

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/665 (2006.01)

C07D 491/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2012 E 12747519 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2675278**

54 Título: **Métodos para sintetizar derivados Z del precursor de molibdopterina**

30 Prioridad:

18.02.2011 US 201161444399 P

18.02.2011 US 201161444280 P

18.02.2011 US 201161444389 P

20.06.2011 US 201161498801 P

20.06.2011 US 201161498808 P

15.02.2012 US 201261599314 P

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

09.05.2016

73 Titular/es:

**ALEXION PHARMA INTERNATIONAL SÀRL
(100.0%)**

**Avenue du Tribunal Fédéral 34
1005 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**LONG, XIANGTIAN;
DAI, DANMEI;
BRUNNER, ANDREAS;
WATT, DEREK KEVIN;
CLINCH, KEITH;
BAARS, SYLVIA MYRNA;
DIXON, RACHEL ANNE;
LITTLE, GILLIAN MARY;
LANDREAU, CYRILLE ABEL SÉBASTIEN y
PROISY, NICOLAS GEORGES RENE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 569 252 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para sintetizar derivados Z del precursor de molibdopterina

5 Campo técnico

Se proporciona en el presente documento métodos sintéticos para preparar el precursor Z derivado de molibdopterina y nuevos intermedios sintéticos útiles para el mismo. También se proporciona en el presente documento intermedios, derivados, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos útiles de precursor Z. Estos compuestos son útiles para, entre otras cosas, tratar enfermedades asociadas a la deficiencia del cofactor de molibdeno.

Antecedentes

15 La deficiencia de cofactor de molibdeno (Moco) es un trastorno genético pleiotrópico. El Moco consiste en molibdeno unido covalentemente a uno o dos ditiolatos unidos a un único resto de pterina tricíclica comúnmente denominada molibdopterina (MPT). El Moco se sintetiza por una ruta biosintética que puede dividirse en cuatro etapas, de acuerdo con los intermedios biosintéticos precursor Z (monofosfato de piranopterina cíclica; PMPc), MTP y MPT andenilado. Las mutaciones en los genes de la Moco biosintetasa dan como resultado la pérdida de producción en las enzimas dependientes de molibdeno sulfito-oxidasa, xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa. Mientras que las actividades de las tres de estas enzimas que contienen cofactor se perjudican por la deficiencia de cofactor, las consecuencias devastadoras de la enfermedad pueden atribuirse a la pérdida de actividad sulfito oxidasa. La deficiencia de Moco humana es un trastorno raro pero grave acompañado por síntomas neurológicos serios que incluyen crecimiento atenuado del cerebro, convulsiones intratables, cristalinosis oculares dislocadas y retraso mental. Hasta recientemente, no había disponible una terapia eficaz y los pacientes afligidos que padecían la deficiencia de moco morían en la infancia temprana.

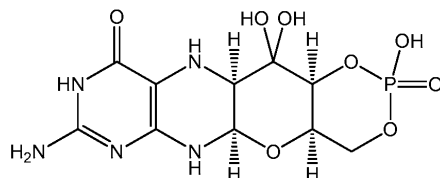
Se ha encontrado que la administración del precursor Z derivado de molibdopterina, un intermedio relativamente estable en la ruta biosintética de Moco, es un medio eficaz de terapia para la deficiencia humana de Moco y las enfermedades asociadas relacionadas con la síntesis alterada de Moco (véase Patente de Estados Unidos n.º 7.504.095). Como con la mayoría de terapias de reemplazamiento para las enfermedades, sin embargo, el tratamiento está limitado por la disponibilidad del agente activo terapéutico.

Sumario

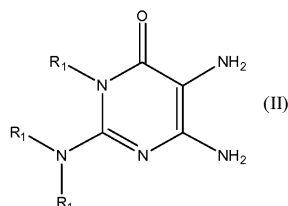
35 La presente invención se define por las reivindicaciones independientes 1, 11, 12, 13, 14 y 15. Las reivindicaciones dependientes representan otras realizaciones de la invención.

El precursor Z (un compuesto de fórmula (I) y (XIII)) se ha preparado previamente usando procesos de fermentación. Estos procesos, sin embargo, tienen problemas de estabilidad, bajos rendimientos y son de coste prohibitivo para la producción a gran escala. Los siguientes procesos sintéticos se proponen como una alternativa a estos procesos de fermentación.

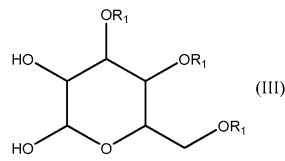
Se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



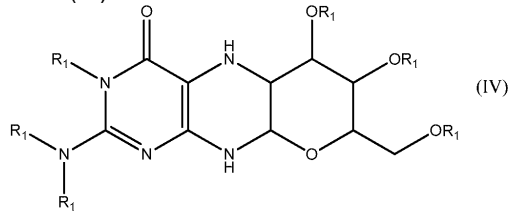
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



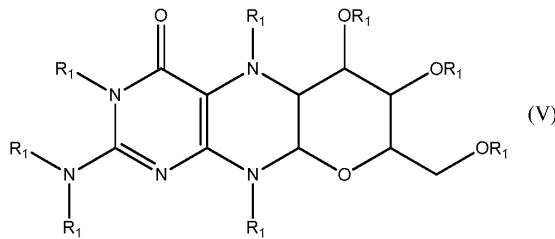
50 en el que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector, con un compuesto de fórmula (III):



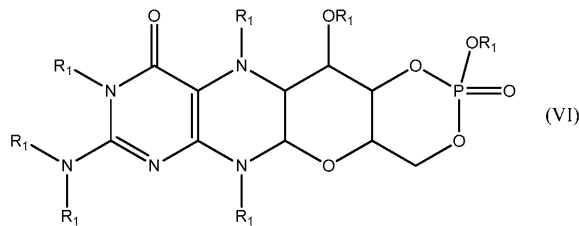
para producir un compuesto de fórmula (IV):



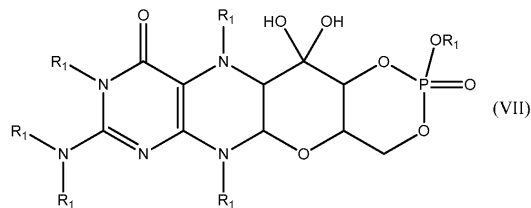
5 proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V):



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



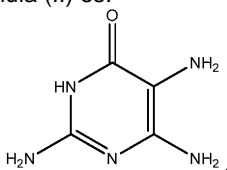
10 oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII):



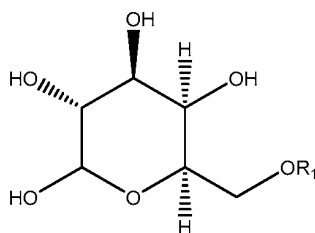
15 y desproteger el compuesto de fórmula (VII) para preparar el compuesto de fórmula (I).

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de HCl. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de HBr.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) es:



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) es una galactosa, una manosa, una glucosa o una gulosa protegidas o desprotegidas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) puede ser:



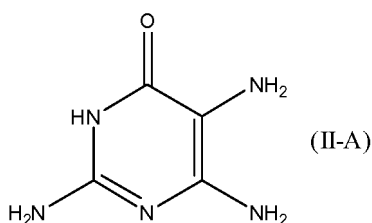
En algunas realizaciones, dos grupos R_1 adyacentes se juntan para formar un resto isopropilidina acetal o bencilidina acetal.

- 5 En algunas realizaciones, la reacción entre los compuestos de fórmula (II) y (III) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) en presencia de una hidrazina. Por ejemplo, la hidrazina puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilhidrazinas y alquilhidrazinas. En algunas realizaciones, la hidrazina es fenilhidrazina.
- 10 En algunas realizaciones, la etapa de fosforilación comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente de fosforilación P(V). Por ejemplo, un agente de fosforilación P(V) puede seleccionarse 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 realizaciones, el agente de fosforilación P(V) es POCl_2 . En algunas realizaciones, la etapa de fosforilación comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente fosfitilante P(III). Por ejemplo, el agente fosfitilante P(III) puede seleccionarse del grupo que consiste en: $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2\text{Cl}$; $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})(\text{NPr}_{2-i})\text{Cl}$; y cianoetil-O-P[N(i-Pr) $_2$] $_2$. En algunas realizaciones, la etapa de fosforilación comprende adicionalmente oxidar el fosfito resultante para preparar el fosfato del compuesto (VI).
- 15

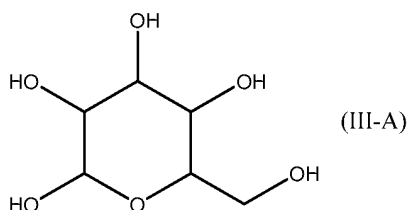
20 En algunas realizaciones, la etapa de oxidación comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en: RuO_4 ; Dess-Martin; DMSO/anhídrido tríflico; y PCD.

En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de fórmula (VII) se realiza en condiciones anaerobias.

25 También se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-A):

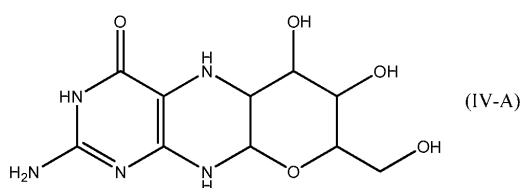


con un compuesto de fórmula (III-A):

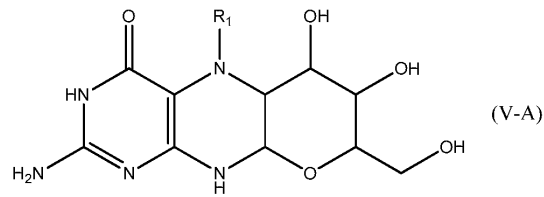


30

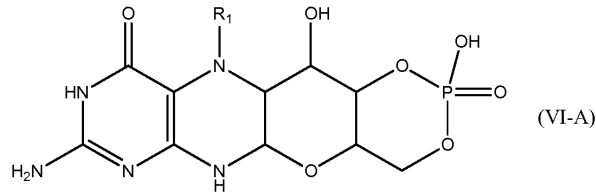
en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de fórmula (IV-A):



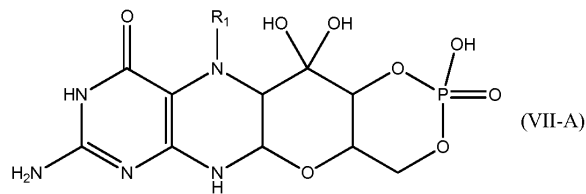
35 proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de fórmula (V-A):



en la que R₁ es un grupo protector, fosforilar el compuesto de fórmula (V-A) para preparar un compuesto de fórmula (VI-A):

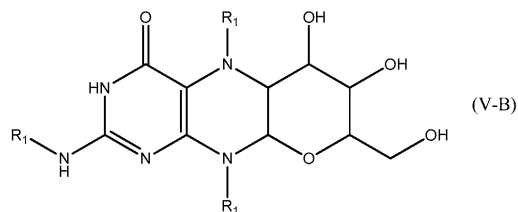


5 oxidar el compuesto de fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de fórmula (VII-A):

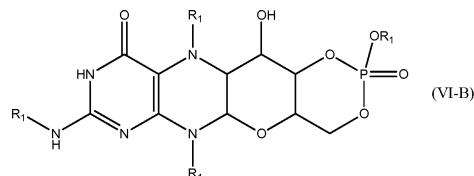


10 y desproteger el compuesto de fórmula (VII-A) para preparar el compuesto de fórmula (I).

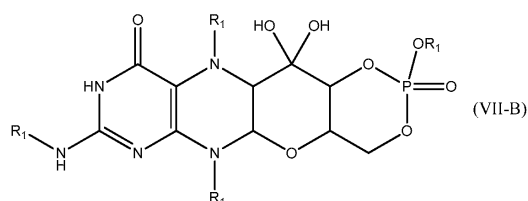
Adicionalmente se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-A) con un compuesto de fórmula (III-A) en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de fórmula (IV-A); proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de fórmula (V-B):



en la que cada R₁ es independientemente un grupo protector; fosforilar el compuesto de fórmula (V-B) para preparar un compuesto de fórmula (VI-B):



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



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

5 La presente descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII); y desproteger el compuesto de fórmula (VII) para preparar el compuesto de fórmula (I).

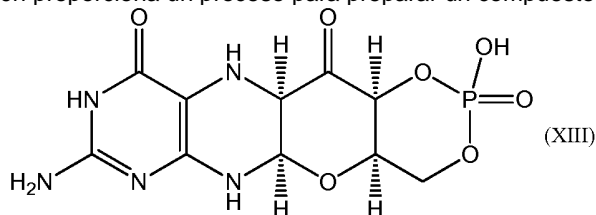
10 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse fosforilando el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI); oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII); y desproteger el compuesto de fórmula (VII) para preparar el compuesto de fórmula (I).

15 También se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V); fosforilar el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI); oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII); y desproteger el compuesto de fórmula (VII) para preparar el compuesto de fórmula (I).

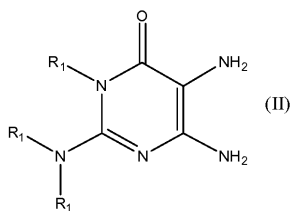
20 En algunas realizaciones, el proceso descrito anteriormente comprende adicionalmente formular el compuesto de fórmula (I) como una composición farmacéutica.

25 Se proporciona adicionalmente en el presente documento un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparado por cualquiera de los procesos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparado por cualquiera de los procesos descritos anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

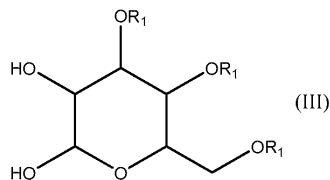
La presente descripción también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XIII):



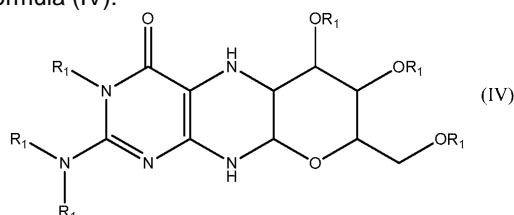
30 o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



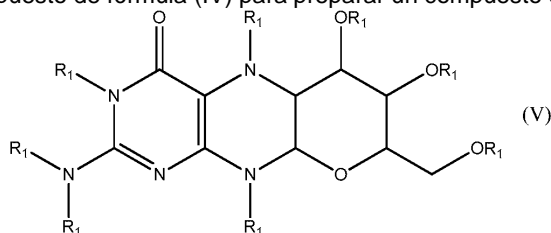
35 en el que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector, con un compuesto de fórmula (III):



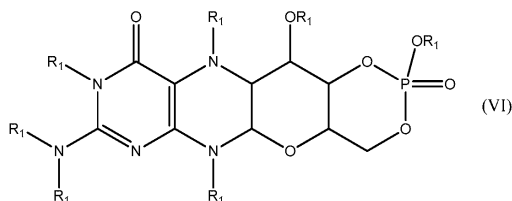
para producir un compuesto de fórmula (IV):



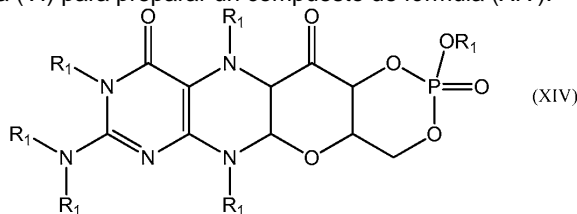
proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V):



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



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



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

10 Se proporciona adicionalmente en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XIII) o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V); fosforilar el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI); oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIV); y desproteger el compuesto de fórmula (XIV) para preparar el compuesto de fórmula (XIII).

20 La presente divulgación también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIV); y desproteger el compuesto de fórmula (XIV) para preparar el compuesto de fórmula (XIII).

25 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (XIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara fosforilando el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI); oxidando el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIV); y desprotegiendo el compuesto de fórmula (XIV) para preparar el compuesto de fórmula (XIII).

30 También se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XIII) o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V); fosforilar el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI); oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIV); y desproteger el compuesto de fórmula (XIV) para preparar el compuesto de fórmula (XIII).

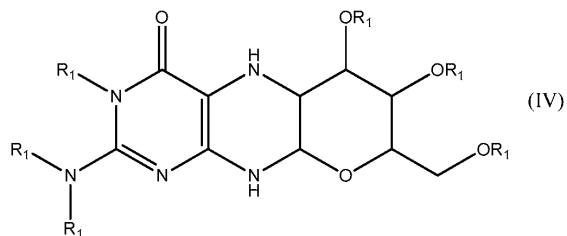
35 La presente divulgación también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XXII) para producir un compuesto de fórmula (IV); proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V); fosforilar el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI); oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIV); y desproteger el compuesto de fórmula (XIV) para preparar el compuesto de fórmula (XIII).

40 En algunas realizaciones, los procesos descritos anteriormente comprenden adicionalmente formular el compuesto de fórmula (XIII) como una composición farmacéutica.

Se proporciona adicionalmente en el presente documento un compuesto de fórmula (XIII) preparado por cualquiera de los procesos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se proporciona comprendiendo un compuesto de fórmula (XIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparados por cualquiera de los procesos descritos anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

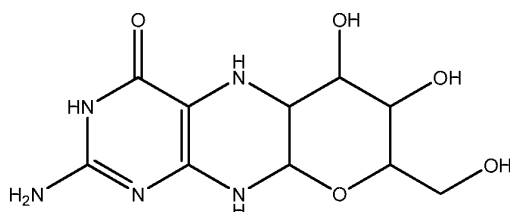
5

La presente descripción también proporciona un compuesto de fórmula (IV):



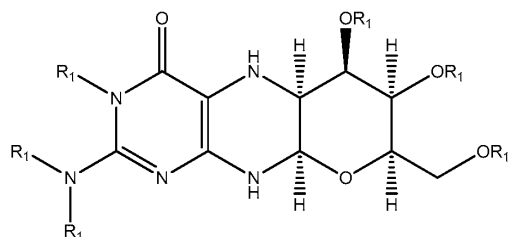
10

o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) puede ser:

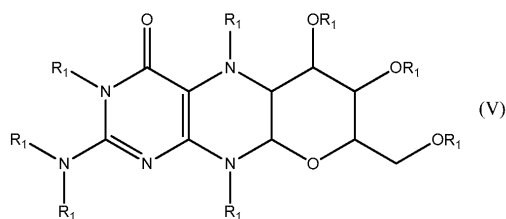


15

o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IV) es:

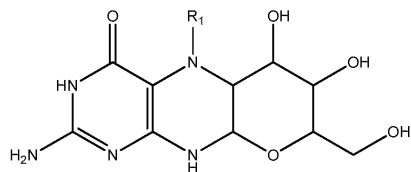


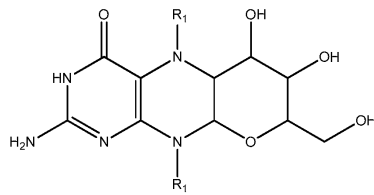
También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (V):



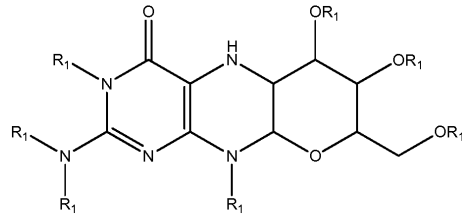
20

o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) puede seleccionarse del grupo que consiste en:

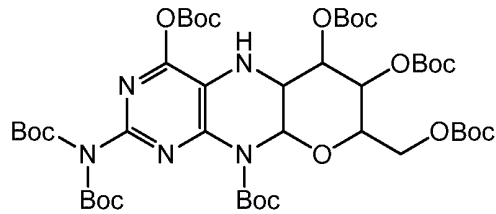




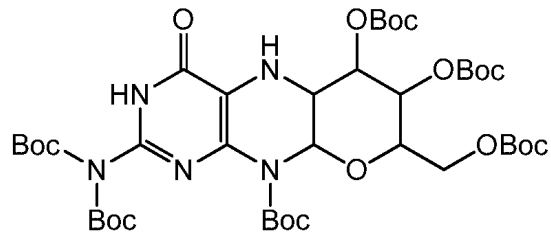
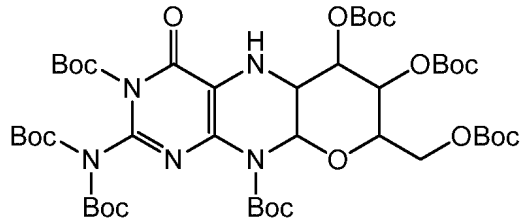
y



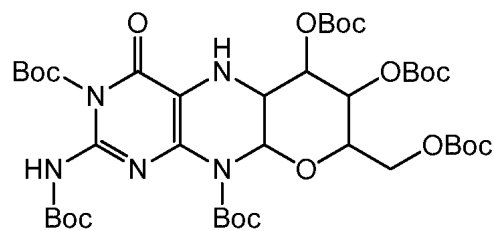
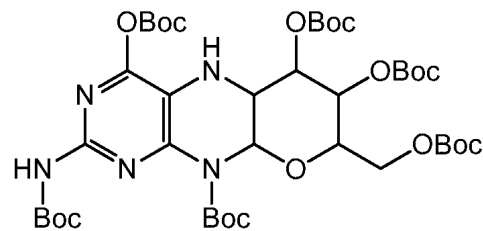
- 5 o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (V) se selecciona del grupo que consiste en:

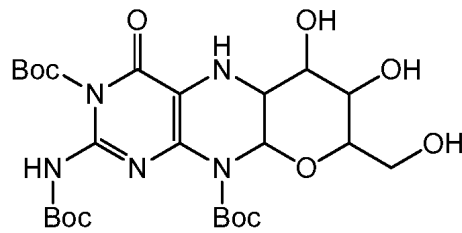
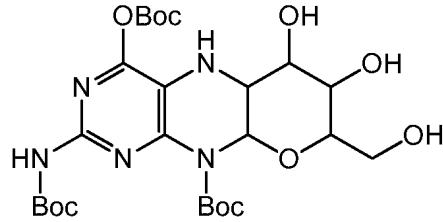
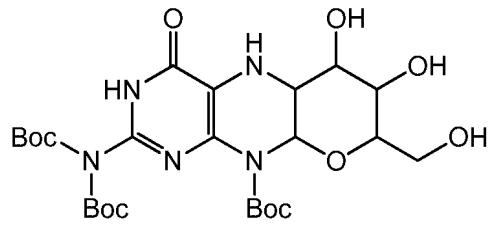


