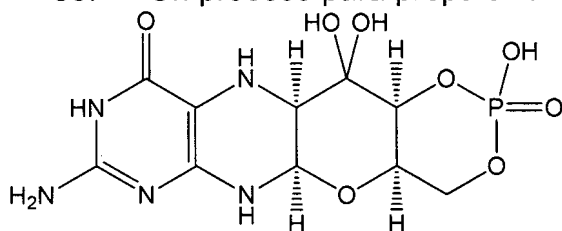
85. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–84, en donde el compuesto de la fórmula (VII) es:



86. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–85, en donde el proceso también comprende la formulación del compuesto de la fórmula (I) como una composición farmacéutica.

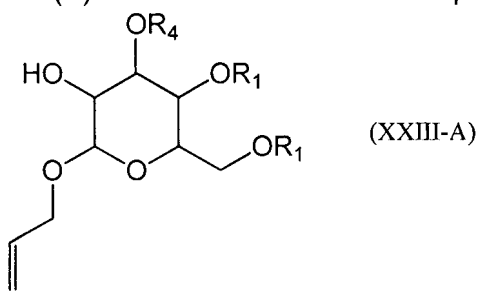
87. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69–86, en donde un grupo saliente está seleccionado del grupo que consiste en: tosilatos, brosilatos, nosilatos, mesilatos, oxonios, triflatos, nonaflatos y tresilatos.

88. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII–A):

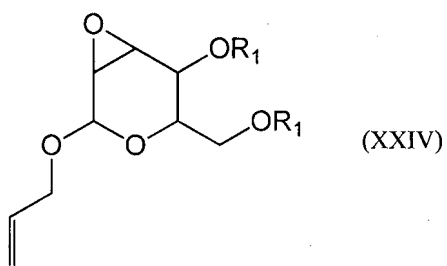


en donde:

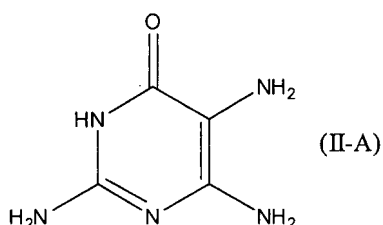
cada R¹ es, de modo independiente, H o un grupo protector y

R⁴ es H o un grupo saliente,

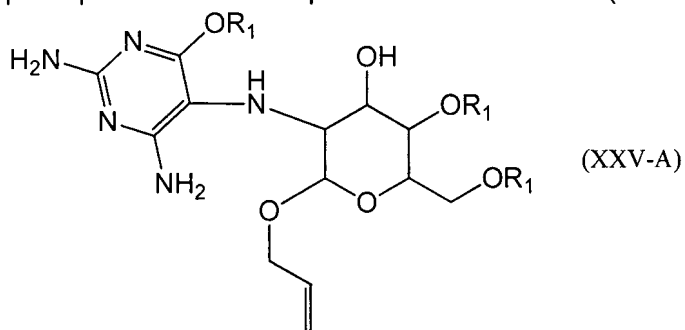
para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):



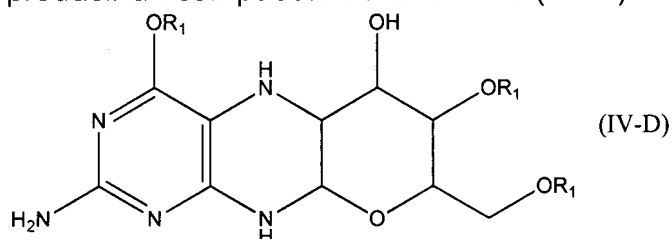
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II-A):



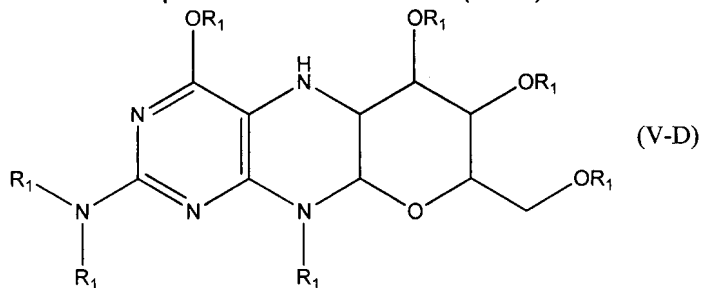
5 para producir un compuesto de la fórmula (XXV-A):



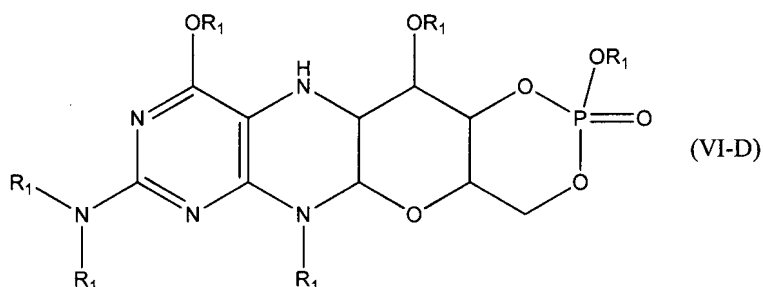
(c) catalizar la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV-A) para producir un compuesto de la fórmula (IV-D):



10 (d) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV-D) para preparar un compuesto de la fórmula (V-D):