10



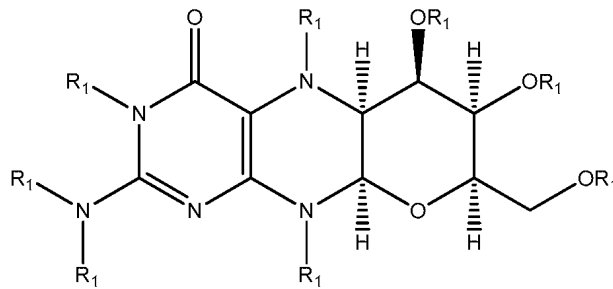
15



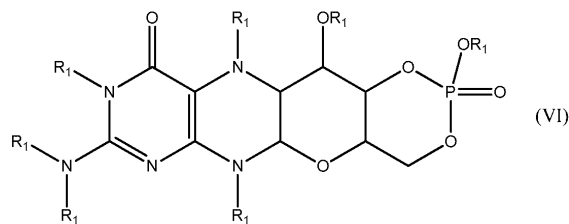


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (V) es:

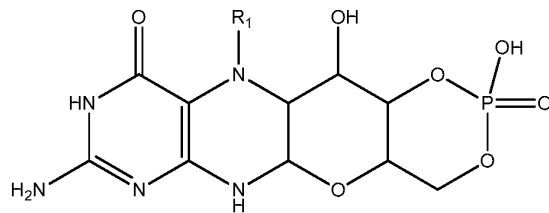


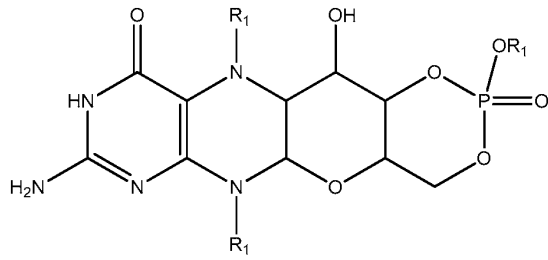
10 También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (VI):



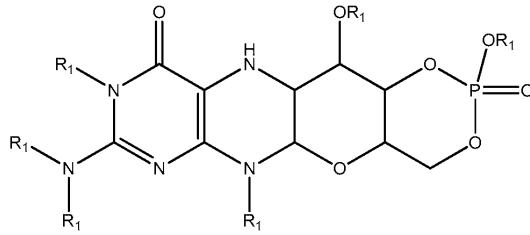
o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI) puede seleccionarse del grupo que consiste en:

15



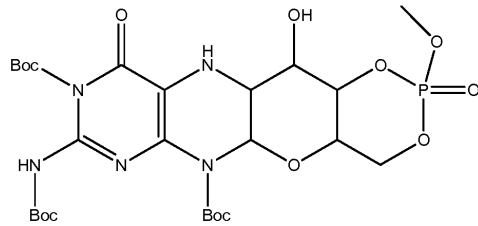


y

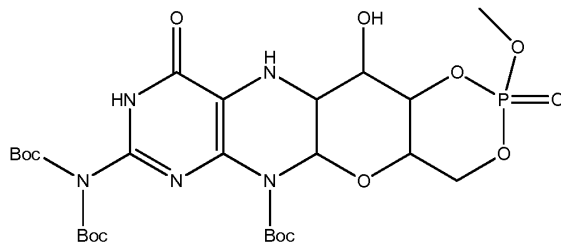
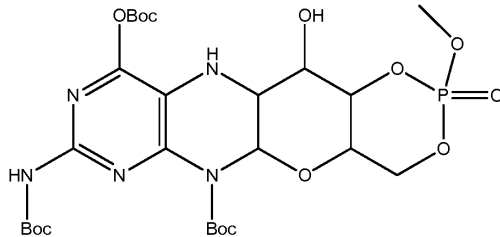


5

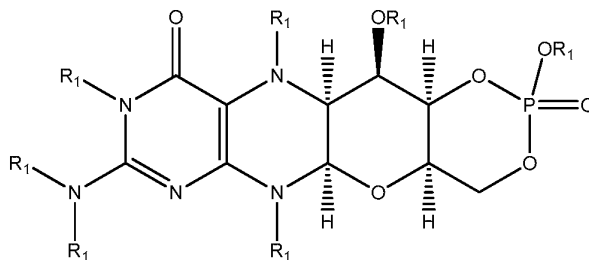
o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI) se selecciona del grupo que consiste en:



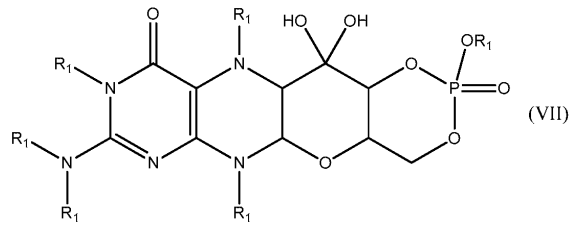
10



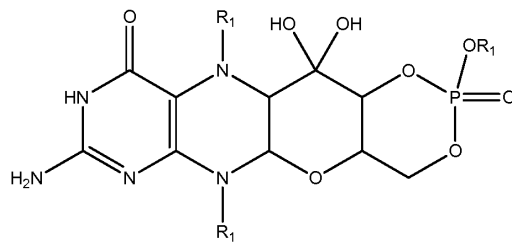
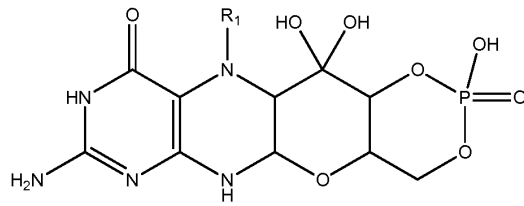
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) es:



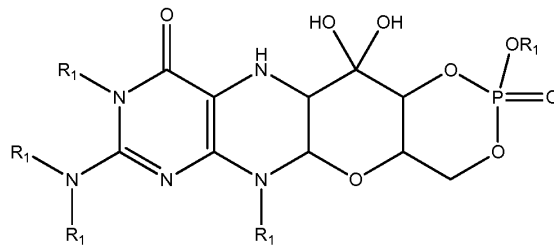
Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (VIII):



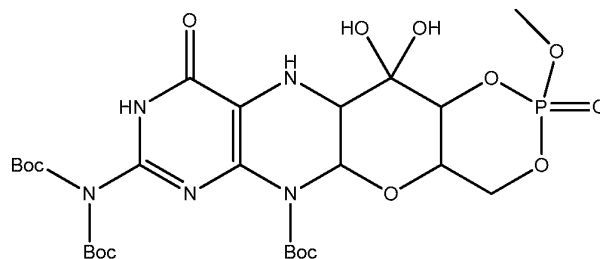
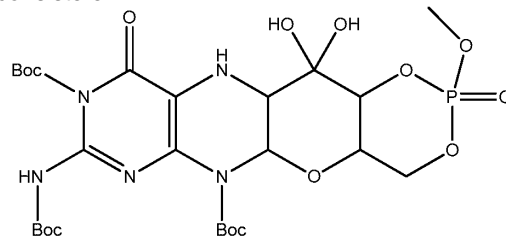
- 5 o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) se selecciona del grupo que consiste en:

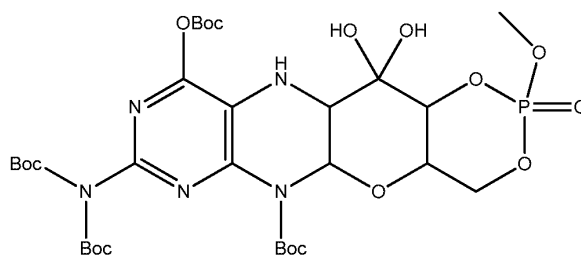


- 10 y

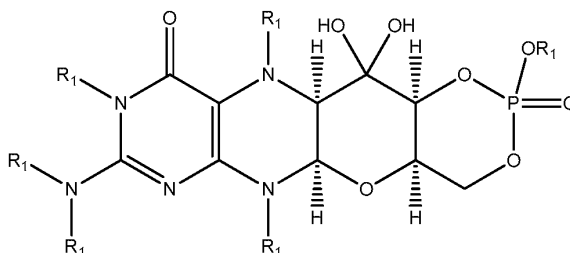


- 15 o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VII) se selecciona del grupo que consiste en:





o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) es:



5

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra gráficos de barras que ilustran la síntesis *in vitro* de Moco usando tanto el precursor Z (PMPc) sintético como el precursor Z (PMPc) preparado y purificado a partir de un proceso de fermentación.

La Figura 2 proporciona los datos de tres repeticiones de la síntesis *in vitro* de MPT a partir del precursor Z (PMPc) sintético.

La Figura 3 proporciona los datos de tres repeticiones de la síntesis *in vitro* de MPT a partir del precursor Z (PMPc) preparado y purificado a partir de un proceso de fermentación usando *E. coli*.

15

Descripción detallada

Se aprecia que ciertas características de la descripción, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una realización única. De forma inversa, diversas características de la descripción que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

Salvo que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la materia al que pertenece la presente descripción. En el caso en el que hay una diversidad de definiciones para los términos citados en el presente documento, aquellos en esta sección prevalecen salvo que se indique de otra manera.

Para las frases "por ejemplo" y "tal como" y las equivalencias gramaticales de las mismas, la frase "y sin limitación" se entiende seguir salvo que se indique explícitamente de otra manera. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se entiende que cuenta las variaciones debidas al error experimental. Todas las mediciones indicadas en el presente documento se entienden para modificarse por el término "aproximadamente", aunque se use o no el término explícitamente, salvo que se especifique explícitamente de otra manera. Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto claramente lo indique de otra manera.

35

El término "sal" incluye cualquier forma iónica de un compuesto y una o más 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 ejemplares incluyen, pero no se limitan a: cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, peryodato, yodato, yodito, hipoyodito, carbonato, bicarbonato, isonicotinato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, *p*-trifluorometilbencenosulfonato, hidróxido, aluminatos y boratos. Los cationes ejemplares incluyen, pero no se limitan a: cationes metálicos alcalinos monovalentes, tales como litio, sodio, potasio y cesio y metales alcalinotérreos alcalinos divalentes, tales como berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario. También se incluyen los cationes metálicos de transición, tales como oro, plata, cobre y cinc, así como cationes no metálicos, tales como sales de amonio.

40

45

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, tras la administración a un sujeto, se somete a una conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir, por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento y/o una sal y/o un solvato de los mismos. El término "profármacos" puede incluir ésteres y carbonatos formados, por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilos de los compuestos descritos en el presente documento con agentes acilantes alquilo, alcoxi o aril sustituidos empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar, por ejemplo, los acetatos, pivalatos, metilcarbonatos y benzoatos correspondientes. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos hidrolizándose en el cuerpo para producir los compuestos proporcionados en el presente documento. Tales profármacos pueden administrarse oralmente ya que la hidrólisis en muchos casos se da bajo la influencia de las enzimas digestivas. También puede usarse la administración parenteral, por ejemplo, en situaciones donde la hidrólisis se da en la sangre.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua. Los procedimientos típicos para producir e identificar hidratos y solvatos se describen en las páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999.

Como se usa en el presente documento, las estructuras químicas que contienen uno o más estereocentros representados con enlaces discontinuos y en negrita (es decir, $\begin{array}{c} \vdots \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \vdots \end{array}$) se entiende que indican la estereoquímica absoluta del estereocentro o estereocentros presentes en la estructura química. Como se entiende en el presente documento, los enlaces simbolizados por una línea simple no indican una estereo-preferencia. Salvo que de otra manera se indique lo contrario, las estructuras químicas, que incluyen uno o más estereocentros, ilustradas en el presente documento sin indicar la estereoquímica absoluta o relativa abarcan todas las formas estereoisoméricas posibles del compuesto (por ejemplo, diastereómeros, enantiómeros) y mezclas de los mismos. Las estructuras con una única línea en negrita o discontinua y al menos una línea simple adicional, abarca una única serie enantiomérica de todos los diastereómeros posibles.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de los métodos numerosos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye la recristalización fraccional usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma sales. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido dietiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricas puras de metilbencilamina (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 llevarse a cabo por la elución en una columna envasada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Las composiciones disolventes de elución pueden determinarse por un experto en la materia.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden incluir también todos los isótopos de átomos que se dan en los intermedios o en los compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo los isótopos de hidrógeno incluyen hidrógeno, tritio y deuterio.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento se entiende que incluye todos los estereoisómeros, los isómeros geométricos, los tautómeros y los isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos en el presente documento identificados por el nombre o la estructura como una forma tautomérica particular se entiende que incluyen otras formas tautoméricas salvo que se especifique de otra manera.

Todos los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos).

En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento o las sales del mismo, se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto se separa al menos parcial o sustancialmente del medio en el que se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en el presente documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 99 % en peso de los compuestos proporcionados en el presente documento, o una sal de los mismos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente" como se usan en el presente documento, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

También se proporcionan en el presente documento sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto ácido o básico existentes en su forma salina. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en algunas realizaciones, puede usarse un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977). Los métodos convencionales para preparar formas salinas se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2002.

Síntesis

Los compuestos proporcionados en el presente documento, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), con los intermedios o con los productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden seleccionarse por el experto en la materia.

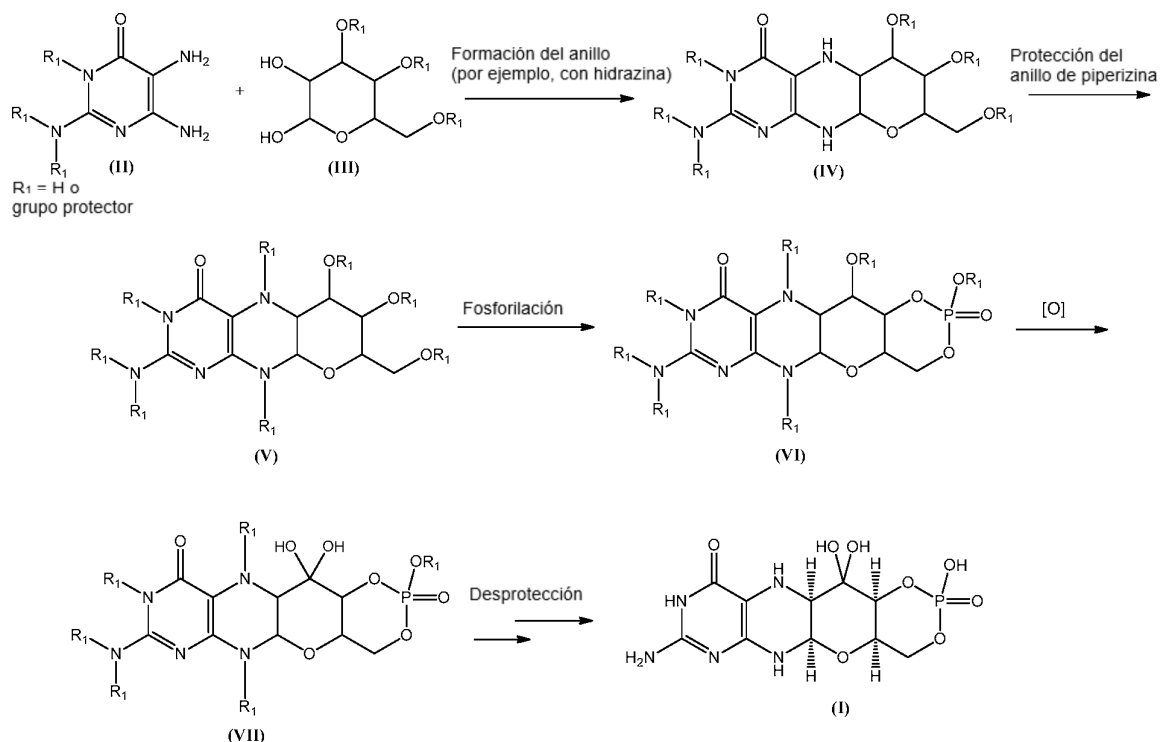
La preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento puede implicar la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Protecting Group Chemistry, 1a Ed., Oxford University Press, 2000; March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5a Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001; y Petursson, S. et al., "Protecting Group in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 74(11), 1297 (1997).

Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por espectroscopía de masas por cromatografía líquida (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los compuestos pueden purificarse por los expertos en la materia por una diversidad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom, et al., J. Comb. Chem. 6(6), 874 (2004) y cromatografía en sílice en fase normal.

El compuesto de fórmula (I) y otros compuestos e intermedios útiles, pueden formarse como se muestra en el Esquema 1. Por ejemplo, un compuesto de diaminopirimidinona de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un azúcar hexosa protegido o desprotegido de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo del anillo de piperizina de la fórmula (IV) pueden protegerse selectivamente usando condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). La fosforilación del compuesto de fórmula (V) puede proporcionar un intermedio fosfato de fórmula (VI). El fosfato de fórmula (VI) puede convertirse en un diol de fórmula

(VII) en condiciones de oxidación apropiadas. Finalmente, el compuesto de fórmula (VII) puede desprotegerse para dar el compuesto de fórmula (I).

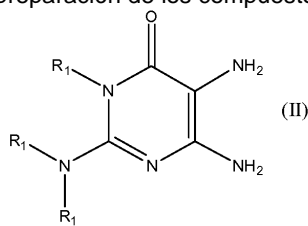
Esquema 1



5

Compuestos de fórmula (II):

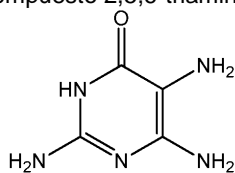
En algunas realizaciones, se contempla la preparación de los compuestos de fórmula (II):



10

en los que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

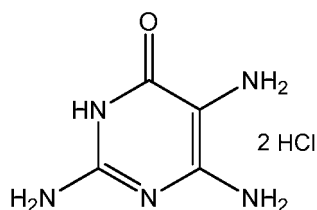
La fórmula (II) puede incluir, por ejemplo, el compuesto 2,5,6-triaminopirimidin-4(3H)-ona:



15

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

y sales y derivados del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de una sal de clorhidrato:



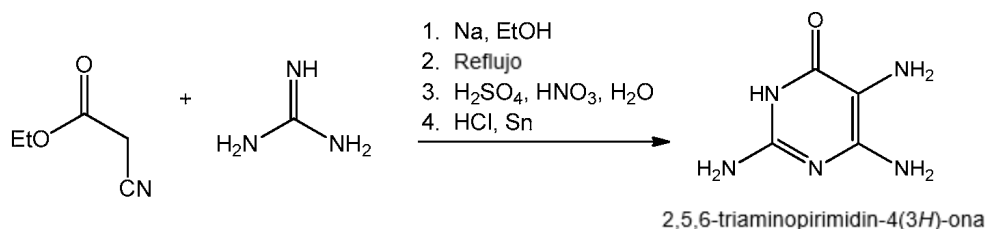
Como se indica, ciertos grupos funcionales de la estructura de la fórmula (II) (por ejemplo, el grupo amino, la posición 2 del anillo de pirimidina y el átomo del anillo de nitrógeno en la posición 3) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo protector amino adecuado, incluyendo, pero no limitado a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenzotriazolo[9,9-a]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(*N,N*-diclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

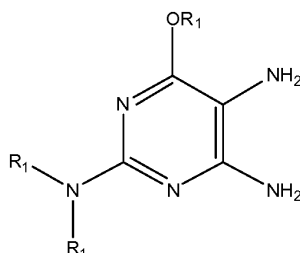
El grupo protector amida puede incluir, por ejemplo, acetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida y (*N*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse usando métodos conocidos, tales como aquellos descritos por Sharma et al., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 43B, 385 (2004). Por ejemplo, la 2,5,6-triaminopirimidin-4(3*H*)-ona se prepara como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



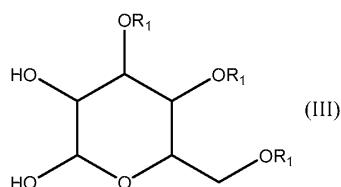
Los compuestos de fórmula (II) también pueden incluir la estructura tautomérica:



o una sal de la misma.

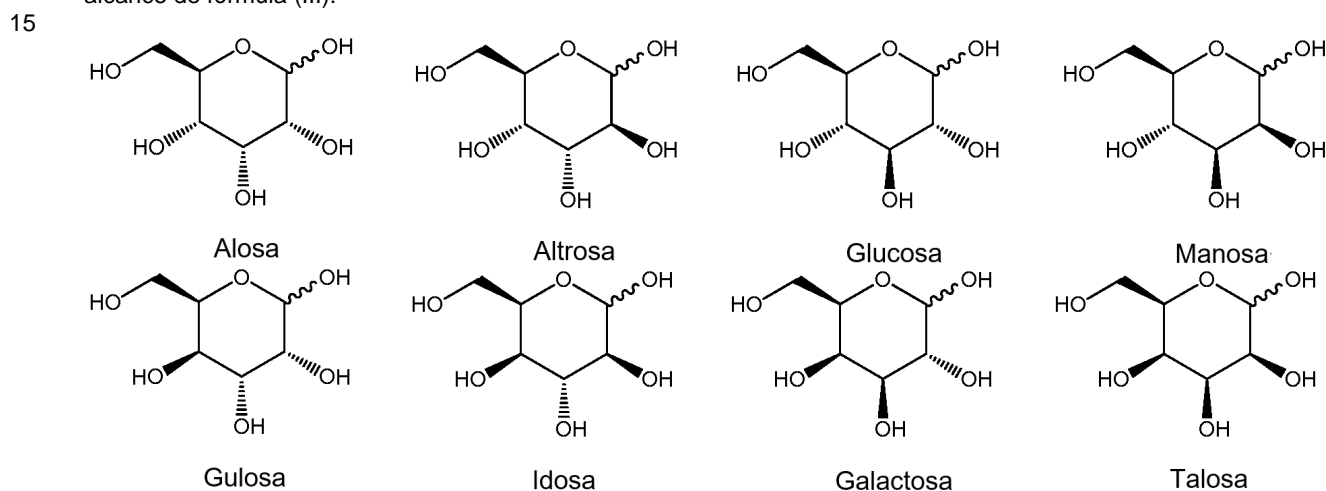
Compuestos de fórmula (III):

- 5 Otra realización de la presente descripción proporciona la preparación de compuestos de fórmula (III):



en la que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

- 10 La fórmula (III) puede incluir, por ejemplo, azúcares hexosa protegidos o desprotegidos. Por ejemplo, un azúcar hexosa de fórmula (III) puede incluir glucosa, manosa, galactosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa y derivados de las mismas. Las hexosas pueden estar en forma D o L. Por ejemplo, las siguientes hexosas se incluyen en el alcance de fórmula (III):



- 20 En algunas realizaciones, la hexosa es una glucosa o una galactosa protegida o desprotegidas. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) puede ser una galactosa protegida o desprotegida (por ejemplo, D-galactosa). En algunas realizaciones, la hexosa es una glucosa o una galactosa protegida o desprotegida.