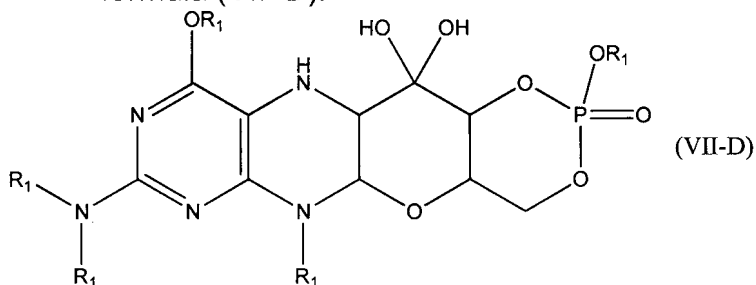


(e) fosforilar el compuesto de la fórmula (V-D) para preparar un compuesto de la fórmula (VI-D):



;

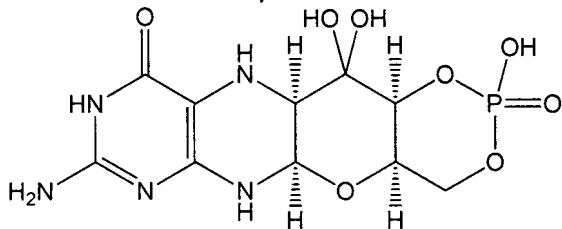
(f) oxidar el compuesto de la fórmula (VI-D) para preparar un compuesto de la fórmula (VII-D):



; y

5 (g) desproteger el compuesto de la fórmula (VII-D) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

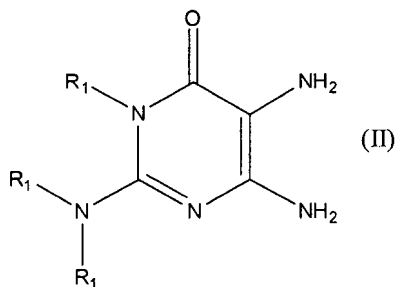
89. Un compuesto de la fórmula (I):



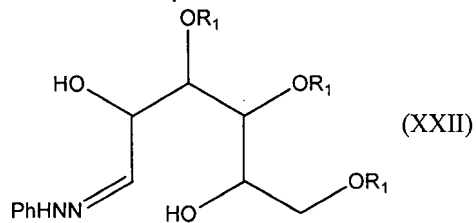
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que

10 comprende:

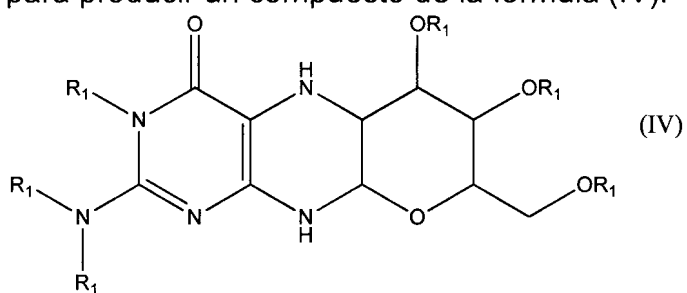
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (XXII):



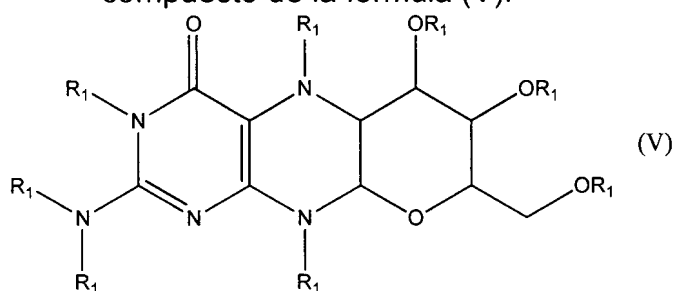
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



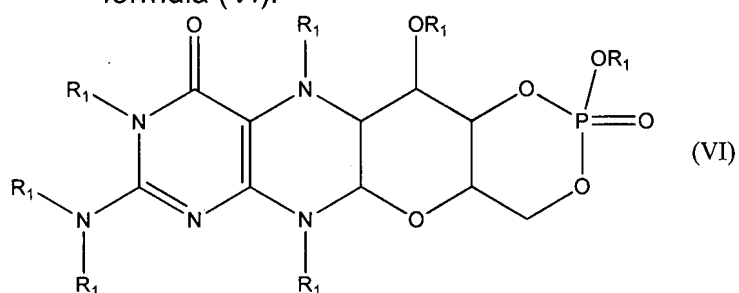
en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

- 5 (b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):

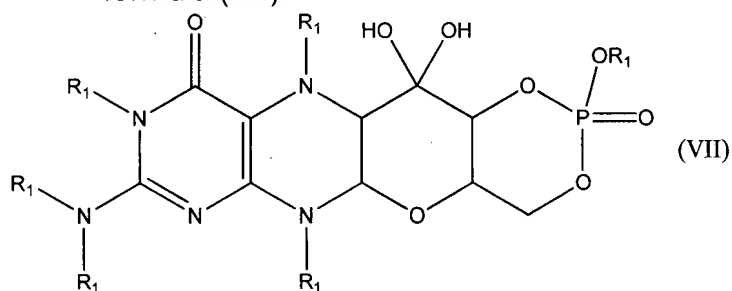


- (c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



10

- (d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):

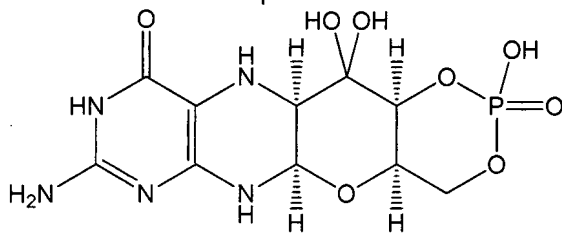


; y

- (e) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

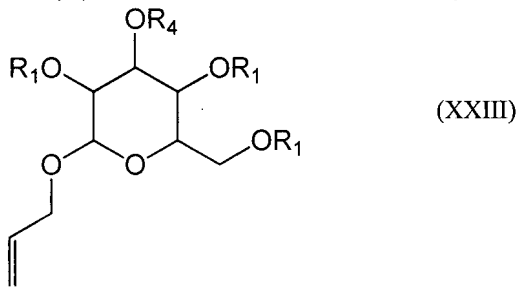
15

90. Un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparado por el proceso que comprende:

5 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):