- 25 Como se indica, el compuesto de fórmula (III) puede estar en forma de un azúcar libre (es decir, un monosacárido desprotegido). De forma alternativa, 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) pueden protegerse con un grupo protector R₁. Para este fin, R₁ puede incluir cualquier grupo funcional hidroxilo adecuado incluyendo, pero no limitado a grupos protectores éter, éster, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R₁ pueden ser el mismo o diferentes.

- 30 En particular, el grupo protector éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiomatilo (MTM), feniltiomatilo (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).

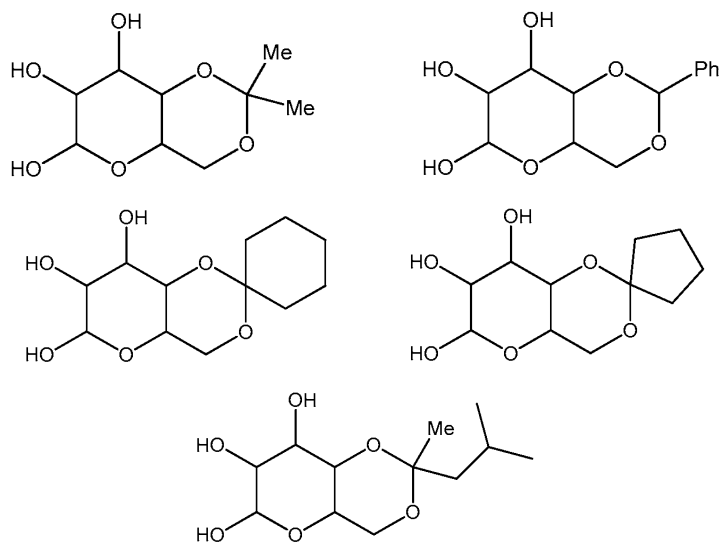
- 35 El grupo protector éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo. En una realización el grupo protector éster es un grupo acetoxi.

- 40 El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunas realizaciones, el grupo protector R₁ es carbamato de *t*-butilo (Boc).

En algunas realizaciones, dos grupos R₁ adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de ciclopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R₁ en las posiciones 4 y 5 del azúcar hexosa pueden combinarse para formar una o más de las siguientes hexosas protegidas:

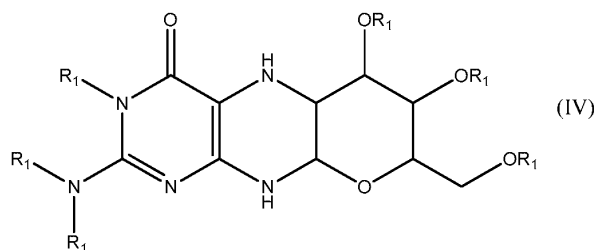


Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos de síntesis de carbohidratos. Los métodos para proteger carbohidratos también se conocen, como se describe en *The Organic Chemistry of Sugars*, Taylor & Francis, 2006, p. 181; and Petrusson, S. et al., *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997).

Como se reconocerá por un experto en la materia, y como se analiza más adelante, la estereoquímica de la estructura de fórmula (III) puede gobernar la estereoquímica de los intermedios posteriores en la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). Además, la protección de ciertos grupos hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (III) y modular la estereoespecificidad de las etapas de reacción sucesivas.

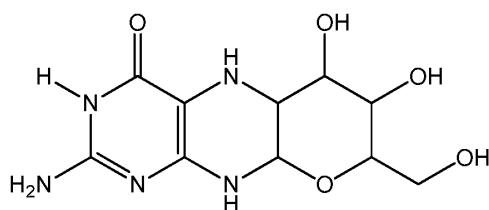
Compuestos de fórmula (IV):

Otra realización proporcionada en el presente documento se refiere a la preparación de los compuestos de fórmula (IV):



o las sales farmacéuticamente aceptables o los hidratos del mismo, en la que R₁ es independientemente H o un grupo protector.

Como se indica, los grupos amino e hidroxilo en el compuesto de fórmula (IV) pueden estar en forma protegida o desprotegida. Por ejemplo, en una forma desprotegida, el compuesto de 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (IV) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenz[b]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(*N,N*-diclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector 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 éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 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 (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

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

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

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

55 En algunas realizaciones, el grupo protector R_1 es carbamato de *t*-butilo (Boc).

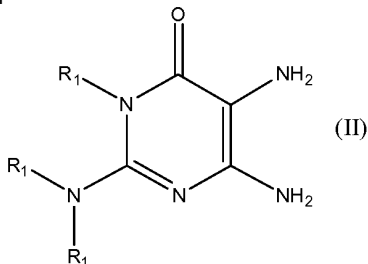
En algunas realizaciones, dos grupos R_1 adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de fórmula (IV) pueden combinarse para formar un resto acetal de isopropilidina, un

5 acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano.

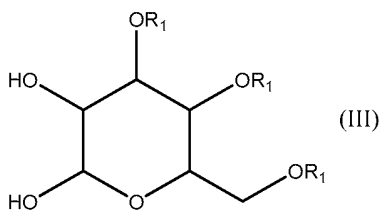
La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (IV). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (IV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el

10 rendimiento del producto aislado.

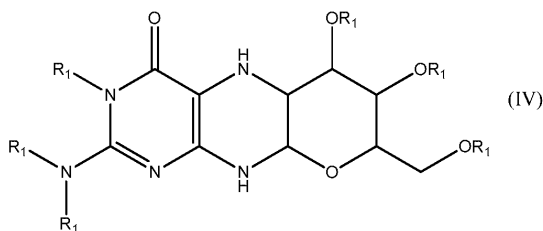
Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



15 con un compuesto de fórmula (III):



para producir un compuesto de fórmula (IV):



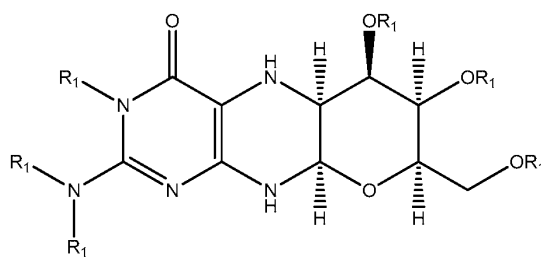
20 en el que:

cada R_1 es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

25 En particular, un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse tras la reacción de un compuesto de fórmula (II) y de fórmula (III) en presencia de cualquier reactivo que lograría el ciclado deseado. Un reactivo tal puede determinarse fácilmente por el experto en la materia y puede incluir, por ejemplo, hidracinas sustituidas o no sustituidas. Los ejemplos no limitantes de los reactivos hidrazida adecuados incluyen fenilhidrazinas y alquilhidrazinas, por ejemplo, fenilhidrazina y *p*-nitrofenilhidrazina.

30 Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (IV) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (IV) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IV) incluye el isómero:



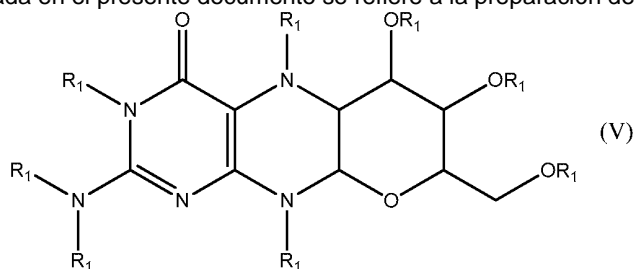
o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo.

5 Durante la síntesis, la estereoquímica del producto de fórmula (IV) puede controlarse opcionalmente manipulando la estereoquímica de las posiciones C-3 y C-4 de la hexosa de fórmula (III). Por ejemplo, los reactivos de fórmula (III) derivados de glucosa, manosa, galactosa, altrosa, gulosa, idosa y talosa y los derivados que difieren con respecto a la estereoquímica de las posiciones C-3 y C-4 del azúcar producirán diferentes mezclas isoméricas del producto de fórmula (IV).

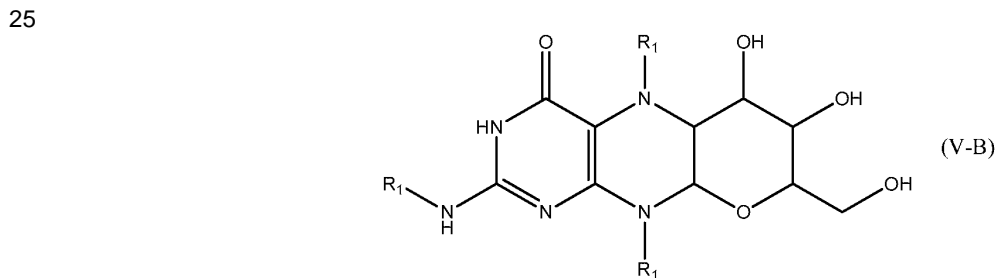
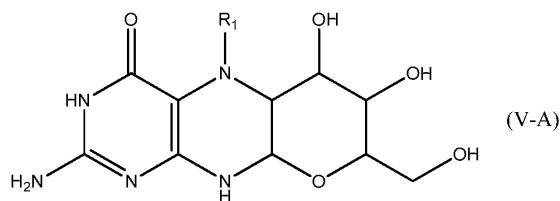
10 La estereoselectividad de la síntesis de la fórmula (IV) puede controlarse también incorporando grupos protectores voluminosos en ciertas posiciones del compuesto de fórmula (III). Por ejemplo, introducir un acetal de isopropilidina en cualquiera de las posiciones C-3, C-4 o C-5 del azúcar de fórmula (III) puede modular la estereoselectividad de la reacción.

15 Compuestos de fórmula (V):

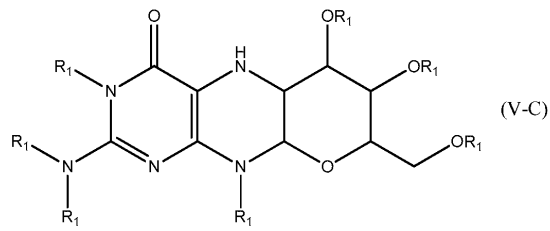
Otra realización proporcionada en el presente documento se refiere a la preparación de compuestos de fórmula (V):



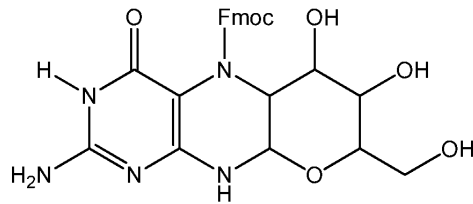
20 o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, en la que R₁ es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (V) incluye el compuesto (V-A), (V-B) y (V-C):



y

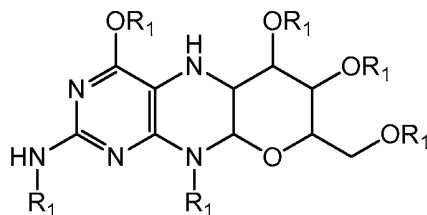
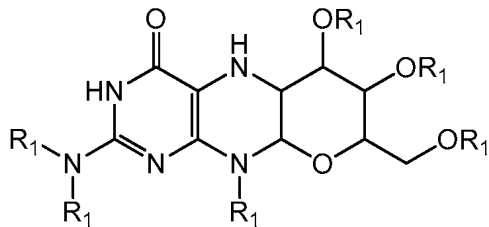
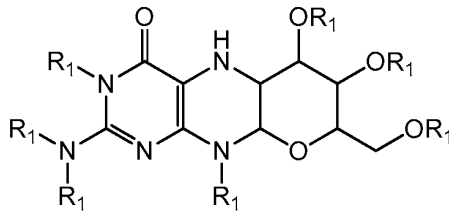
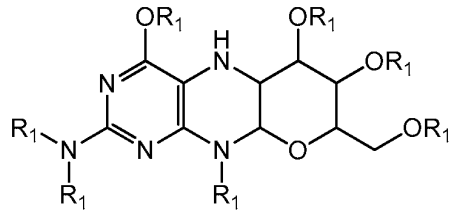


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R₁ es H o un grupo protector. El compuesto de fórmula (V) también incluye, por ejemplo, el compuesto 2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-4-oxo-5a,6,7,8,9a,10-hexahidro-3H-pirano[3,2-g]pteridina-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo:

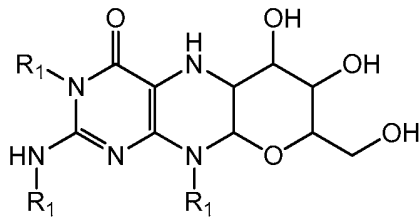
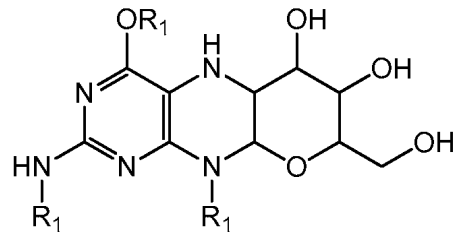
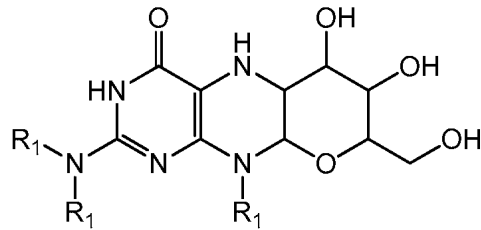
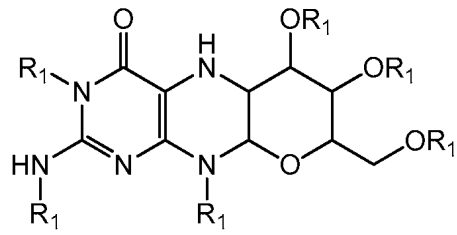


2-amino-6,7-dihidroxi-8-(hidroximetil)-4-oxo-5a,6,7,8,9a,10-hexahidro-3H-pirano[3,2-g]pteridina-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (V) puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes compuestos:

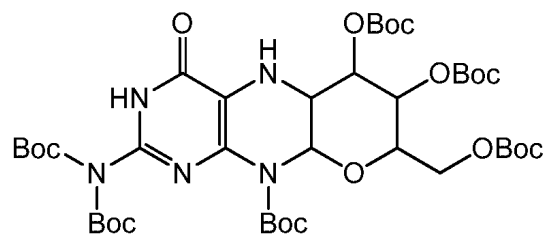
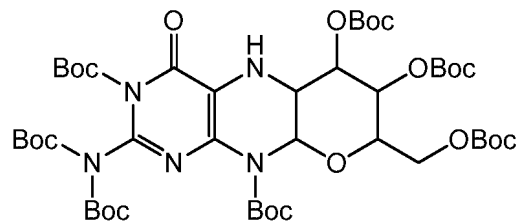
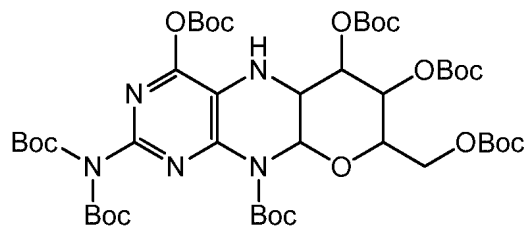


15

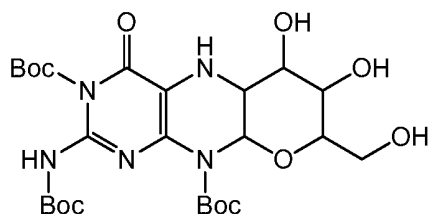
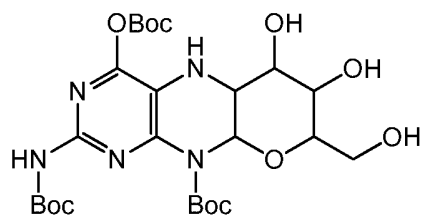
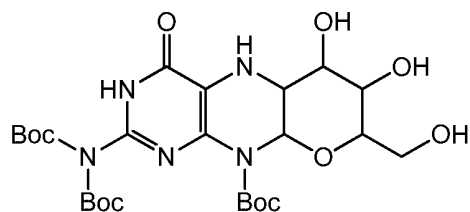
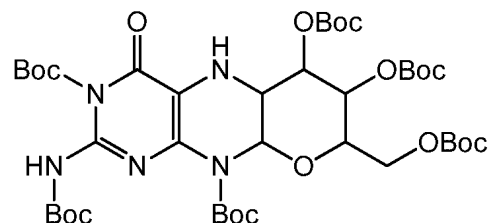
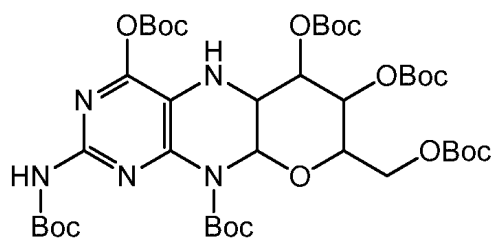


5

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) puede incluir uno o más de:



15



5

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos anteriores puede separarse por los expertos en la materia mediante una diversidad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom, et al., J. Combi. Chem. 6(6), 874 (2004) y por cromatografía en sílice en fase normal.

Como se indica, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (V) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsilietilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-

25

30

butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de N-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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-metilsulfiniibencilo (Msz), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimeitl-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector 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 éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiomtilo (MTM), feniltiomtilo (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-metilsulfiniibencilo (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 éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo. En una realización el grupo protector éster es un grupo acetoxi.

El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfiniibencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

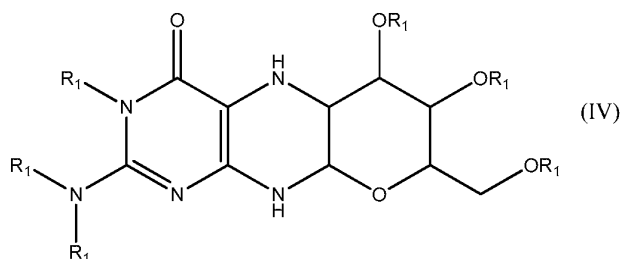
Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunas realizaciones, el grupo protector R₁ es carbamato de *t*-butilo (Boc).

En algunas realizaciones, dos grupos R₁ adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R₁ en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de fórmula (IV) pueden combinarse para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano.

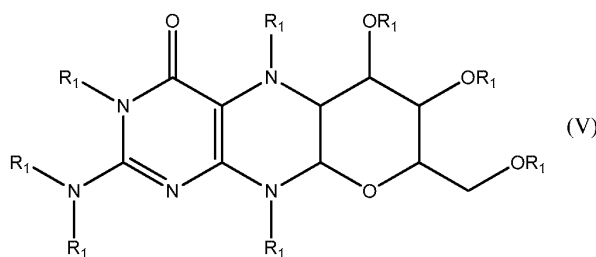
La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (V). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (V) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento del producto aislado.

Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse protegiendo selectivamente un compuesto de fórmula (IV):



50

para preparar un compuesto de fórmula (V):



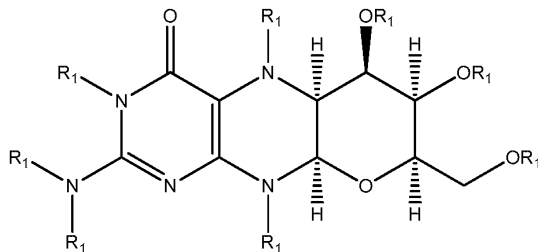
en el que:

cada R_1 es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

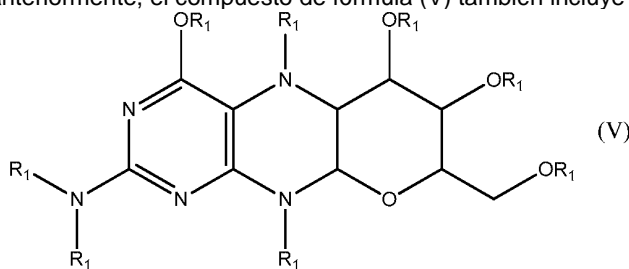
5 En particular, un compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con cualquier reactivo y usando condiciones para lograr la instalación selectiva del grupo protector R_1 en N-5. Los reactivos adecuados y las condiciones para instalar el grupo protector R_1 pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, el carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) puede instalarse usando un derivado cloruro activado, como se informa por E. Atherton et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group," en *The Peptides*, S. Udenfriend y J. Meienhofer, Eds., Academic Press, Nueva York, 1987, Vol. 9, página 1. La protección usando carbamato de *t*-butilo (Boc) se consigue haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con, por ejemplo, $(Boc)_2O$ en NaOH acuoso como se describe por D. Tarbell et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 69, 730 (1972). El carbamato de metilo y de etilo puede introducirse fácilmente como se describe por E.J. Corey et al., *Tetrahedron Lett.*, 19(12), 1051 (1978).

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (V) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (V) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (V) incluye el isómero:



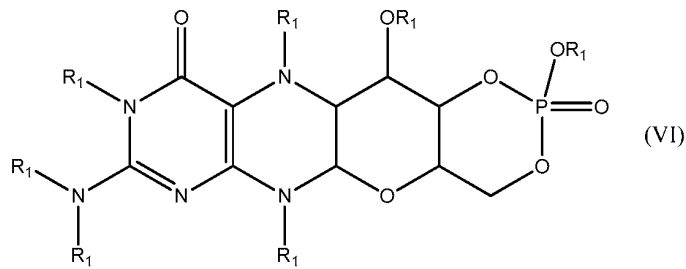
25 Además, como se muestra anteriormente, el compuesto de fórmula (V) también incluye la estructura tautomérica:



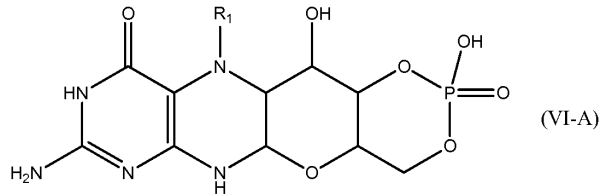
o una sal de la misma.

30 Compuestos de fórmula (VI):

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

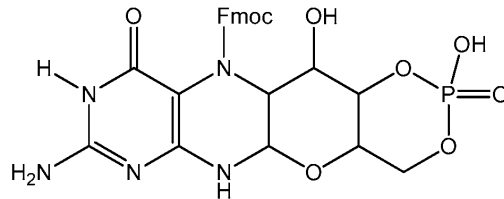


o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, en la que R₁ es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VI) incluye el compuesto (VI-A):



5

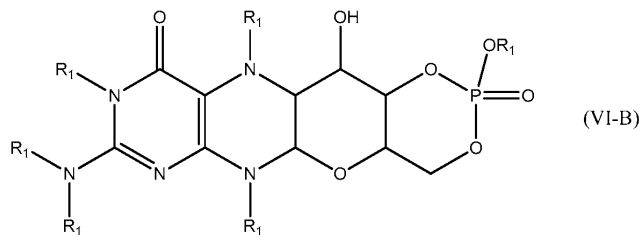
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ es H o un grupo protector. El compuesto de fórmula (VI) también incluye, por ejemplo, el compuesto:



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[3,2-g]pteridina-11(11aH)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo,

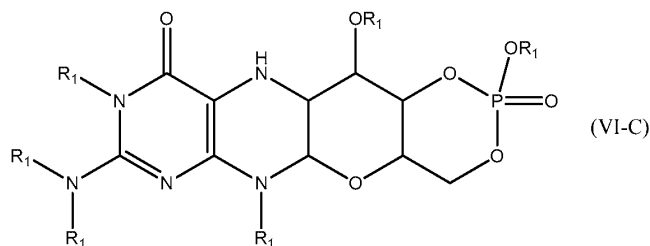
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) incluye, por ejemplo, el compuesto (VI-B):



15

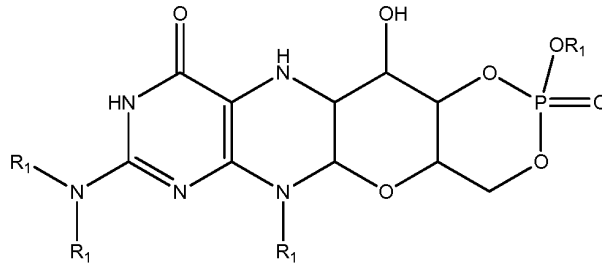
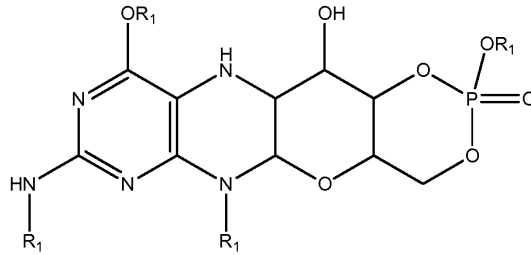
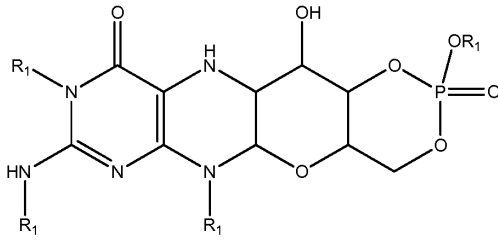
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) incluye, por ejemplo, el compuesto (VI-C):



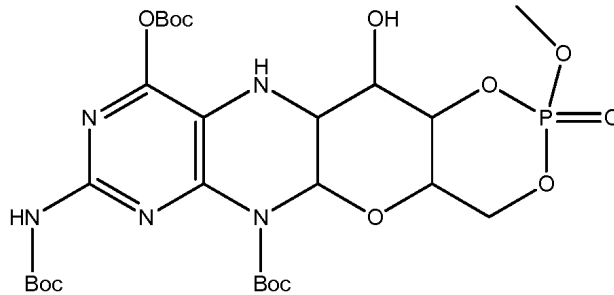
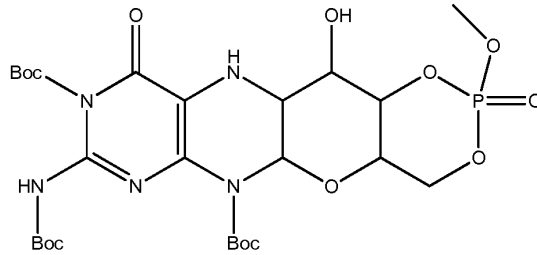
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) puede incluir uno o más de:

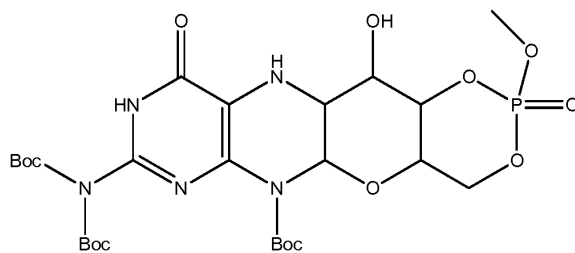
5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI) puede incluir uno o más de los siguientes:



15



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos anteriores puede separarse por los expertos en la materia mediante una diversidad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom, et al., J. Combi. Chem. 6(6), 874 (2004) y por cromatografía en sílice en fase normal.

Como se indica, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (VI) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(*N,N*-diclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector 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 éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiomtilo (MTM), feniltiomtilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 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-metilsulfonilbencilo (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 éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo. En una realización el grupo protector éster es un grupo acetoxi.

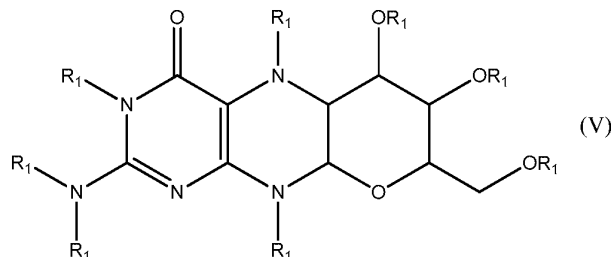
El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

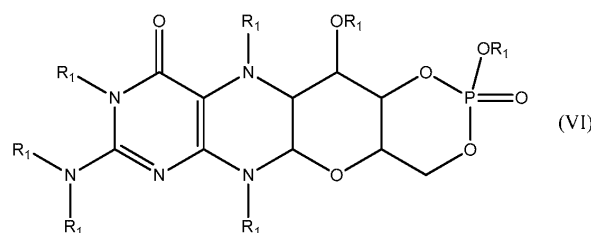
En algunas realizaciones, el grupo protector R₁ es carbamato de *t*-butilo (Boc).

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

Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse fosforilando un compuesto de fórmula (V):



para preparar un compuesto de fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

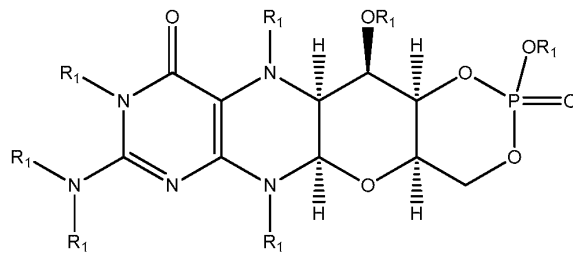
En particular, un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con cualquier agente de fosforilación adecuado para formar un compuesto de fórmula (VI). Los reactivos de fosforilación y las condiciones adecuados pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI) puede lograrse tratando un compuesto de fórmula (V) con un agente de fosforilación P(V). Los agentes fosforilantes P(V) adecuados incluyen, pero no se limitan a, POCl₃, H₃PO₄, PO(OBn)_xCl_{3-x}, Cl₃CCH₂OP(O)Cl₂, PO(OCH₃)_xCl_{3-x}, PO(OCH₃)Cl₂ y (BnO)₂P(O)OP(O)(OBn)₂. En algunas realizaciones, el agente de fosforilación P(V) es POCl₃.

En una realización, la reacción de fosforilación se lleva a cabo tratando un compuesto de fórmula (V) con POCl₃ a temperatura ambiente para producir un compuesto de fórmula (VI). En otra realización, un compuesto de fórmula (VI) se forma tratando un compuesto de fórmula (V) con POCl₃ a 60 °C.

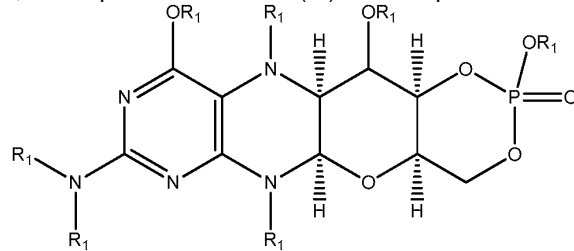
La reacción de fosforilación puede implicar también tratar un compuesto de fórmula (V) con un agente fosfitilante P(III) para formar un intermedio fosfito. Los agentes fosfitilantes P(III) adecuados incluyen, por ejemplo, P(OCH₂CH₂CN)₂Cl; P(OCH₂CH₂CN)(NPr_{2-i})Cl; y cianoetil-O-P[N(i-Pr)₂]₂. Cuando se usa un agente fosfitilante P(III) para la fosforilación, puede usarse la oxidación posterior para producir el fosfato correspondiente. Cuando se emplean los reactivos P(III) para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI), pueden usarse grupos Boc o Cbz para la protección R₁ del N-5 del compuesto de fórmula (IV) debido al medio básico usado para la fosfitilación.

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (VI) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (VI) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) incluye el isómero:



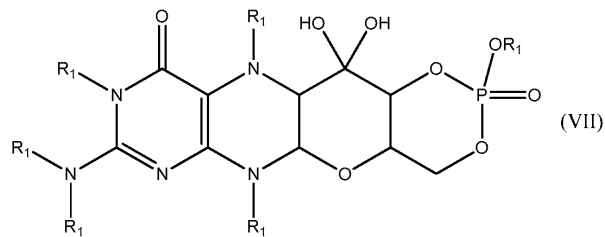
Como se muestra anteriormente, el compuesto de fórmula (VI) también puede incluir la estructura tautomérica.



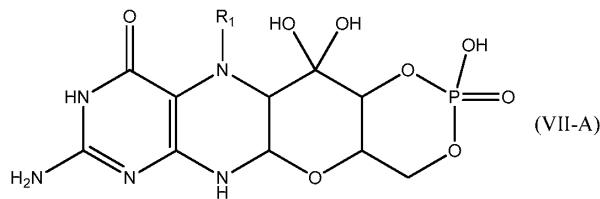
5 o una sal de la misma.

Compuestos de fórmula (VII):

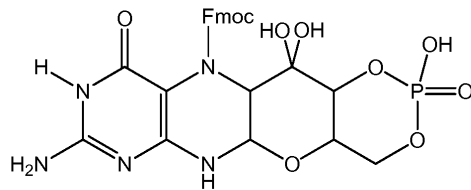
10 En otra realización, se preparan compuestos de fórmula (VII):



15 o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, en la que R1 es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VII) incluye el compuesto (VII-A):

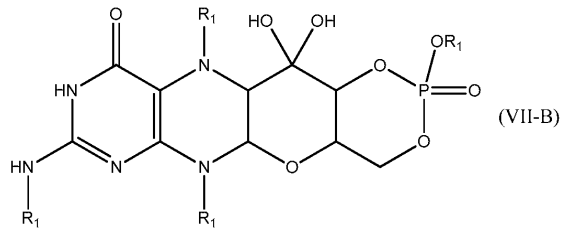


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R1 es H o un grupo protector. El compuesto de fórmula (VII) también incluye, por ejemplo, el compuesto:

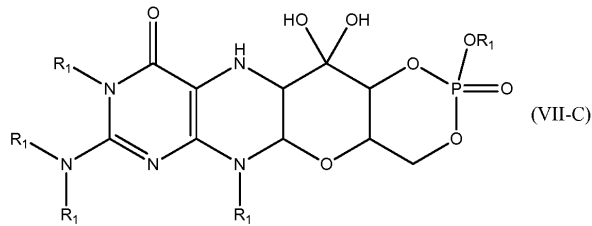


2-óxido de 8-amino-2,12,12-trihidroxi-10-oxo-4,4a,5a,6,9,10,12,12a-octahidro-[1,3,2]dioxafosfinino[4',5':5,6]pirano[3,2-g]pteridina-11(11aH)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo,

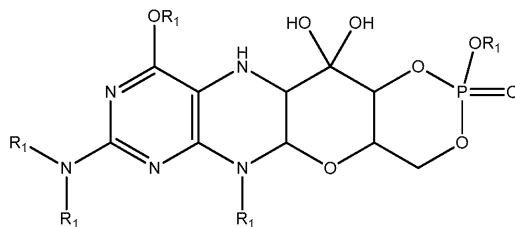
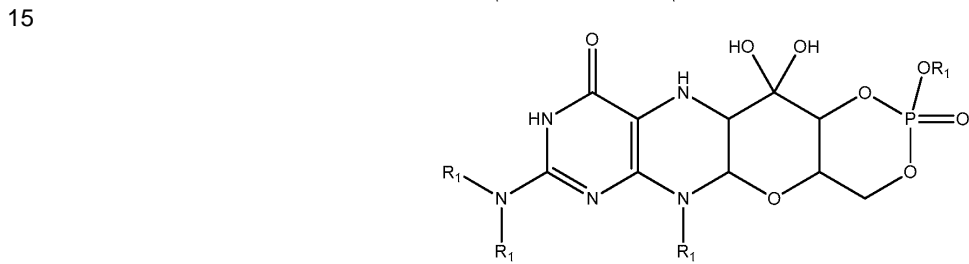
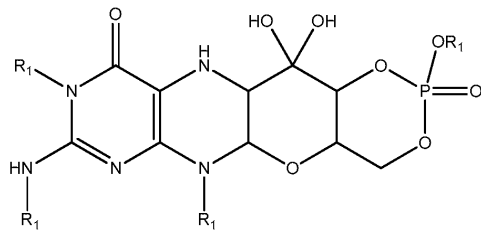
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) incluye el compuesto (VII-B):



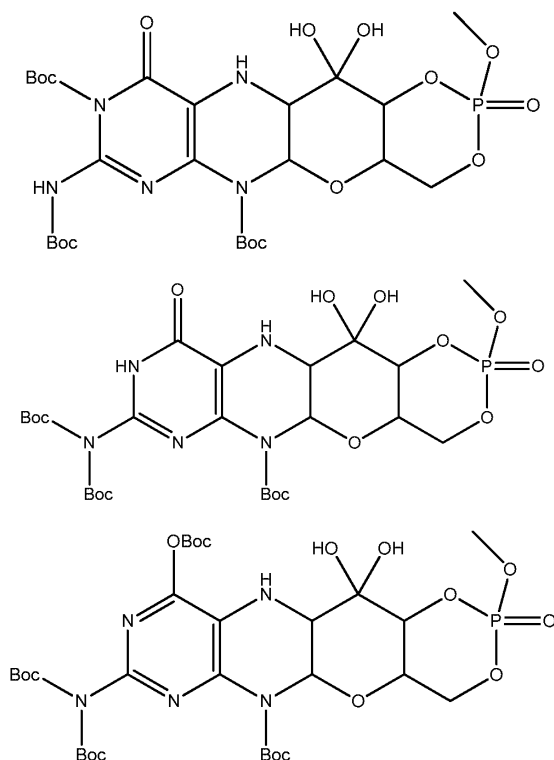
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) incluye el compuesto (VII-C):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) puede incluir uno o más de los siguientes:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) puede incluir uno o más de los siguientes:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos anteriores puede separarse por los expertos en la materia mediante una diversidad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom, et al., J. Combi. Chem. 6(6), 874 (2004) y por cromatografía en sílice en fase normal.

Como se indica, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (VII) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(*N,N*-d ciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimeitl-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector 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 éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, tetrahidropirranilo (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-metilsulfonilbencilo (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 éster puede incluir acetato, formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo.

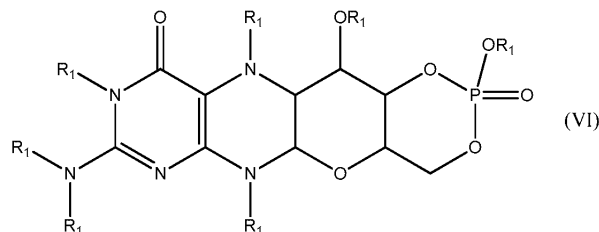
El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

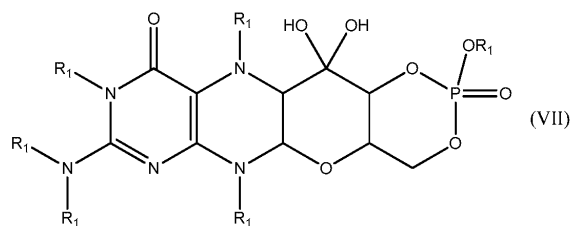
En algunas realizaciones, el grupo protector R_1 es carbamato de *t*-butilo (Boc).

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

Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse oxidando el compuesto de fórmula (VI):



para preparar un compuesto de fórmula (VII):



en el que:

cada R_1 es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

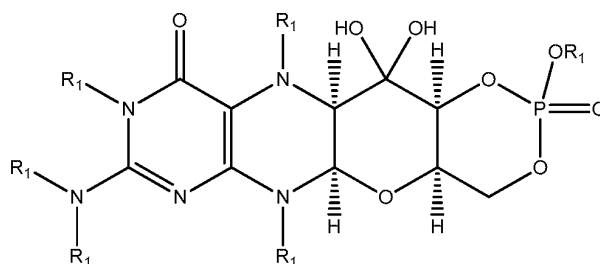
En esta síntesis, un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con cualquier agente oxidante adecuado para formar selectivamente el diol de la fórmula (VII). Los agentes oxidantes y las condiciones adecuadas pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede formarse un compuesto de fórmula (VII) tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de rutenio, tal como RuO_4^-/NMO . Pueden usarse también otros oxidantes, tales como el reactivo de Dess-Martin, DMSO/anhídrido triflico, TFAA/DMSO, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico, reactivo de Tollens, 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio. En una realización, las condiciones de oxidación se realizan de tal manera que el anillo de pirazina del compuesto (VI) no se oxide. En algunas realizaciones, el agente oxidante se elige de RuO_4^-/NMO , reactivo de Dess-Martin, DMSO/anhídrido triflico y PDC.

Por ejemplo, la reacción de oxidación puede llevarse a cabo tratando un compuesto de fórmula (VI) con RuO_4^-/NMO a temperatura ambiente para producir un compuesto de fórmula (VII). En otra realización, un compuesto de fórmula (VII) se forma tratando un compuesto de fórmula (VI) con RuO_4^-/NMO a una temperatura de 20 - 60 °C o a 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 55 °C.

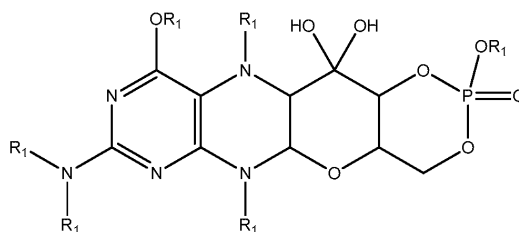
Un compuesto de fórmula (VII) puede usarse para preparar un compuesto de fórmula (XIV) a través de deshidratación. Las condiciones de reacción adecuadas para una reacción de deshidratación tal se determinan fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) puede combinarse con un ácido o una base concentrados para preparar un compuesto de fórmula (XIV). En algunas realizaciones, cualquiera de los métodos de oxidación proporcionados en el presente documento puede incluir la etapa adicional de deshidratar el producto de reacción para obtener la cetona correspondiente.

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (VII) puede regular la estereoespecificidad de las etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (I). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (VII) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) incluye el isómero:



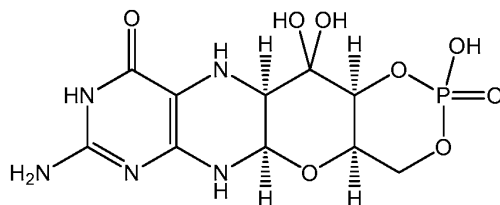
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se muestra anteriormente, el compuesto de fórmula (VII) puede incluir también la estructura tautomérica:



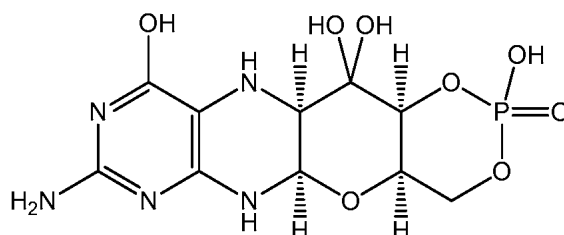
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Compuesto de fórmula (I):

En algunas realizaciones, la preparación de un compuesto de fórmula (I):



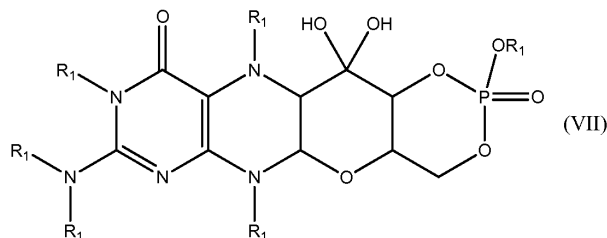
y se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo. El compuesto de fórmula (I) también incluye la estructura tautomérica:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La síntesis del compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo preferentemente de tal manera que se logre la estereoquímica deseada y se evite la oxidación debido a la apertura del anillo pirano durante la síntesis química.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, desprotegiendo el compuesto de fórmula (VII):



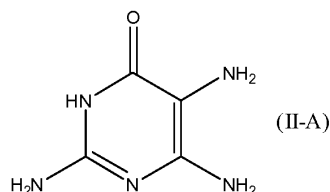
en el que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente, para preparar el compuesto de fórmula (I).

En esta síntesis, la desprotección puede implicar, por ejemplo, la desprotección secuencial o bien en un solo recipiente de ciertos grupos protectores amino e hidroxilo en un compuesto de fórmula (VII) para producir el compuesto de fórmula (I). Los reactivos y las condiciones adecuados para la desprotección de un compuesto de fórmula (VII) pueden determinarse por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto (I) puede formarse tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (VII) en condiciones de tal manera que los grupos protectores hidroxilo, tales como grupos acetato, isopropilidina y bencilidina, se retiren de la estructura de fórmula (VII). El grupo acetato puede escindirse, por ejemplo, usando condiciones Zemplen usando NaOMe catalítico como una base en metanol. Los grupos bencilideno e isopropilideno pueden escindirse por hidrogenación o usando hidrólisis ácida como se informa por R.M. Hann et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 561 (1950). Todavía en otro ejemplo, la desprotección puede realizarse de tal manera que los grupos protectores amino, tales como los grupos protectores carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz) se escindan del compuesto de fórmula (VII). El carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) puede retirarse en condiciones suaves con una base amina (por ejemplo, piperidina) para producir la amina libre y dibenzofulveno, como se describe por E. Atherton et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group," in The Peptides, S. Udenfriend y J. Meienhofer, Academic Press, Nueva York, 1987, p. 1. El carbamato de *t*-butilo (Boc) puede retirarse, como se informa por G.L. Stahl et al., J. Org. Chem., 43, 2285 (1978), en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl 3M en EtOAc). La hidrogenación puede usarse para escindir el grupo protector carbamato de carboxibencilo (cbz) como se describe por J. Meienhofer et al., Tetrahedron Lett., 29, 2983 (1988).