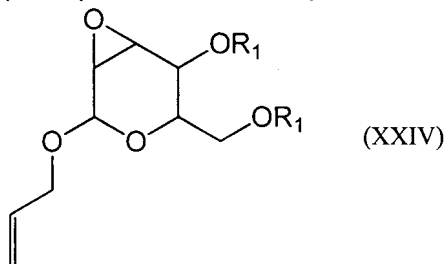


en donde:

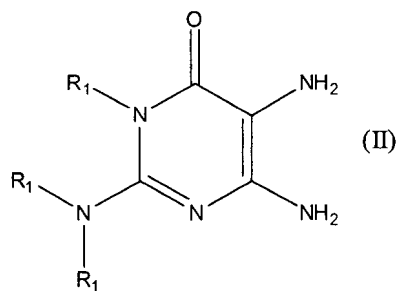
cada R₁ es, de modo independiente, H o un grupo protector and

R₄ es H o un grupo saliente;

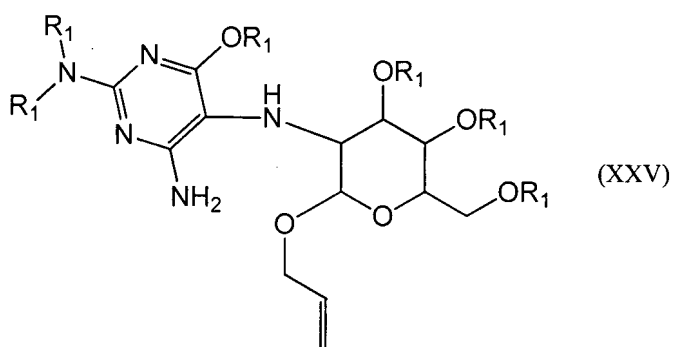
10 para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):



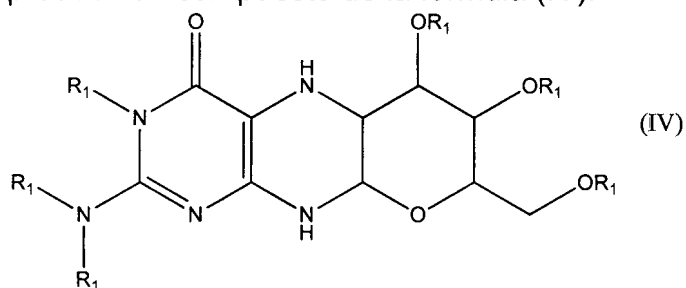
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II):



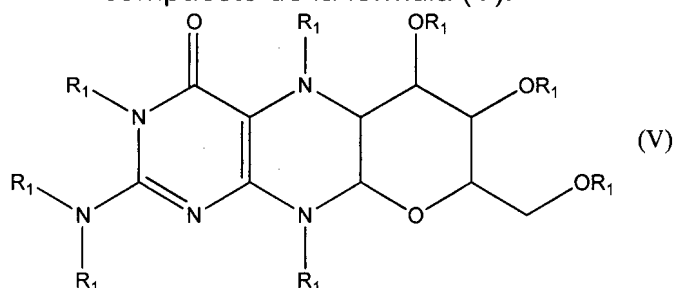
15 para producir un compuesto de la fórmula (XXV):



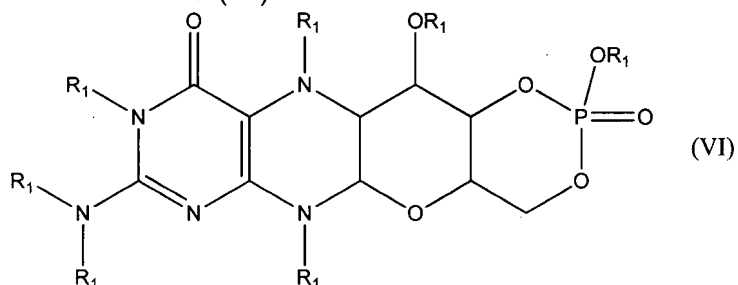
(c) catalizar la formación del anillo con un compuesto de la fórmula (XXV) para producir un compuesto de la fórmula (IV):



5 (d) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):

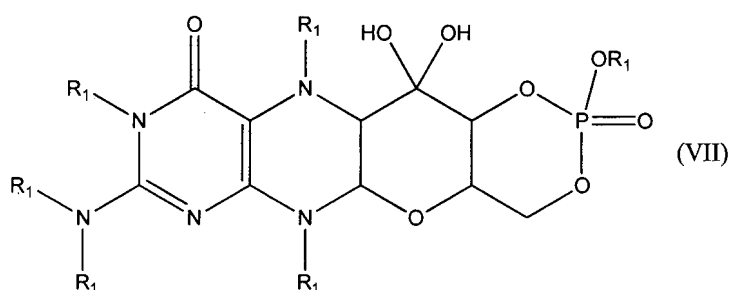


(e) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



10

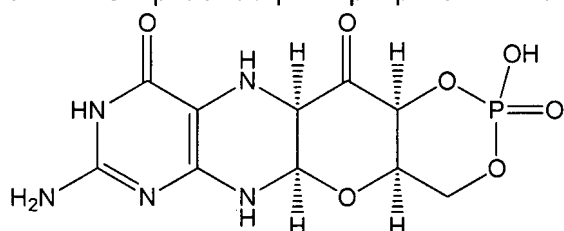
(f) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (VII):



; y

(g) desproteger el compuesto de la fórmula (VII) para preparar el compuesto de la fórmula (I).