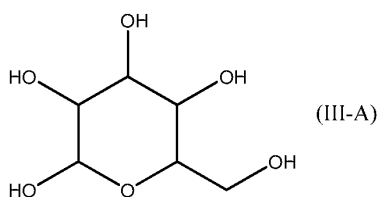
Para prevenir la oxidación de la fórmula (I) durante la reacción, la desprotección puede realizarse en condiciones anaerobias. La desprotección también puede realizarse a temperatura ambiente o a temperaturas de aproximadamente 20 - 60 °C (por ejemplo, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 55 °C).

El compuesto de fórmula (I) puede aislarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede cristalizarse en presencia de HCl para formar la forma salina de HCl del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede cristalizarse como la forma salina de HBr del compuesto. El compuesto de fórmula (I) puede aislarse también, por ejemplo, por precipitación como una sal de sodio tratando con NaOH. El compuesto de fórmula (I) es lábil en ciertas condiciones de reacción y de almacenamiento. En algunas realizaciones, la solución final que comprende el compuesto de fórmula (I) puede acidificarse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo el compuesto de fórmula (I), si se almacena en solución, puede almacenarse en una solución ácida.

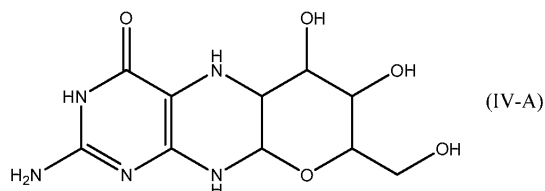
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo: haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II-A):



con un compuesto de fórmula (III-A):

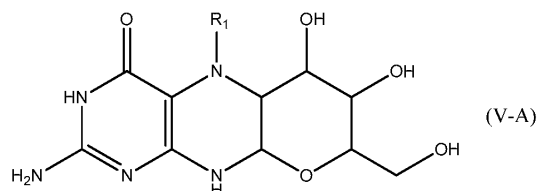


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de fórmula (IV-A):



5

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



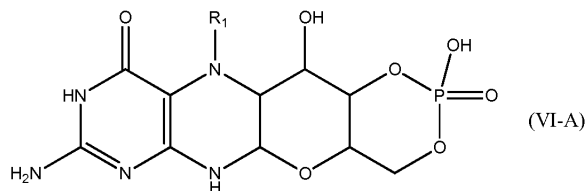
10

en el que:

R₁ es un grupo protector, como se define anteriormente;

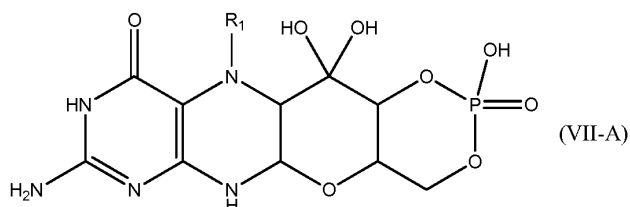
15

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



;

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



20

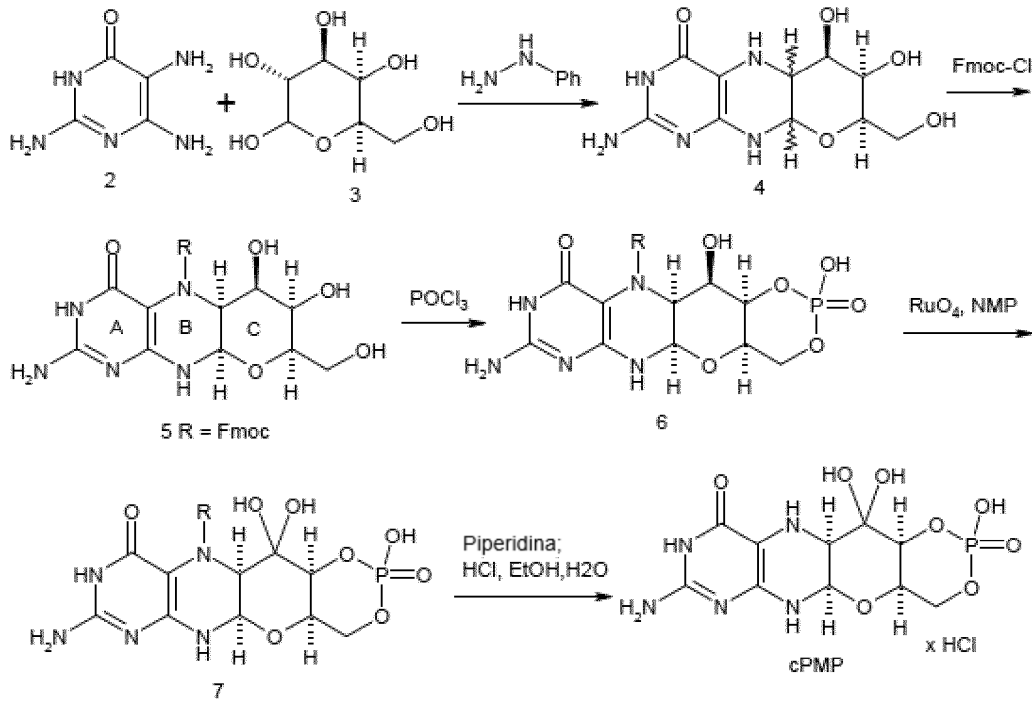
;

y

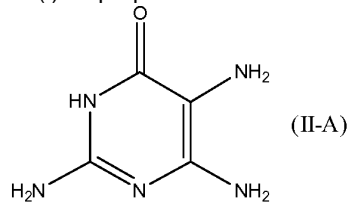
desprotegiendo el compuesto de fórmula (VII-A) para preparar el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 3.

25

Esquema 3.

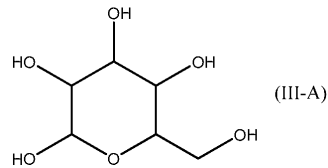


En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se prepara: haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II-A):



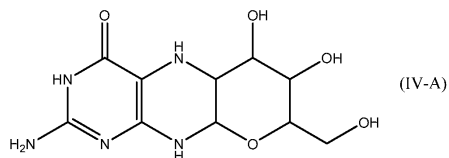
5

con un compuesto de fórmula (III-A):

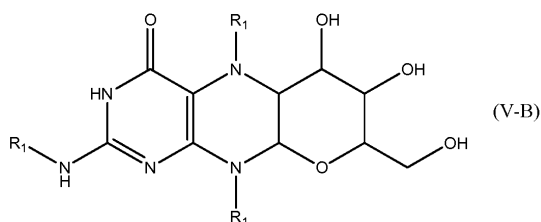


en presencia de una hidrazina para producir un compuesto de fórmula (IV-A):

10



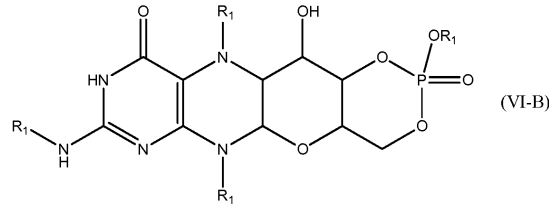
protegiendo selectivamente el compuesto de fórmula (IV-A) para preparar un compuesto de fórmula (V-B):



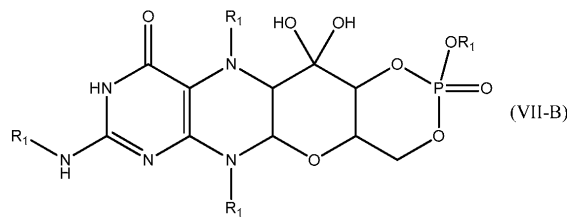
en el que:

cada R₁ es independientemente un grupo protector, como se define anteriormente; fosforilando el compuesto de fórmula (V-B) para preparar un compuesto de fórmula (VI-B):

5

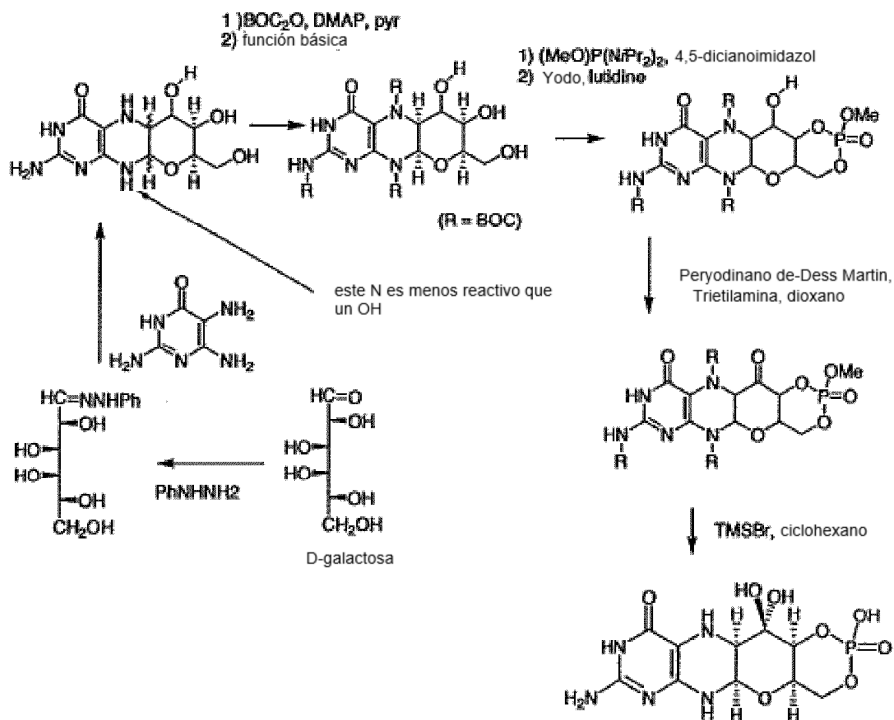


oxidando el compuesto de fórmula (VI-B) para preparar un compuesto de fórmula (VII-B):



10 y desprotegiendo el compuesto de fórmula (VII-B) para preparar el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 4.

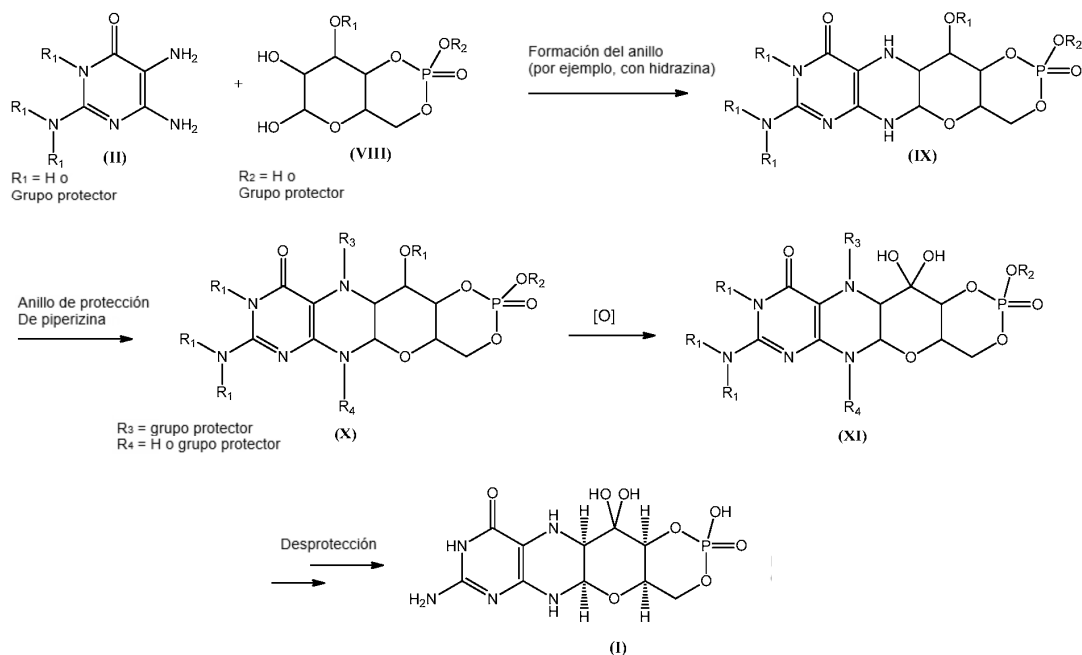
Esquema 4



15 De forma alternativa, puede formarse un compuesto de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 5. Un compuesto de diaminopirimidinona de fórmula (II) puede acoplarse con un azúcar hexosa fosforilado de fórmula (VIII), para dar un compuesto diol de fórmula (IX). El diol de fórmula (IX) puede desprotegerse después usando condiciones apropiadas y convertirse en el compuesto de fórmula (I).

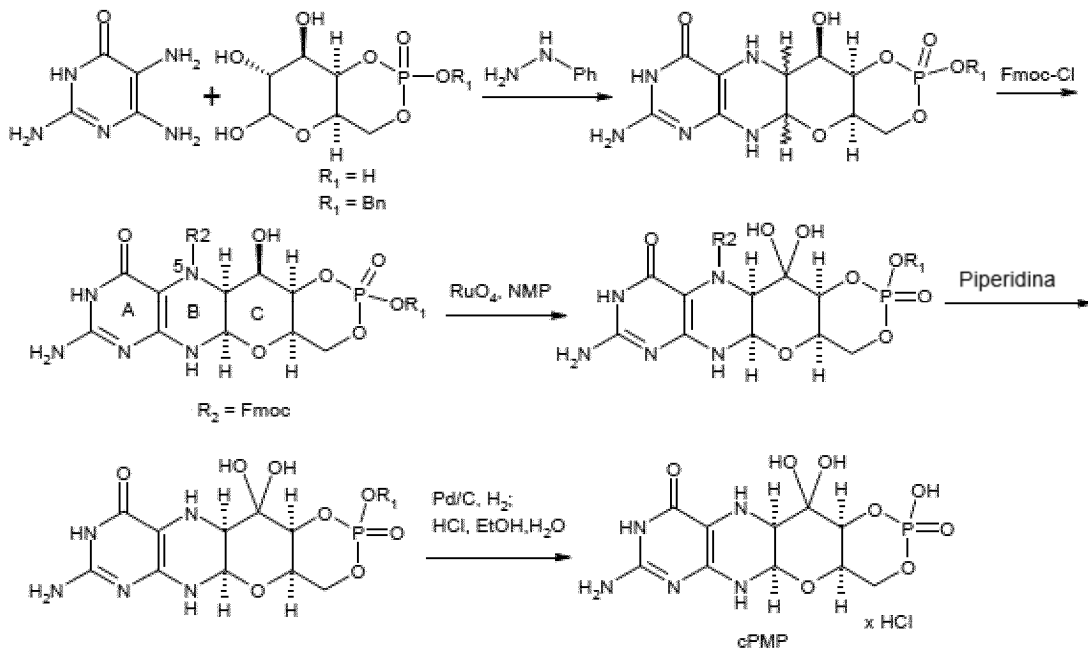
20

Esquema 5



5 En esta realización, el fosfato se introducirá al principio de la síntesis para evitar el equilibrio indeseable entre los isómeros pirano y furano durante las posteriores etapas de la síntesis. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 6.

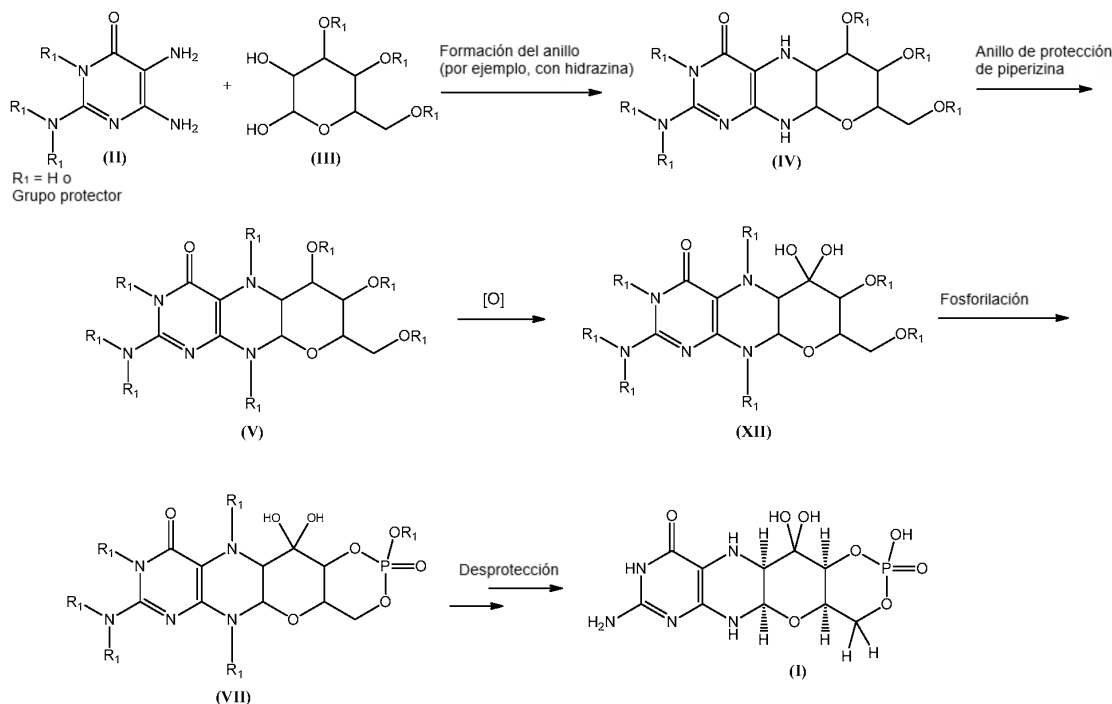
Esquema 6.



10 Un compuesto de fórmula (I) también puede formarse como se muestra en el Esquema 7. Un compuesto de diaminopirimidona de fórmula (II) puede acoplarse a un compuesto de fórmula (III) para proporcionar el derivado piperizina de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo de piperizina del compuesto de fórmula (IV) pueden protegerse en condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). La estructura de fórmula (V) puede oxidarse para producir compuestos de fórmula (XII). La fosforilación de un compuesto de fórmula (XII) da un compuesto de fórmula (VII). La desprotección global del compuesto de fórmula (VII) puede producir el compuesto de fórmula (I).

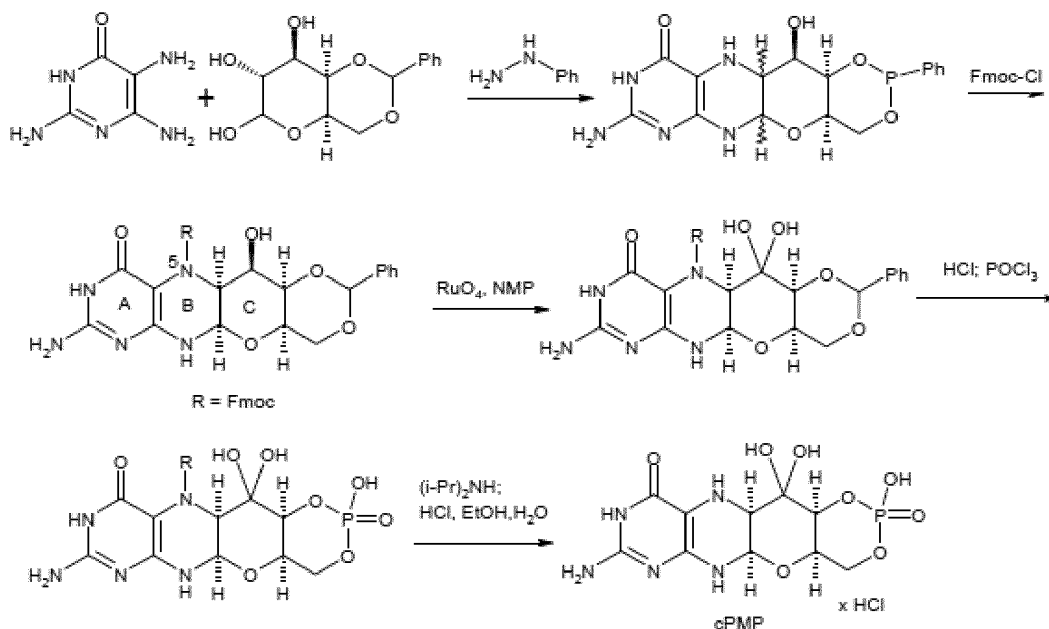
15

Esquema 7



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8.



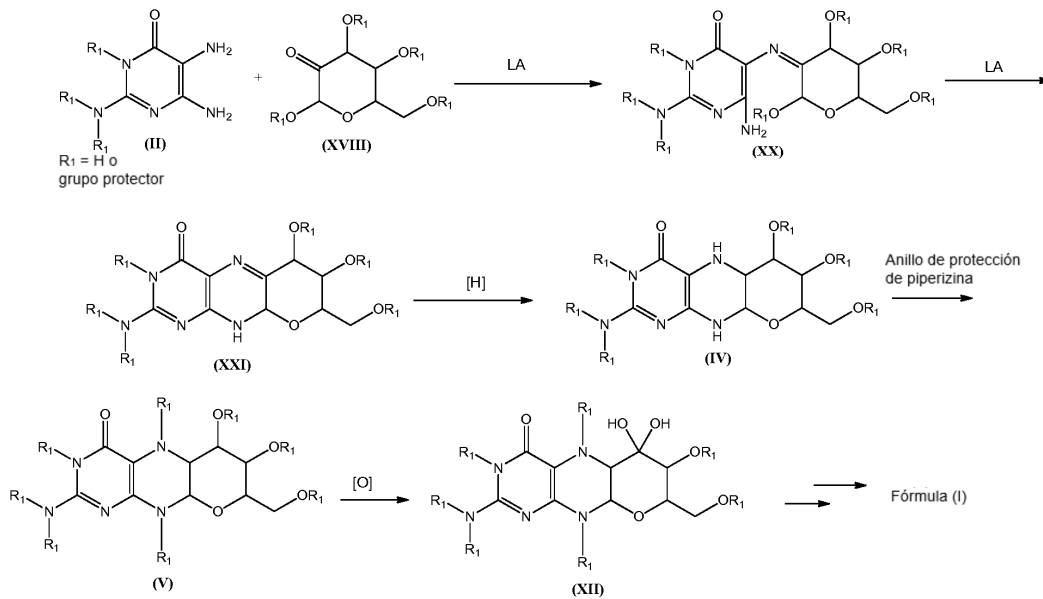
5

10

15

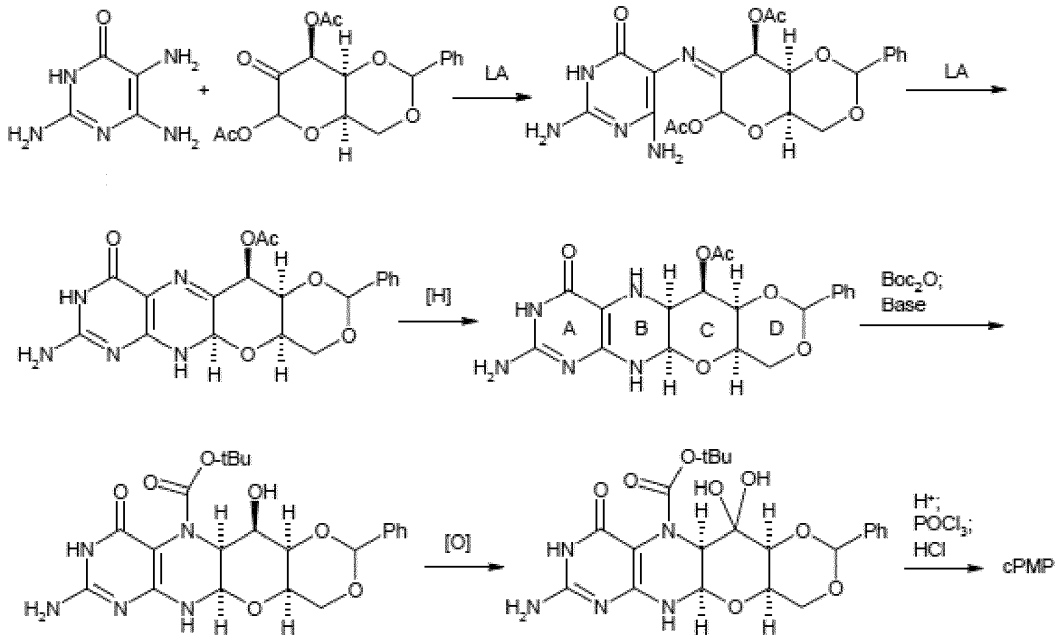
En un ejemplo alternativo, el compuesto de fórmula (I) puede formarse como se muestra en el Esquema 9. Un compuesto de diaminopirimidona de fórmula (II) puede condensarse con un bloque en construcción de hexosa 2-carbonilo de fórmula (XVIII) para producir una imina de fórmula (XX) con buena regioselectividad. La activación adicional de un grupo funcional en la posición anomérica (tal como un acetato) por un ácido de Lewis (LA) (por ejemplo, TMSOTf) proporcionará un compuesto ciclado de fórmula (XXI). El enlace glucosídico nuevamente generado puede estar en una posición ecuatorial. La hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXI) puede producir un compuesto de fórmula (IC). La protección selectiva de un compuesto de fórmula (IV) da un compuesto de fórmula (V) que se oxida para dar un compuesto de fórmula (XII). Un compuesto de fórmula (XII) puede tratarse después como se describe en el presente documento para producir el compuesto de fórmula (I).

Esquema 9



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10.

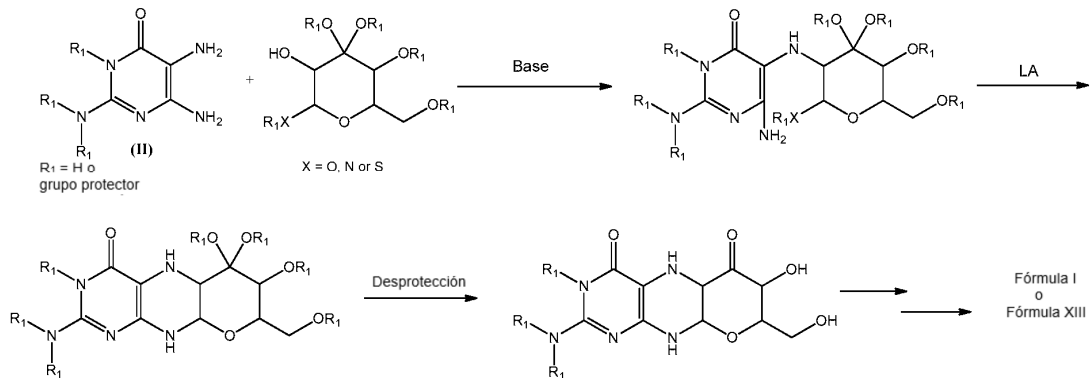


5

10

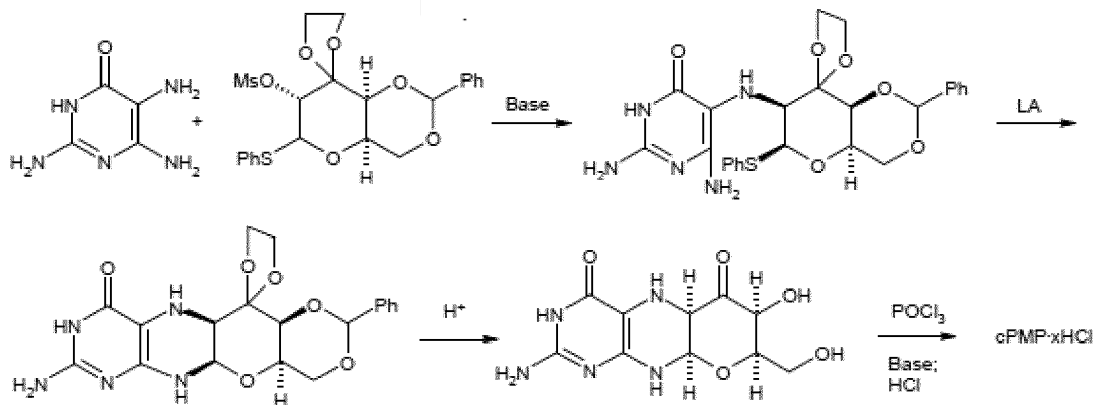
De forma alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede formarse como se muestra en el Esquema 11. En esta síntesis, la ciclación de una diaminopirimidino de fórmula (II) con un bloque de construcción de hexosa puede llevarse a cabo en presencia de una base. La activación con un Ácido de Lewis (LA) proporciona un producto cíclico, que puede desprotegerse para formar una cetona desprotegida. La cetona puede fosforilarse y/o desprotegerse globalmente como se describe en el presente documento para producir el compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (XIII).

Esquema 11



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12.



5

En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de una reacción de ciclación del compuesto Z, como se muestra en el esquema 13.

Esquema 13



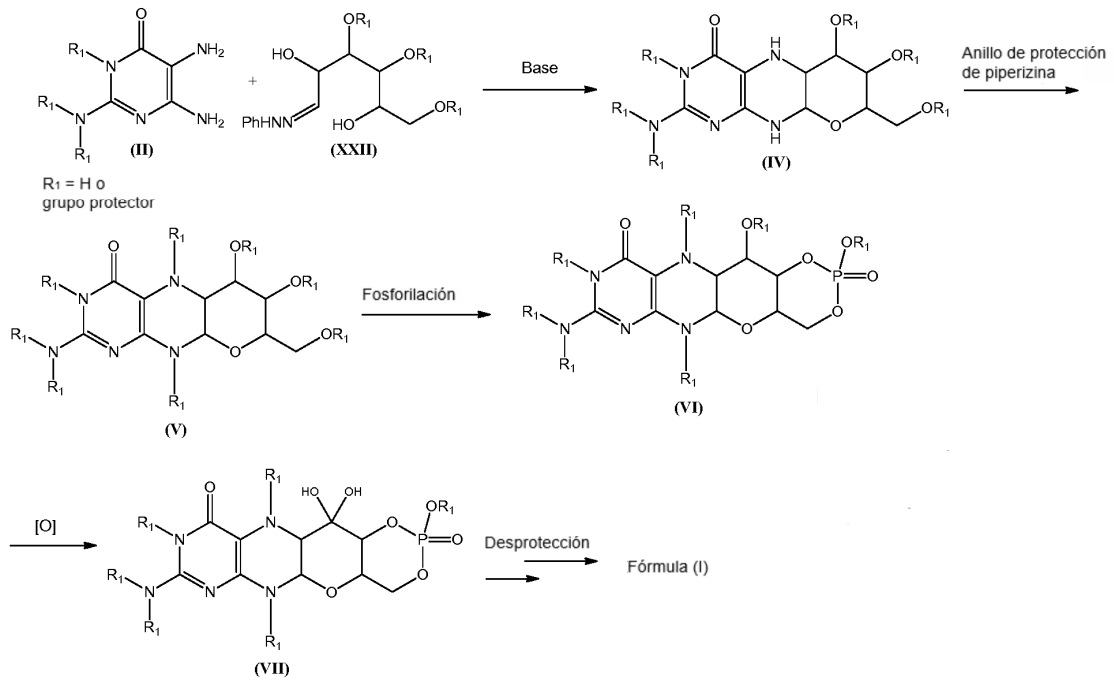
10

15

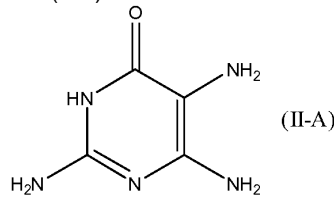
20

En algunos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 14. Un compuesto de diaminopirimidinona de fórmula (II) puede acoplarse a un compuesto de fórmula (XXII) para producir el derivado piperizina de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo de piperizina del compuesto de fórmula (IV) pueden protegerse en condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (V) puede someterse a desprotección selectiva antes de la fosforilación. Por ejemplo, uno o más de los restos hidroxilo pueden desprotegerse antes de la fosforilación. La fosforilación de un compuesto de fórmula (V) produce un compuesto de fórmula (VI). La estructura de la fórmula (VI) puede oxidarse para preparar un compuesto de fórmula (VII). La desprotección global del compuesto de fórmula (VII) produce el compuesto de fórmula (I).

Esquema 14

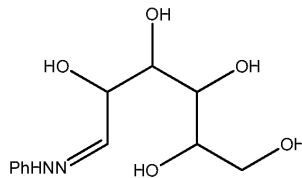


Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II-A):

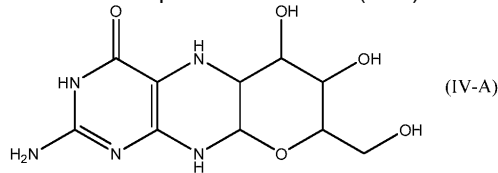


5

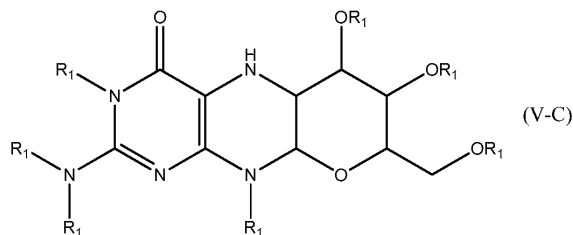
con un compuesto de fórmula (XXII-A):



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

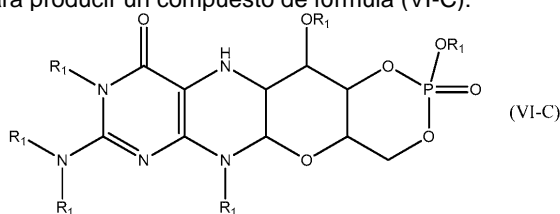


El compuesto de fórmula (IV-A) puede protegerse selectivamente para preparar un compuesto de fórmula (V-C):

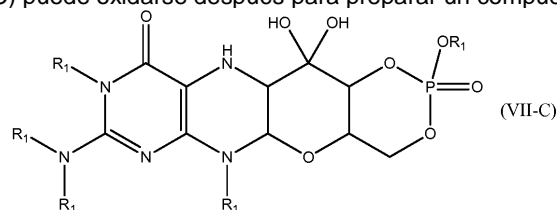


15

en la que cada R₁ es H o un grupo protector, como se describe en el presente documento. El compuesto de (V-C) puede fosforilarse después para producir un compuesto de fórmula (VI-C):



5 El compuesto de fórmula (VI-C) puede oxidarse después para preparar un compuesto de fórmula (VII-C):

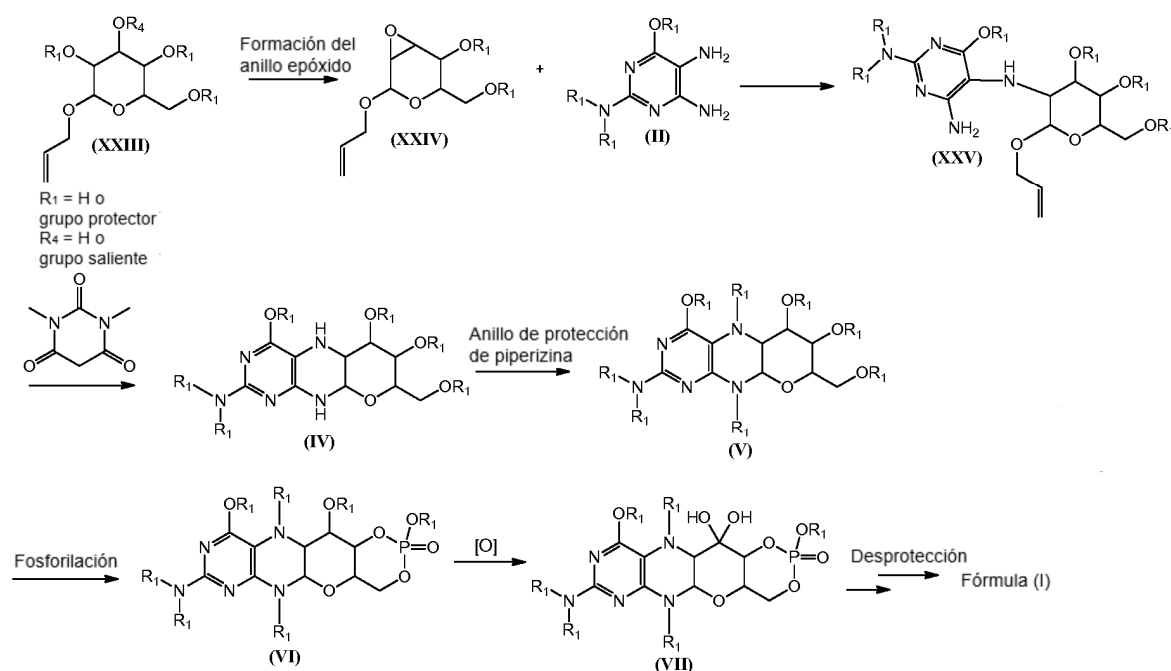


10 Finalmente, el compuesto de fórmula (VII-C) se desprotege para preparar el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, ambos nitrógenos en el anillo de piperazina de los compuestos (V-C), (VI-C) y (VII-C) pueden unirse a R₁.

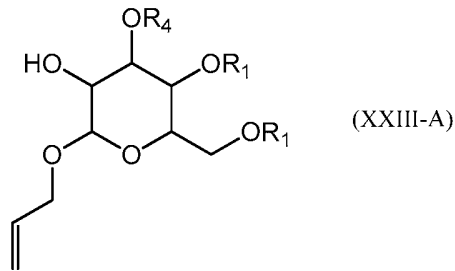
15 Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se muestra en el Esquema 15. Un compuesto de fórmula (XXIII) puede someterse a epoxidación para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIV). El compuesto de fórmula (XXIV) puede unirse a un compuesto de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (XXV). El compuesto de fórmula (XXV) puede someterse a una reacción de cierre del anillo para producir el derivado de piperazina de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo de piperazina del compuesto de fórmula (IV) pueden protegerse en condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). La fosforilación de un compuesto de fórmula (V) proporciona un compuesto de fórmula (VI). La estructura de fórmula (VI) puede oxidarse para proporcionar un compuesto de fórmula (VII). La desprotección global del compuesto de fórmula (VII) proporciona el compuesto de fórmula (I).

20

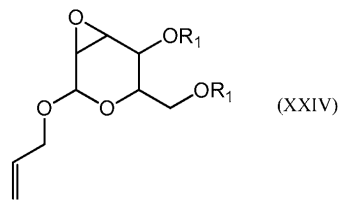
Esquema 15



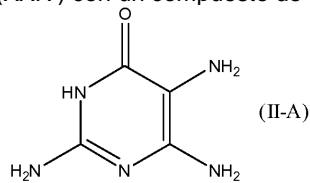
Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII-A):



5 en el que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector y R₄ es H o un grupo saliente, para producir un compuesto de fórmula (XXIV):

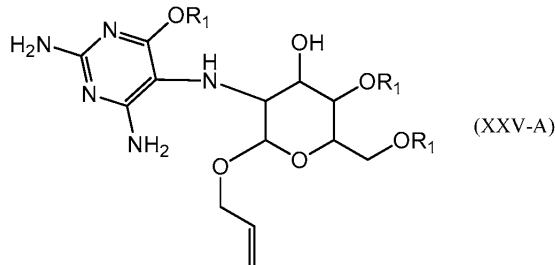


Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (II-A):



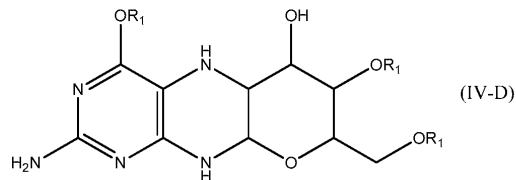
10

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

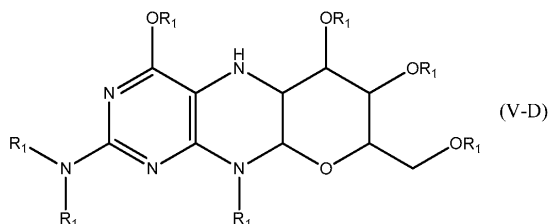


15

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

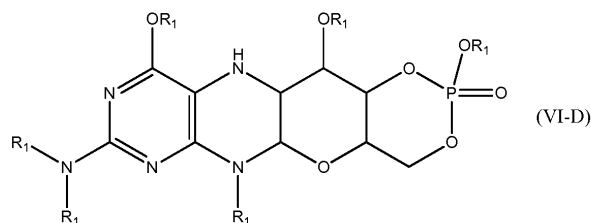


20 Proteger selectivamente el compuesto de fórmula (IV-D) para preparar un compuesto de fórmula (V-D):



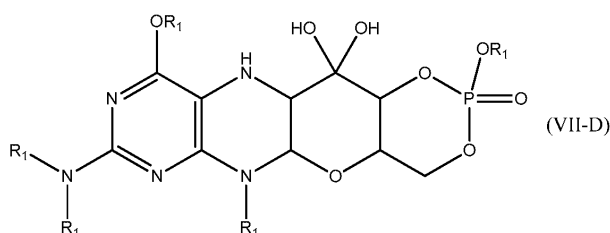
en el que cada R₁ es H o un grupo protector.

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



5

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

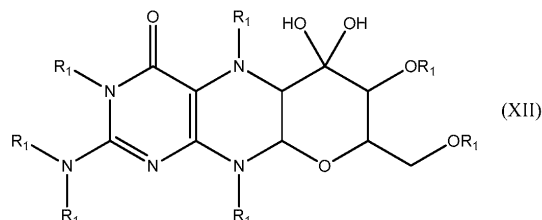


10

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

Compuestos de fórmula (XII):

15 En otro ejemplo, se preparan compuestos de fórmula (XII):



20

o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, en los que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

Como se indica, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (XII) pueden protegerse con un grupo protector R₁. Para este fin, R₁ puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, N-alquilo o N-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R₁ pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-t-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenz[b]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de N-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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

40

2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimeitl-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector 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 éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (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 éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo. En una realización el grupo protector éster es un grupo acetoxi.

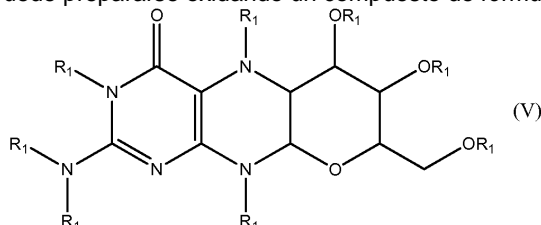
El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato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

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunas realizaciones, el grupo protector R₁ es carbamato de *t*-butilo (Boc).

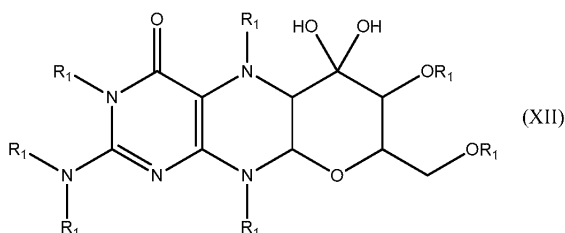
La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (XII). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (XII) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento del producto aislado.

Un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse oxidando un compuesto de fórmula (V):



en el que:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente, para preparar un compuesto de fórmula (XII):



En esta síntesis, un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con cualquier agente oxidante adecuado para formar selectivamente el diol de fórmula (XII). Los agentes oxidantes y las condiciones adecuados pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XII) puede formarse tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de rutenio, tal como RuO₄/NMO. Pueden usarse también otros oxidantes, tales como el reactivo de Dess-Martin,

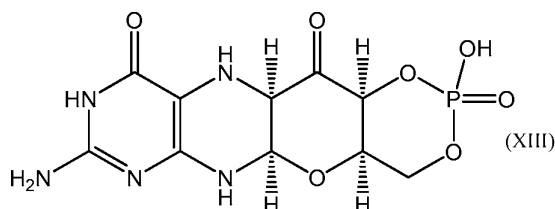
5 DMSO/anhídrido tríflico, TFAA/DMSO, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico, reactivo de Tollens, 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio. En una realización, las condiciones de oxidación se realizan de tal manera que el anillo de pirazina del compuesto (XII) no se oxide. En algunas realizaciones, el agente oxidante se elige de $\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$, reactivo de Dess-Martin, DMSO/anhídrido tríflico y PDC.