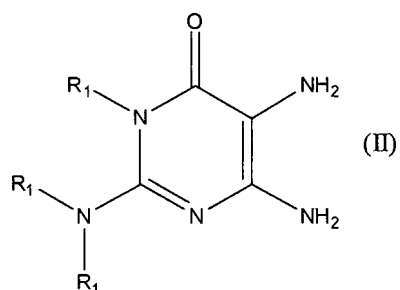
91. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



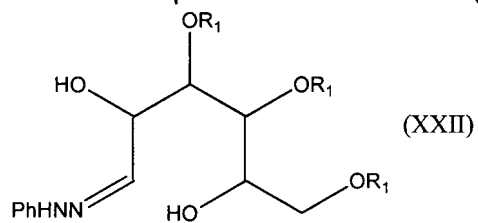
5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

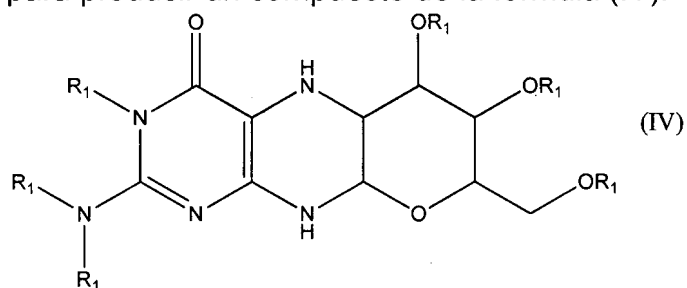


con un compuesto de la fórmula (XXII):



10

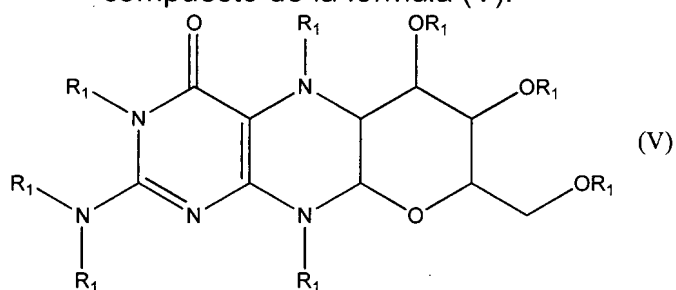
para producir un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector;

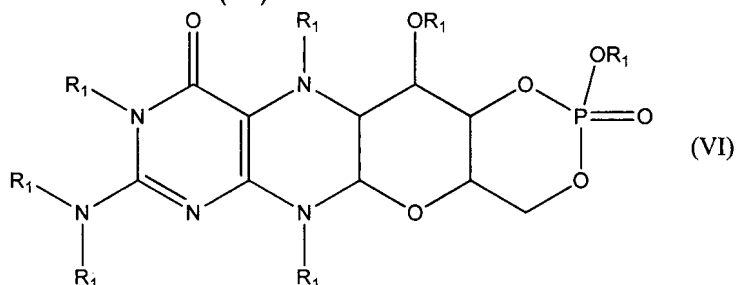
(b) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



;

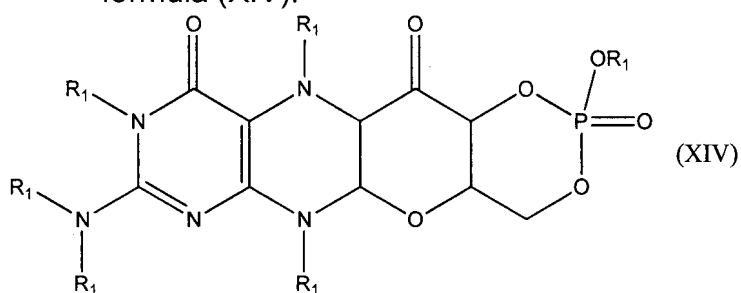
(c) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):

5



;

(d) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):

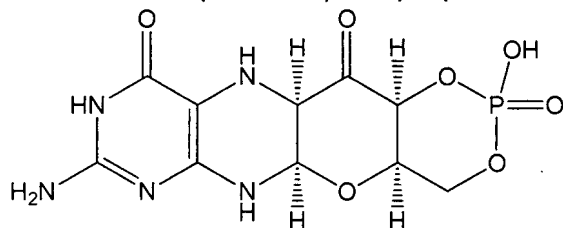


; y

10

(e) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

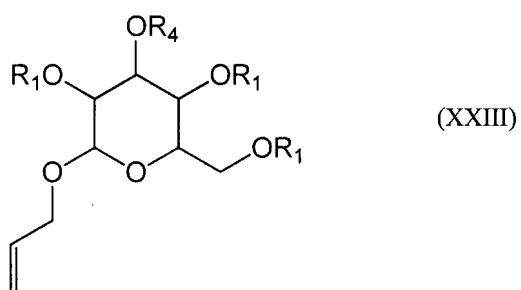
92. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

15

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):

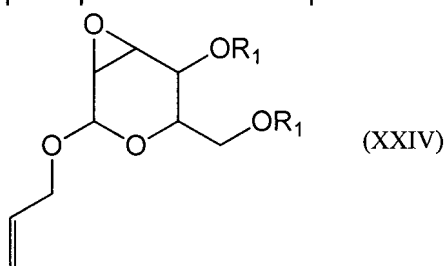


en donde:

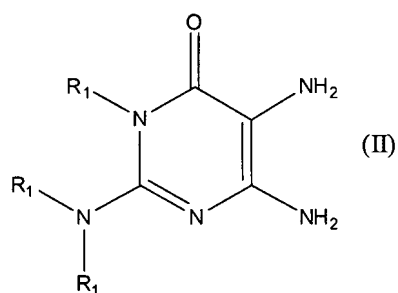
cada R_1 es, de modo independiente, H o un grupo protector y

R_4 es H o un grupo saliente;

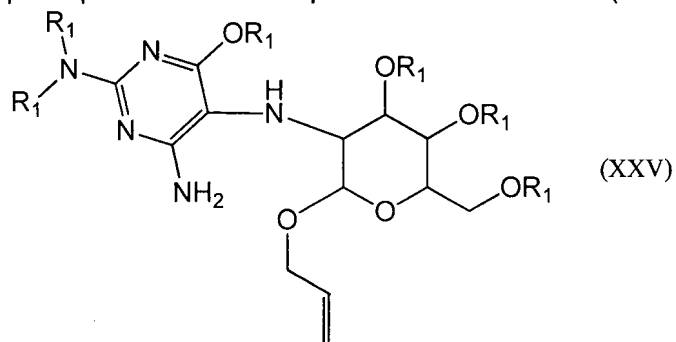
- 5 para producir un compuesto de la fórmula (XXIV):



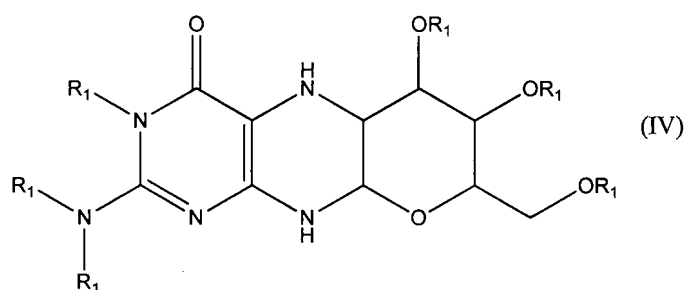
- (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV) con un compuesto de la fórmula (II):



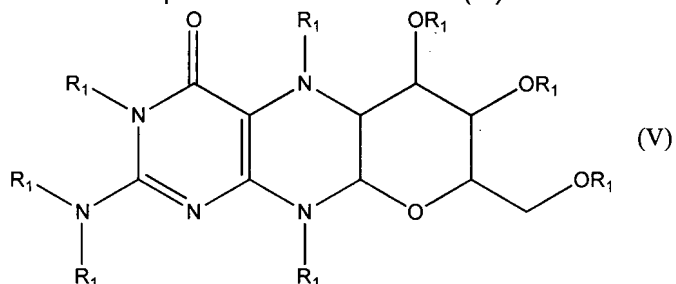
- 10 para producir un compuesto de la fórmula (XXV):



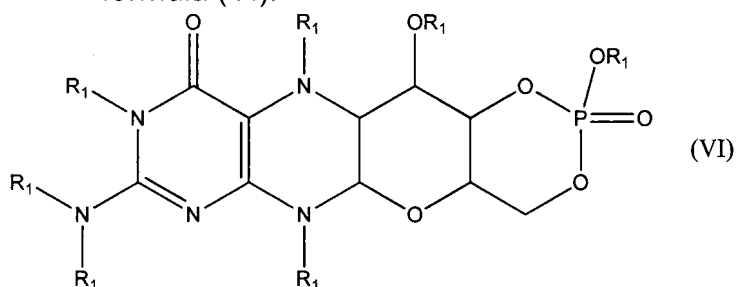
- (c) catalizar la formación de anillo del compuesto de la fórmula (XXV) para producir un compuesto de la fórmula (IV):



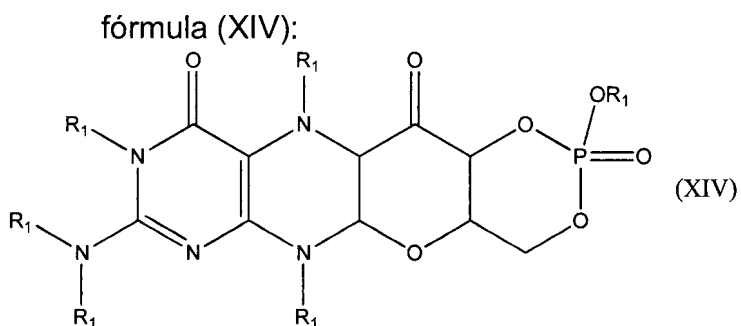
(d) proteger selectivamente el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V):



5 (e) fosforilar el compuesto de la fórmula (V) para preparar un compuesto de la fórmula (VI):



(f) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) para preparar un compuesto de la fórmula (XIV):



10

(g) desproteger el compuesto de la fórmula (XIV) para preparar el compuesto de la fórmula (XIII).

93. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del

proceso de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

94. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 23 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

95. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 24 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

96. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 25 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

97. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 26 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

98. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

99. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 68 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

100. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 69 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

101. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 88 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

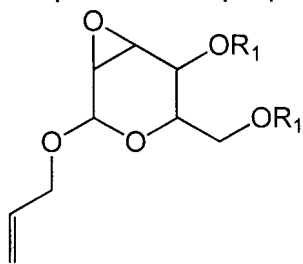
5 102. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 39 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 103. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 40 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 104. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 91 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 105. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 92 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

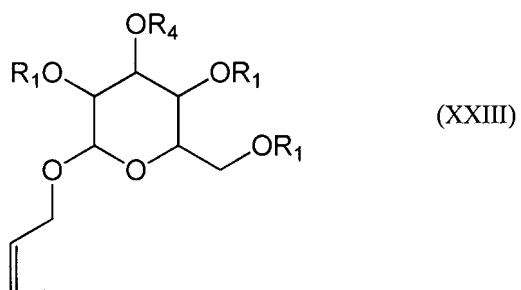
106. Un proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (XXIV):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde:

25 cada R₁ es H o un grupo protector, método que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIII):



en donde:

R^4 es H o un grupo saliente,

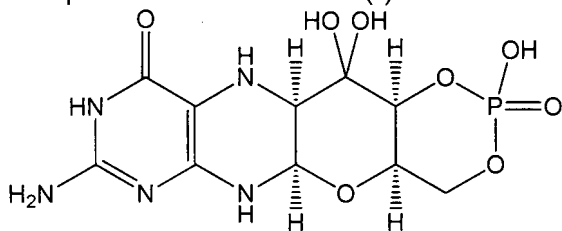
con una base para preparar un compuesto de la fórmula (XXIV).

5

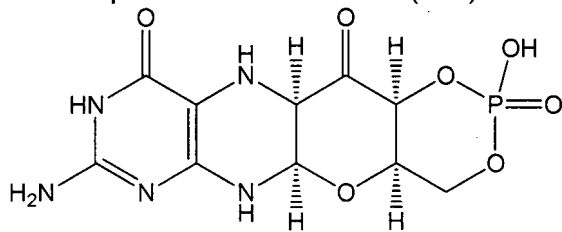
p.de: ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

RESUMEN

En la presente, se proporcionan métodos de síntesis para preparar un compuesto de la fórmula (I):



5 También se proporcionan en la presente métodos de síntesis para preparar un compuesto de la fórmula (XIII):



La descripción también proporciona intermediarios, derivados, profármacos de utilidad y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la fórmula
10 (I) y compuestos de la fórmula (XIII). Estos compuestos son de utilidad para tratar trastornos asociados con deficiencia de cofactor de molibdeno.