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

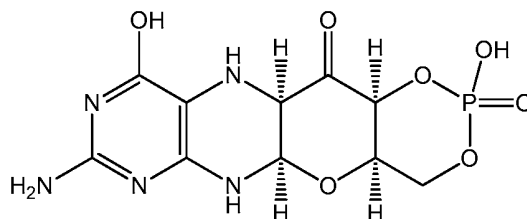
15 Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (XII) puede regular la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (XII) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

Compuestos de fórmula (XIII):

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



25 o las sales farmacéuticamente aceptables o los hidratos de los mismos. Un compuesto de fórmula (XIII) también incluye la estructura tautomérica:

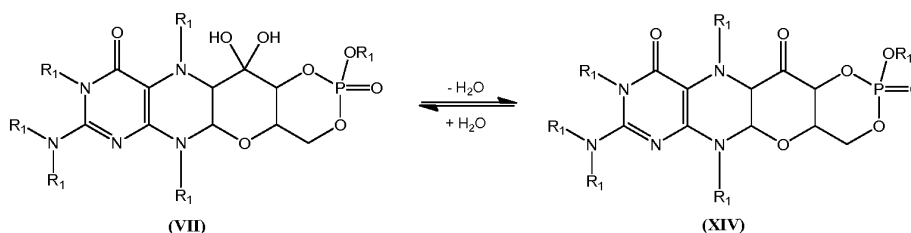


o las sales farmacéuticamente aceptables o los hidratos de la misma.

30 El compuesto de fórmula (I) puede ser un producto de reacción de un compuesto de fórmula (XIII) y agua. Alternativamente, el compuesto de fórmula (XIII) puede ser un producto de deshidratación de un compuesto de fórmula (I). Dado el equilibrio creado entre estos dos productos, a ciertos pH y condiciones, ambas especies pueden estar presentes en una solución acuosa. Un experto en la materia puede controlar las condiciones sintéticas (por ejemplo, trabajando en ausencia de agua) para aislar las especies cetona de fórmula (XIII) para reducir o eliminar la presencia del compuesto de fórmula (I). Aunque los métodos descritos anteriormente para producir un compuesto de fórmula (I) dan lugar a gemdiol después de la oxidación (por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII)), los métodos pueden incluir una etapa adicional que implica condiciones de deshidratación adecuadas (por ejemplo, ácido o base concentrados) para producir una cetona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV)). Por ejemplo, la conversión puede darse como se muestra en el Esquema 16.

40

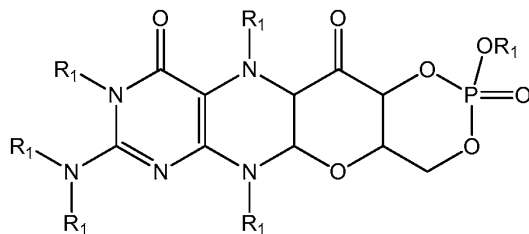
Esquema 16.



Siguiendo la formación de la cetona, las etapas restantes de los métodos descritos a continuación pueden usarse para producir un compuesto de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse desprotegiendo el compuesto de fórmula (XIV):

5



en el que:

10 cada R_1 es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente, para preparar el compuesto de fórmula (XIII).

En esta síntesis, la desprotección puede implicar, por ejemplo, la desprotección secuencial o bien en una reacción de ciertos grupos protectores amino e hidroxilo de fórmula (XIV) para producir el compuesto de fórmula (XIII). Los reactivos y las condiciones adecuados para la desprotección del compuesto de fórmula (XIV) pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto (XIII) puede formarse tras el tratamiento del compuesto de fórmula (XIV) en condiciones de tal manera que los grupos protectores hidroxilo, tales como grupos protectores acetato, isopropilidina y bencilidina, se retiren de la fórmula (XIV). El grupo acetato puede escindirse, por ejemplo, usando condiciones Zemplen usando NaOMe catalítico como una base en metanol. Los grupos bencilideno e isopropilideno pueden escindirse por hidrogenación o usando hidrólisis ácida como se informa por R.M. Hann et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 561 (1950). Todavía en otro ejemplo, la desprotección puede realizarse de tal manera que los grupos protectores amino, tales como los grupos protectores carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz) se escindan del compuesto de fórmula (VII). El carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) puede retirarse en condiciones suaves con una base amina (por ejemplo, piperidina) para producir la amina libre y dibenzofulveno, como se describe por E. Atherton et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group," in The Peptides, S. Udenfriend y J. Meienhofer, Academic Press, Nueva York, 1987, p. 1. El carbamato de *t*-butilo (Boc) puede retirarse, como se informa por G.L. Stahl et al., J. Org. Chem., 43, 2285 (1978), en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl 3M en EtOAc). La hidrogenación puede usarse para escindir el grupo protector carbamato de carboxibencilo (cbz) como se describe por J. Meienhofer et al., Tetrahedron Lett., 29, 2983 (1988).

30

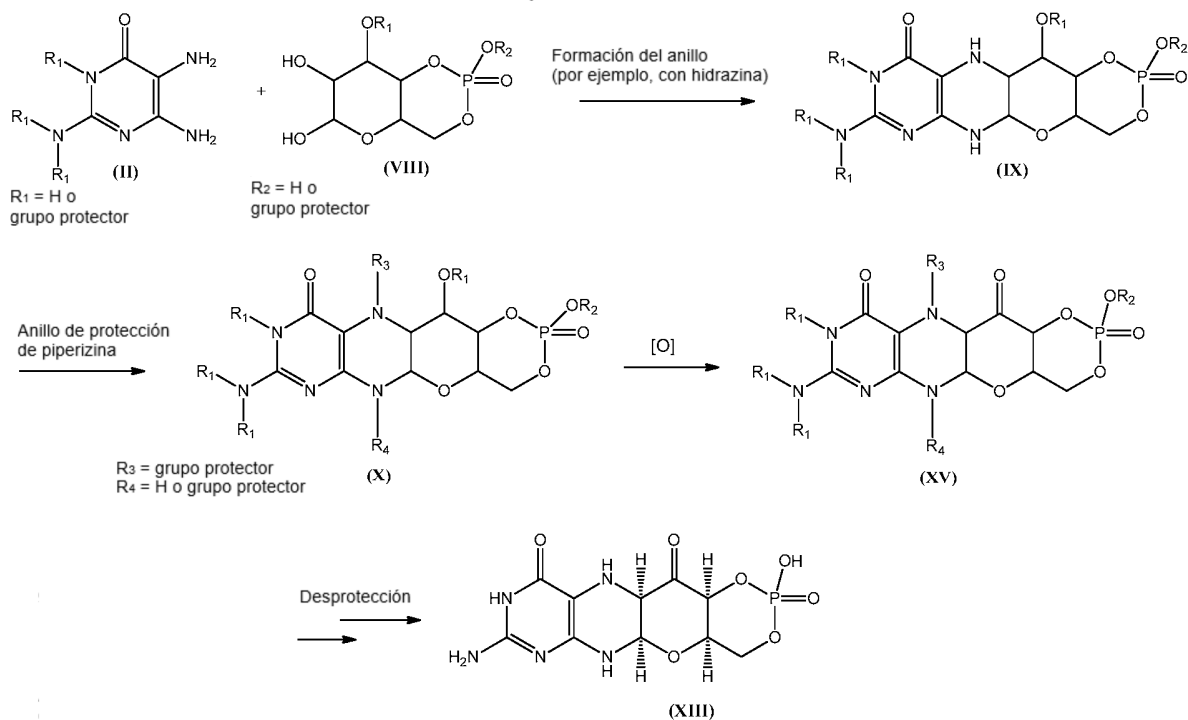
Para prevenir la oxidación de la fórmula (XIII) durante la reacción, la desprotección puede realizarse en condiciones anaerobias. La desprotección también puede realizarse a temperatura ambiente o a temperaturas de aproximadamente 20 - 60 °C o 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 55 °C.

35

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIII) pueden formarse como se muestra en el Esquema 17. Un compuesto de diaminopirimidinona de fórmula (II) puede acoplarse a un azúcar hexosa fosforilado de fórmula (VIII), para dar un compuesto de fórmula (IX). Los átomos de nitrógeno del anillo de piperizina pueden protegerse para dar un derivado de fórmula (X) que puede oxidarse para dar un diol de fórmula (XV). El diol de fórmula (XV) puede desprotegerse después usando condiciones apropiadas y convertirse en el compuesto de fórmula (XIII).

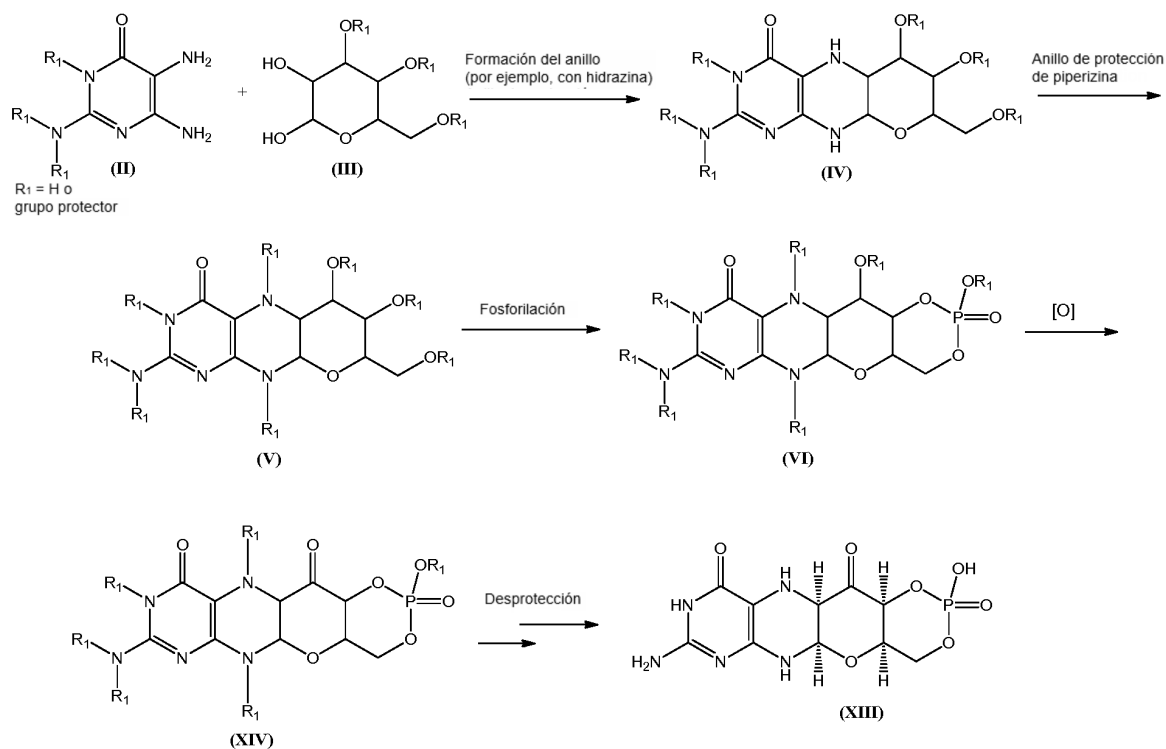
40

Esquema 17



En otra realización, puede formarse un compuesto de fórmula (XIII) como se muestra en el Esquema 18. Por ejemplo, un compuesto de diaminopirimidona de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un azúcar hexosa protegido o desprotegido de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo del anillo de piperizina de fórmula (IV) pueden después protegerse selectivamente usando condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). La fosforilación del compuesto de fórmula (V) puede producir un intermedio fosfato de fórmula (VI). El fosfato de fórmula (VI) puede convertirse en una cetona de fórmula (XIV) en condiciones de oxidación apropiadas. Finalmente, el compuesto de fórmula (XIV) puede desprotegerse para dar el compuesto de fórmula (XIII).

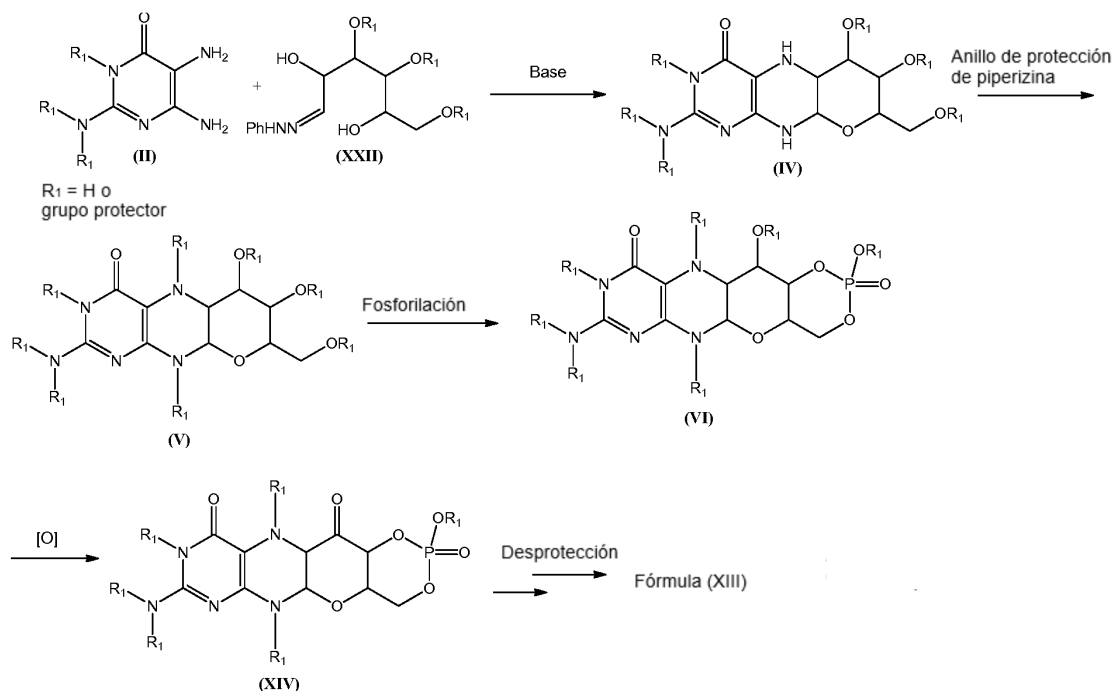
Esquema 18.



Alternativamente, el compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse como se muestra en el esquema 19. Un compuesto de diaminopirimidinona de fórmula (II) puede acoplarse a un compuesto de fórmula (XXII) para producir el derivado de piperizina de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo de piperizina del compuesto de fórmula (IV) pueden protegerse en condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (V) puede someterse a desprotección selectiva antes de la fosforilación. Por ejemplo, uno o más de los restos hidroxilo pueden desprotegerse antes de la fosforilación. La fosforilación de un compuesto de fórmula (V) proporciona compuestos de fórmula (VI). La estructura de fórmula (VI) puede oxidarse para producir compuestos de fórmula (XIV). La desprotección global del compuesto de fórmula (XIV) puede proporcionar el compuesto de fórmula (XIII).

10

Esquema 19

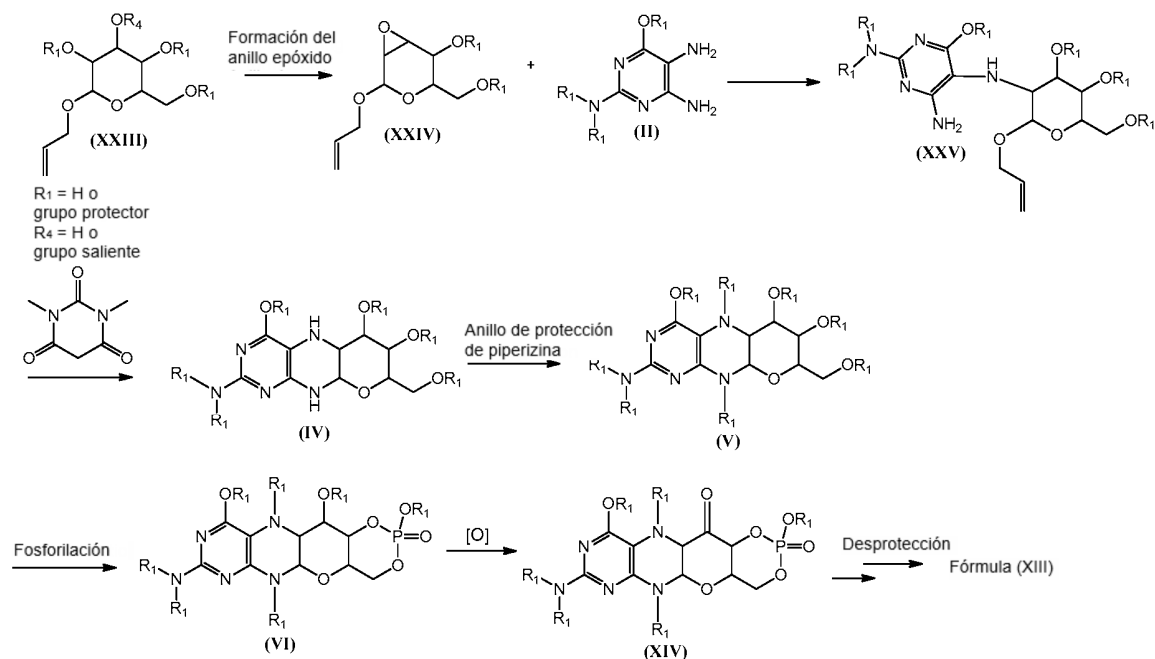


15

Alternativamente, el compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse como se muestra en el esquema 20. Un compuesto de fórmula (XXIII) puede someterse a epoxidación para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIV). El compuesto de fórmula (XXIV) puede acoplarse a un compuesto de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (XXV). El compuesto de fórmula (XXV) puede someterse a una reacción de cierre del anillo para producir el derivado de piperizina de fórmula (IV). Los átomos de nitrógeno del anillo de piperizina del compuesto de fórmula (IV) pueden protegerse en condiciones convencionales para dar un derivado de fórmula (V). La fosforilación de un compuesto de fórmula (V) proporciona compuestos de fórmula (VI). La estructura de fórmula (VI) puede oxidarse para producir compuestos de fórmula (XIV). La desprotección global del compuesto de fórmula (XIV) puede proporcionar el compuesto de fórmula (XIII).

20

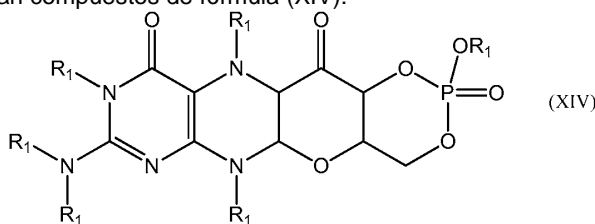
Esquema 20



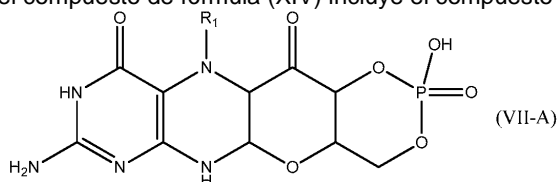
El compuesto de fórmula (XIII) puede aislarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIII) puede cristalizarse en presencia de HCl para formar la forma salina de HCl del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XIII) puede cristalizarse como la forma salina de HBr del compuesto. El compuesto de fórmula (XIII) puede aislarse también, por ejemplo, por precipitación como una sal de sodio tratando con NaOH. El compuesto de fórmula (XIII) es lábil en ciertas condiciones de reacción y de almacenamiento. En algunas realizaciones, la solución final que comprende el compuesto de fórmula (XIII) puede acidificarse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo el compuesto de fórmula (XIII), si se almacena en solución, puede almacenarse en una solución ácida.

Compuestos de fórmula (XIV):

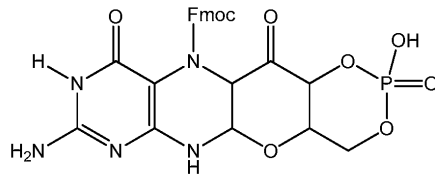
En otra realización, se preparan compuestos de fórmula (XIV):



o las sales farmacéuticamente aceptables o los hidratos de los mismos, en los que R_1 es independientemente H o un grupo protector. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIV) incluye el compuesto (XIV-A):

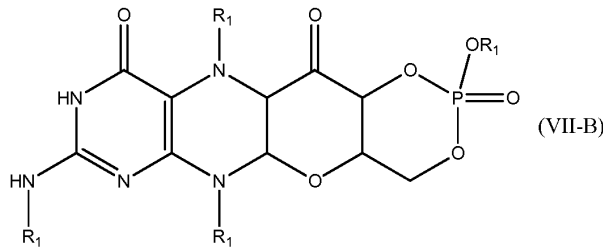


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 es H o un grupo protector. El compuesto de fórmula (XIV) también incluye, por ejemplo, el compuesto:



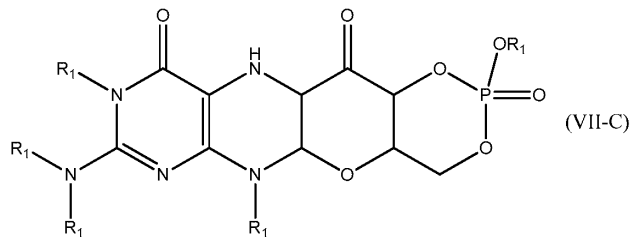
2-óxido de 8-amino-2-hidroxi-10,12-dioxo-4,4a,5a,6,9,10,12,12a-octahidro-[1,3,2]dioxafosfinino[4',5':5,6]pirano[3,2-g]pteridina-11(11aH)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XIV) incluye el compuesto (XIV-B):



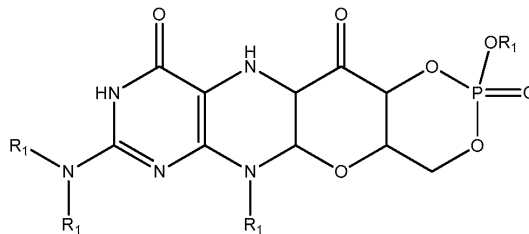
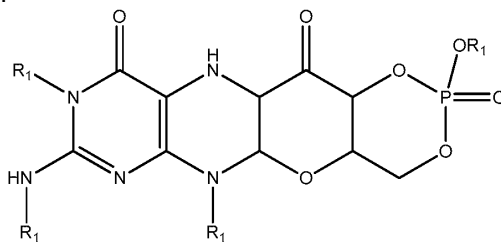
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XIV) incluye el compuesto (XIV-C):

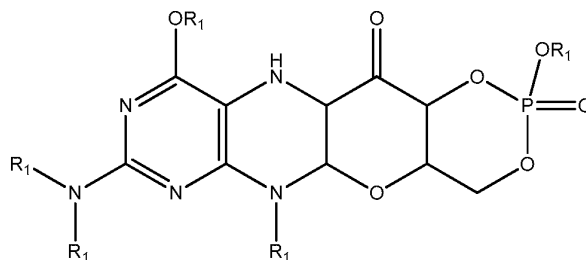


10

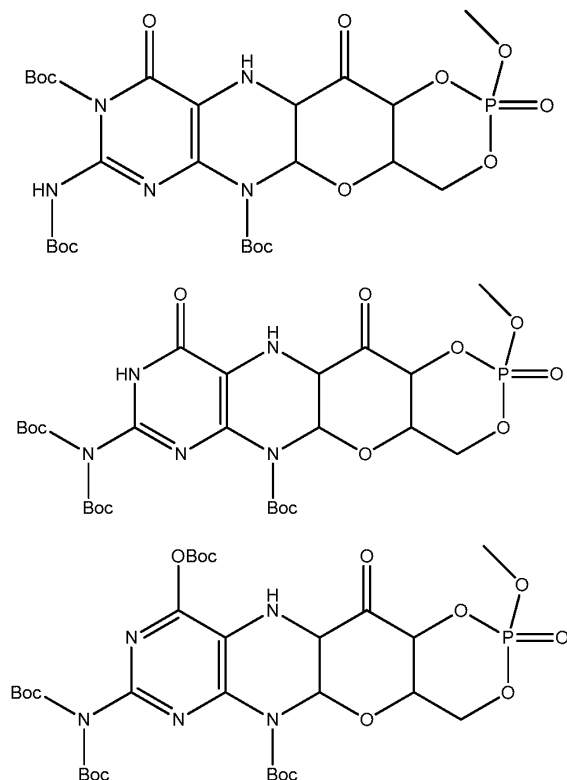
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (XIV) puede incluir uno o más de los siguientes:



15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) puede incluir uno o más de los siguientes:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, uno o más más de los compuestos anteriores puede separarse por los expertos en la materia mediante una diversidad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom, et al., J. Combi. Chem. 6(6), 874 (2004) y por cromatografía en sílice en fase normal.