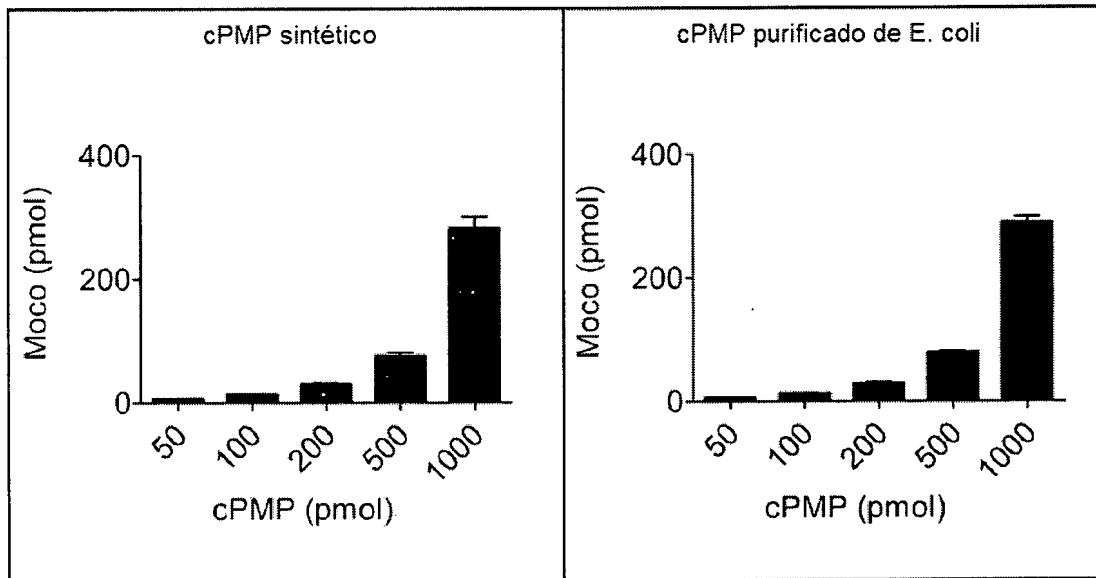


FIG. 1

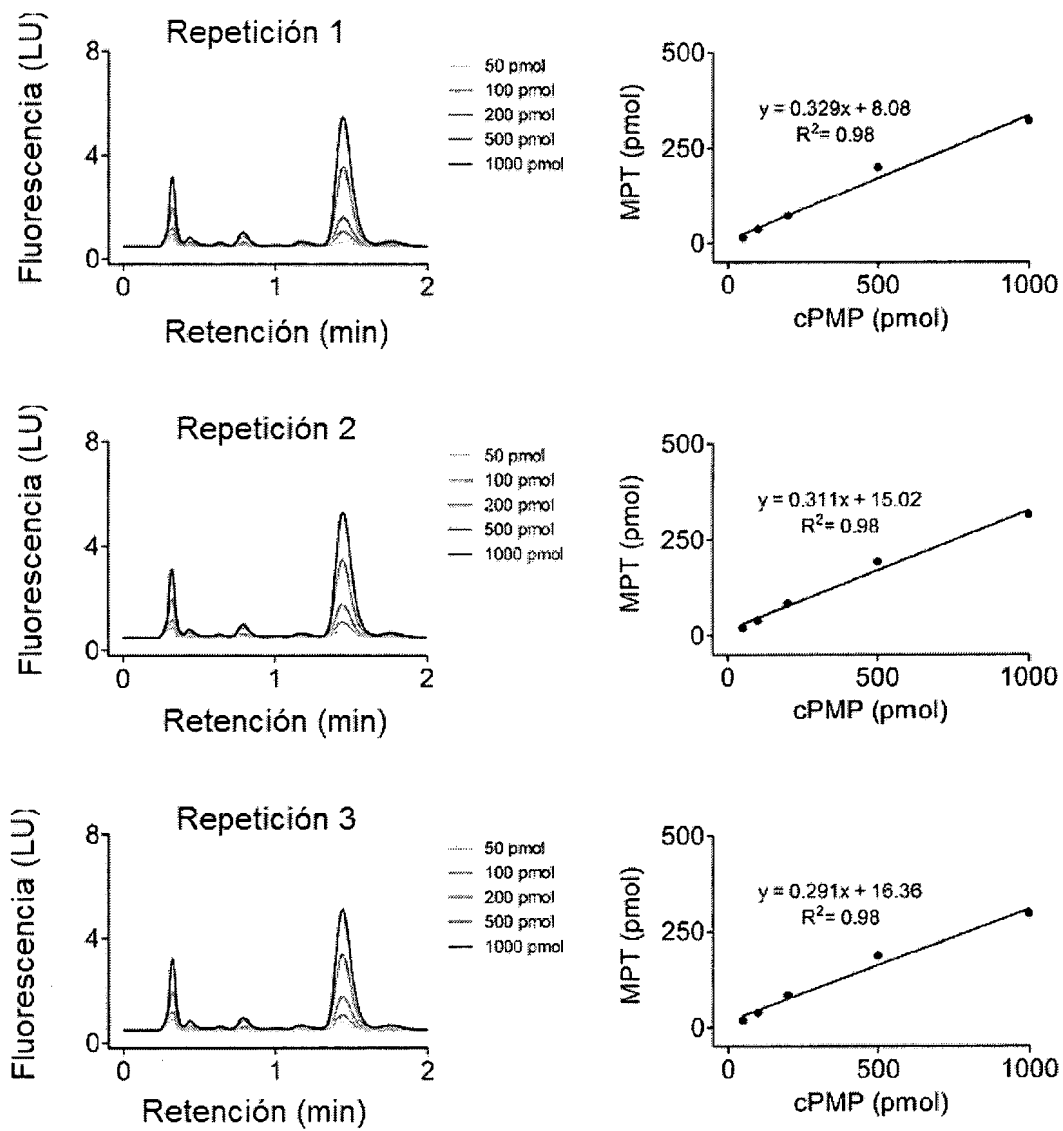


Fig. 2

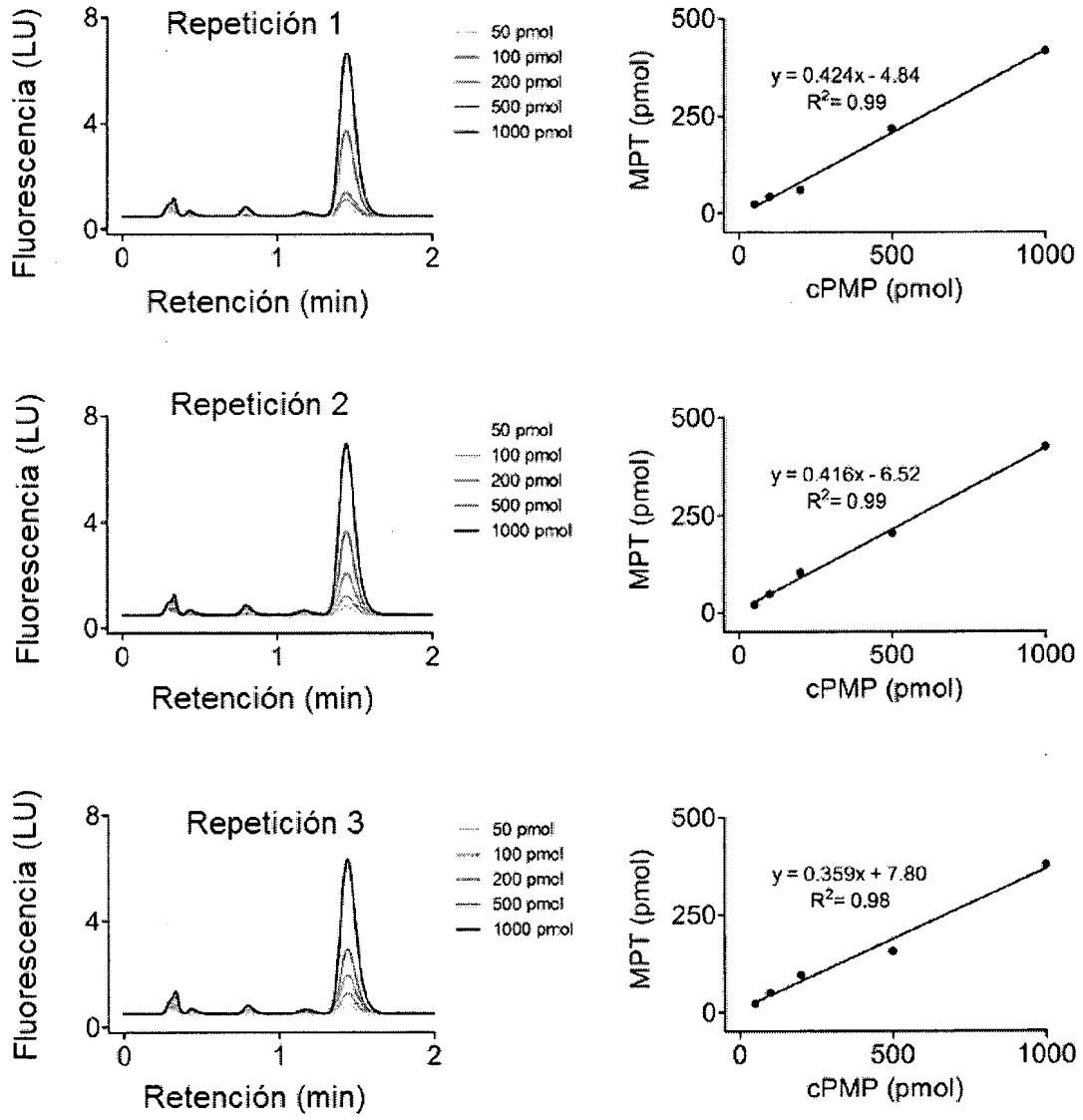


Fig. 3

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO PCT



(10) International Publication Number
WO 2012/112922 A1

(43) International Publication Date
23 August 2012 (23.08.2012)

- (51) International Patent Classification:
A01N 57/00 (2006.01) A61K 31/665 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2012/025689
- (22) International Filing Date:
17 February 2012 (17.02.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
- | | | |
|------------|-------------------------------|----|
| 61/444,399 | 18 February 2011 (18.02.2011) | US |
| 61/444,280 | 18 February 2011 (18.02.2011) | US |
| 61/444,389 | 18 February 2011 (18.02.2011) | US |
| 61/498,801 | 20 June 2011 (20.06.2011) | US |
| 61/498,808 | 20 June 2011 (20.06.2011) | US |
| 61/599,314 | 15 February 2012 (15.02.2012) | US |
- (71) Applicant (for all designated States except US): ALEX-
ION PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 352 Knot-
ter Drive, Cheshire, CT 06410 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LONG, Xiangtian
[CN/CN]; Room 2-2-302, Gezhi Garden, Sun Yat-sen Uni-
versity, Guangzhou Higher Education Mega Center, PanYu
District, Guangzhou, 510006 (CN). DAI, Danmei
[CN/CN]; Room A1905, Building 19, Dongfang 3 Lu,
Tianhe District, Guangzhou, 510630 (CN). BRUNNER,
Andreas [CH/CH]; Metzgergasse 2, CH-3900 Brig (CH).
WATT, Derek Kevin [NZ/NZ]; 150 Hill Road, Belmont,
Lower Hutt, 5010 (NZ). CLINCH, Keith [GB/NZ]; 144B

Seddon Street, Naenae, Lower Hutt, 5011 (NZ). BAARS,
Sylvia Myrna [NZ/NZ]; 28 Coolidge Street, Brooklyn,
Wellington, 6021 (NZ). DIXON, Rachel Anne [GB/NZ];
24 IZard Road, Khandallah, Wellington, 6035 (NZ).
LITTLE, Gillian Mary [GB/GB]; 4 Warder Close, Dun-
mow Essex CM6 3TT (GB). LANDREAU, Cyrille Abel
Sébastien [FR/GB]; 9 Woodland Way, Ongar Essex CM5
9EP (GB). PROISY, Nicolas Georges Rene [FR/GB]; 5
Keats Close, Royston Hertfordshire SG8 5AU (GB).

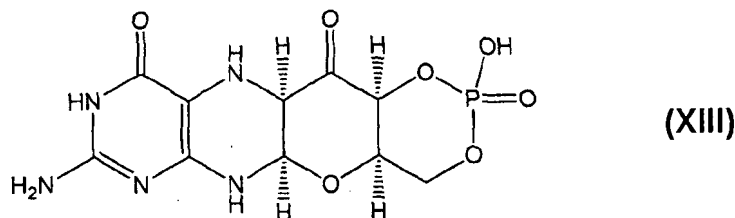
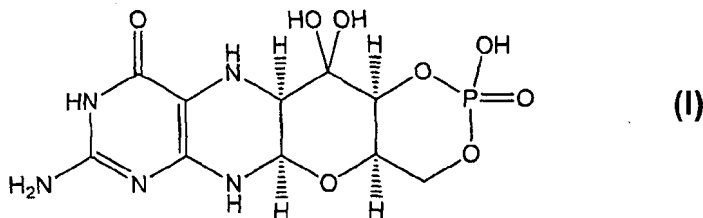
(74) Agents: FOLLETT, Angela D. et al.; Fish & Richardson
P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS FOR SYNTHESIZING MOLYBDOPTERIN PRECURSOR Z DERIVATIVES



(57) Abstract: Provided herein are synthetic methods for preparing a compound of formula (I). Also provided herein are synthetic methods for preparing a compound of formula (XIII). The disclosure also provides useful intermediates, derivatives, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates of the formula (I) and formula (XIII) compounds. These compounds are useful for treating diseases associated with molybdenum cofactor deficiency.

WO 2012/112922 A1

WO 2012/112922 A1



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))

199

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0077579
		Bogotá D.C., Agosto 05 de 2013 - 16:41:03

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	560802480	02/08/2013	77.730.000.00	

*** Conceptos Pagados ***						
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO		
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00		
				\$500.000.00		
			=====			

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199113- -00000-0000
Fecha: 2013-08-22 14:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

200

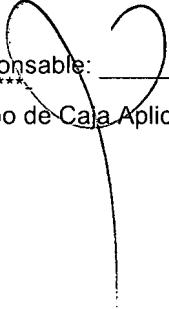
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0082954
		Bogotá D.C., Agosto 21 de 2013 - 09:57:56

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
RECIBO DE CA	999999999	82951	21/08/2013		3.480.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
96	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00
				2.880.000.00
				\$2.880.000.00
=====				

SON: **DOS MILLONES OCHOCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-199113- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 14:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

20X



No. 13-199113- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 14:32:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR n 486/00
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

PATENTE DE INVENCION ☐

IV

☐	Indicación que se solicita ur
☐	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 ☐