Como se indica, ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (XIV) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenzo[b]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsilietilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(*N,N*-dicrohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metilietilo, carbamato de 2-metilsulfonietilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-acilobencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

40

El grupo protector 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.

5 El grupo protector éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiomtilo (MTM), feniltiomtilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 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).

10 El grupo protector éster puede incluir acetato, formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo.

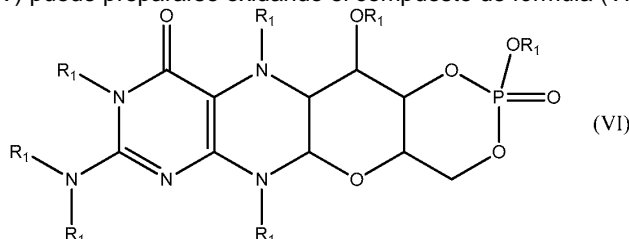
15 El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetil, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

20 Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunas realizaciones, el grupo protector R₁ es carbamato de *t*-butilo (Boc).

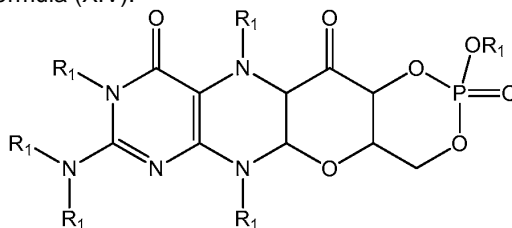
25 La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (XIV). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (XIV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento del producto aislado.

El compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse oxidando el compuesto de fórmula (VI):



30

para preparar un compuesto de fórmula (XIV):



35 en el que:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

40 En esta síntesis, un compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con cualquier agente oxidante adecuado para formar selectivamente la cetona de fórmula (XIV). Los agentes oxidantes y las condiciones adecuados pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede formarse un compuesto de fórmula (XIV) tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de rutenio, tal como RuO₄/NMO. Pueden usarse también otros oxidantes, tales como el reactivo de Dess-Martin, DMSO/anhídrido trifílico, TFAA/DMSO, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, ácido nítrico, 45 nitratos, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, peróxido, yodo, ozono, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, ácido persulfúrico, sulfóxidos, ácido sulfúrico, reactivo de Tollens, 2,2'-dipiridildisulfuro (DPS) y tetróxido de osmio. En una realización, las condiciones de oxidación se realizan de tal manera que el anillo de pirazina del compuesto (VI) no se oxide. En algunas realizaciones, el agente oxidante se elige de RuO₄/NMO, reactivo de Dess-Martin, DMSO/anhídrido trifílico y PDC.

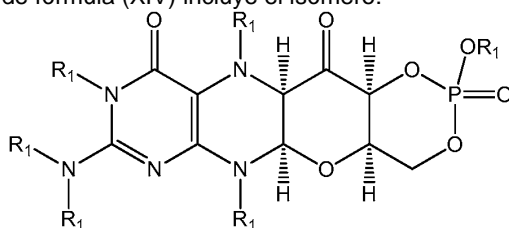
50

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

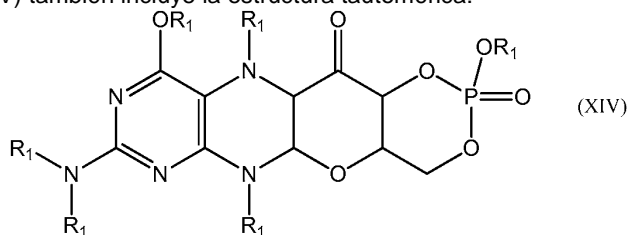
Un compuesto de fórmula (XIV) también puede prepararse deshidratando un compuesto de fórmula (VII). Las condiciones de reacción adecuadas para una reacción de deshidratación tal se determinan fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) puede combinarse con un ácido o una base concentrados para preparar un compuesto de fórmula (XIV).

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (XIV) puede regular la estereoespecificidad de las etapas sucesivas en la síntesis de la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (XIV) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

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



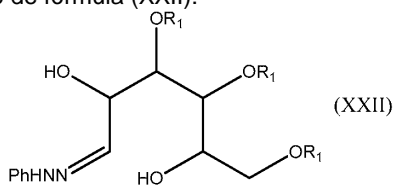
El compuesto de fórmula (XIV) también incluye la estructura tautomérica:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

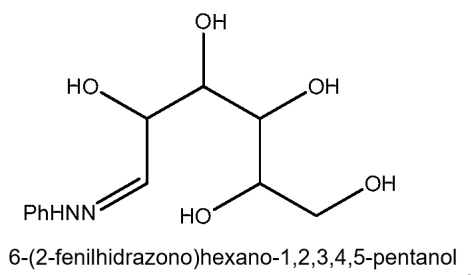
Compuestos de fórmula (XXII):

Otro ejemplo se refiere a un compuesto de fórmula (XXII):



o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo, en el que cada R_1 es independientemente H o un grupo protector.

Como se indica, los grupos hidroxilo en el compuesto de fórmula (XXII) pueden estar en forma protegida o desprotegida. Por ejemplo, en una forma desprotegida, el compuesto de fórmula (XXII) puede incluir el compuesto (XXII-A):



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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (XXII) pueden protegerse con un grupo protector R₁. Para este fin, R₁ puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R₁ pueden ser el mismo o diferentes.

El grupo protector éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (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-metilsulfonilbencilo (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 éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo.

El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunos ejemplos, el grupo protector R₁ es carbamato de *t*-butilo (Boc).

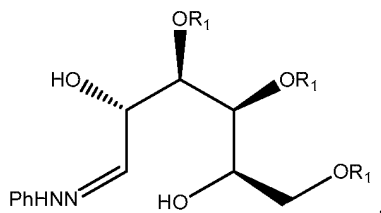
En algunas realizaciones, dos grupos R₁ adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R₁ en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de fórmula (XXII) pueden combinarse para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano.

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

Un compuesto de fórmula (XXII) puede prepararse por métodos conocidos (véase, por ejemplo Goswami, S.; Adak, A.K. Tetrahedron Lett. (2005), 46, 221-224) u obtenerse comercialmente.

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (XXII) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (XXII) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

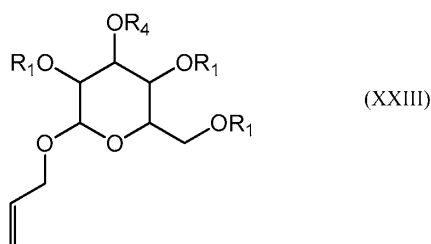
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XXII) incluye el isómero:



o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo.

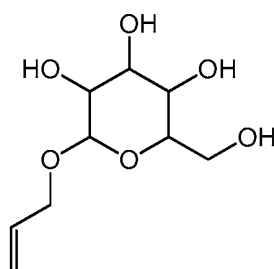
Compuestos de fórmula (XXIII):

Otro ejemplo se refiere a un compuesto de fórmula (XXIII):



o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo, en el que cada R_1 es independientemente H o un grupo protector y R_4 es H o un grupo saliente.

5 Como se indica, los grupos hidroxilo en el compuesto de fórmula (XXIII) pueden estar en forma protegida o desprotegida. Por ejemplo, en una forma desprotegida, el compuesto de fórmula (XXIII) puede incluir el compuesto 2-(aliloxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol:



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

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Ciertos grupos amino y/o hidroxilo de la estructura de fórmula (XXIII) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

20 El grupo protector éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 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-metilsulfonilbencilo (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 éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo.

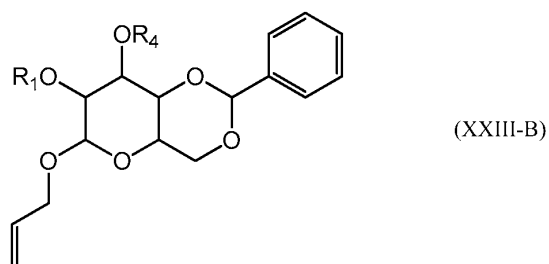
30 El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

35 Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunos ejemplos, el grupo protector R_1 es carbamato de *t*-butilo (Boc).

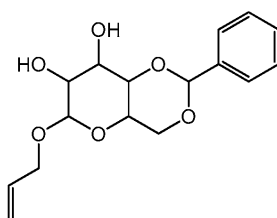
40 En algunas realizaciones, dos grupos R_1 adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de fórmula (XXIII) pueden combinarse para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXIII) puede ser un compuesto de fórmula (XXIII-B):

45

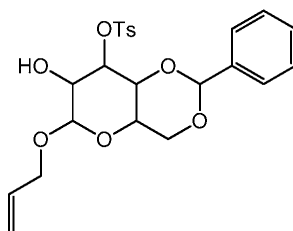


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, un compuesto de (XXIII) puede incluir un compuesto:

5



o



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

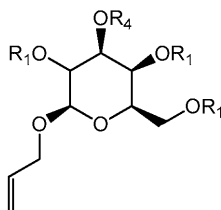
15 La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (XXIII). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (XXIII) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento del producto aislado.

20 Como se indica anteriormente, R₄ puede ser un grupo saliente. Para este fin, R₄ puede incluir cualquier grupo saliente hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia química. Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de grupos protectores hidroxilo pueden incluir tosilatos, brosilatos, nosilatos, mesilatos, oxonios, triflatos, nonaflatos y tresilatos.

Un compuesto de fórmula (XXIII) puede prepararse por métodos conocidos u obtenerse comercialmente.

25 Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (XXIII) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (XXIII) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

30 En un ejemplo, el compuesto de fórmula (XXIII) incluye el isómero:

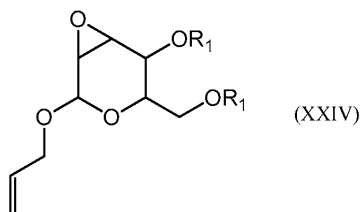


o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo.

35

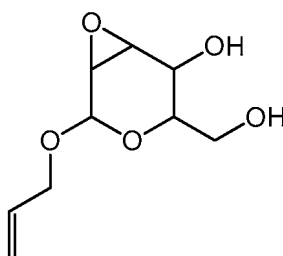
Compuestos de fórmula (XXIV):

Otro ejemplo se refiere a un compuesto de fórmula (XXIV):



5 o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo, en el que cada R_1 es independientemente H o un grupo protector.

10 Como se indica, los grupos hidroxilo en el compuesto de fórmula (XXIV) pueden estar en forma protegida o desprotegida. Por ejemplo, en una forma desprotegida, el compuesto de fórmula (XXIV) puede incluir el compuesto 2-(aliloxi)-4-(hidroximetil)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol:



2-(aliloxi)-4-(hidroximetil)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Ciertos grupos hidroxilo de la estructura de fórmula (XXIV) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

20 El grupo protector éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiommetilo (MTM), feniltiommetilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 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 (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsililo (TIPS).

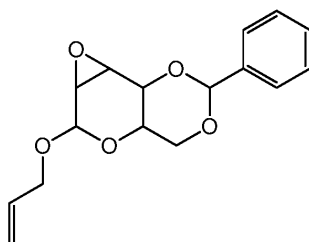
30 El grupo protector éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivalato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo.

35 El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

40 En algunos ejemplos, el grupo protector R_1 es carbamato de *t*-butilo (Boc).

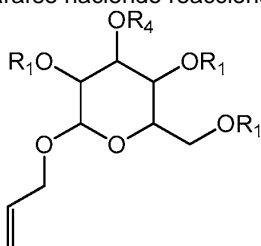
45 En algunos ejemplos, dos grupos R_1 adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, los grupos R_1 en las posiciones 4 y 5 del componente del anillo hexosa de fórmula (XXIV) pueden combinarse para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXIV) puede ser un compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

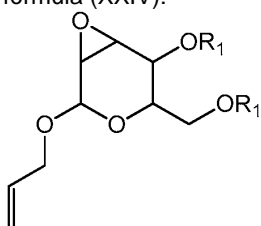
- 5 La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (XXIV). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (XXIV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento del producto aislado.

Un compuesto de fórmula (XXIV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII):



10

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



15

en el que R₁ es independientemente H o un grupo protector y R₄ es H o un grupo saliente, como se define anteriormente.

20

En esta síntesis, un compuesto de fórmula (XXIV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con cualquier base adecuada para formar selectivamente el epóxido de fórmula (XXIV). Las bases y las condiciones adecuadas pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXIV) puede formarse tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (XXIII) con una base fuerte, tal como hidróxido sódico. También pueden usarse otras bases, tales como hidróxido potásico, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de estroncio, hidróxido cálcico, hidróxido de magnesio, hidróxido de litio, hidróxido de rubidio, butilo de litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, amida sódica, hidruro sódico y bis(trimetilsilil)amida de litio.

25

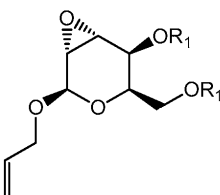
Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo tratando un compuesto de fórmula (XXIII) con hidróxido sódico en un disolvente orgánico a aproximadamente 0 °C calentando después a temperatura ambiente durante toda la noche para producir un compuesto de fórmula (XXIV).

30

Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (XXIV) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (XXIV) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

35

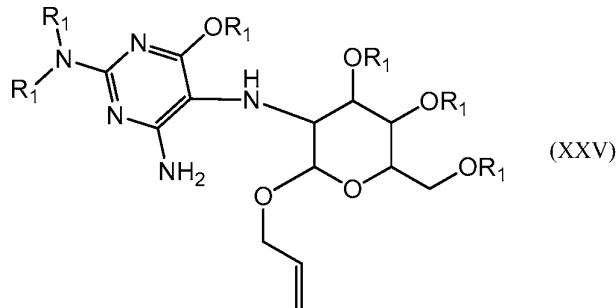
En un ejemplo, el compuesto de fórmula (XXIV) incluye el isómero:



o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo.

Compuestos de fórmula (XXV):

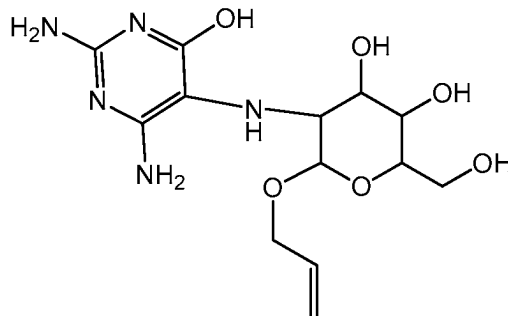
5 Otro ejemplo se refiere a un compuesto de fórmula (XXV):



10 o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo, en el que cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

Como se indica, los grupos hidroxilo en el compuesto de fórmula (XXV) pueden estar en forma protegida o desprotegida. Por ejemplo, en una forma desprotegida, el compuesto de fórmula (XXV) puede incluir el compuesto

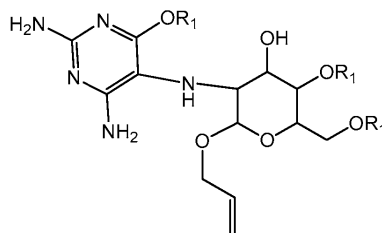
15



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

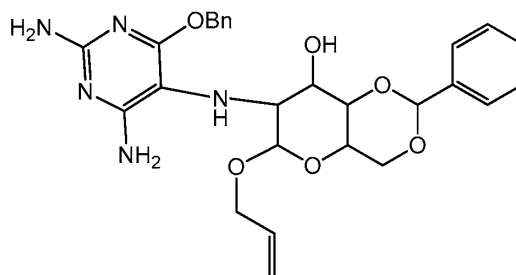
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, uno o más de los grupos hidroxilo pueden estar protegidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XXV) puede incluir un compuesto de fórmula (XXV-A):

20



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

25



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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Como se indica, ciertos grupos hidroxilo de la estructura de fórmula (XXV) pueden protegerse con un grupo protector R_1 . Para este fin, R_1 puede incluir cualquier grupo funcional amino o hidroxilo adecuado elegido por un experto en la materia de la química. Por ejemplo, los grupos amino protectores dentro del alcance de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores derivados de carbamato, amida, *N*-alquilo o *N*-arilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos protectores hidroxilo pueden incluir grupos protectores éster, éter, carbonato o sulfonato. Los grupos protectores R_1 pueden ser el mismo o diferentes.

En particular, el grupo protector 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, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilmetilo (Tbfmoc), carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo (Climoc), carbamato de 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-2-ilmetilo (Bsmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsilietilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-boc), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBoc), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de *N*-2-pivaloilamino-1,1-dimetiletilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), carbamato de 2-(*N,N*-diclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de 1-adamantilo (1-Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (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-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfonietilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 2-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ) y *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector carbamato se elige de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (Boc) y carbamato de carboxibencilo (cbz).

El grupo protector 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 éter puede incluir grupos protectores metilo, metoxi metilo (MOM), benciloximetoxi (BOM), metoxietoximetilo (MEM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiltiomtilo (MTM), feniltiomtilo (PTM), azidometilo, cianometilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 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-metilsulfonilbencilo (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 éster puede incluir acetoxi (OAc), formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo y 9-fluorencarboxilato de arilo.

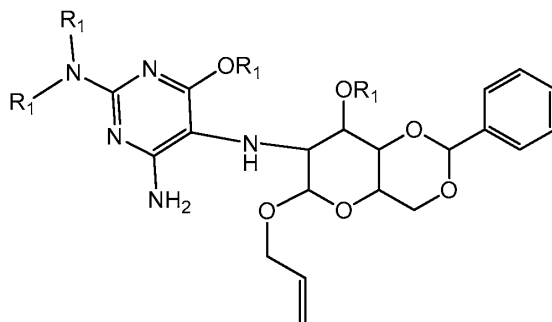
El grupo protector carbonato puede incluir carbonato de aril metilo, carbonato de 1-adamantilo (Adoc-OAr), carbonato de *t*-butilo (BOC-OAr), carbonato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz-OAr), carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo (Doc-OAr), carbonato de aril 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de aril vinilo, carbonato de aril bencilo y carbonato de arilo.

Los grupos protectores sulfonato pueden incluir metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo y 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En algunos ejemplos, el grupo protector R_1 es carbamato de *t*-butilo (Boc).

En algunos ejemplos, dos grupos R_1 adyacentes se juntan para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 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 fórmula (XXV) pueden combinarse para formar un resto acetal de isopropilidina, un acetal de bencilidina, un 1,5-dioxaspiro[5.5]undecano (acetal de ciclohexilideno), un 6,10-dioxaspiro[4.5]decano (acetal de cilopentilideno) o un 2-isobutil-2-metil-1,3-dioxano. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXV) puede incluir un compuesto:

5

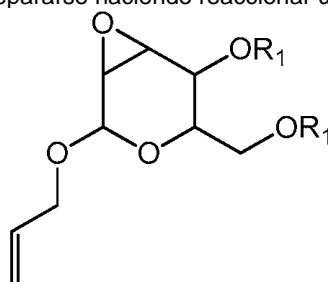


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

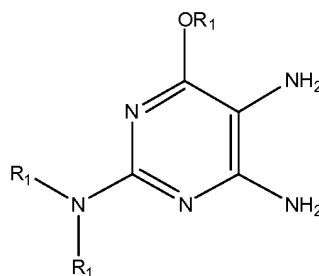
La protección de ciertos grupos amino e hidroxilo puede mejorar la solubilidad de los compuestos de fórmula (XXV). Por ejemplo, la preparación de derivados acetilo de fórmula (XXV) puede mejorar la solubilidad y aumentar el rendimiento del producto aislado.

15

Un compuesto de fórmula (XXV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV):

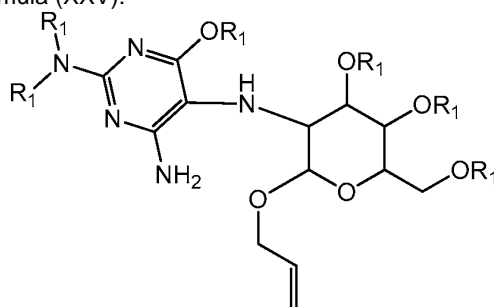


con un compuesto de fórmula (II):



20

para producir un compuesto de fórmula (XXV):



25

en el que R_1 es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

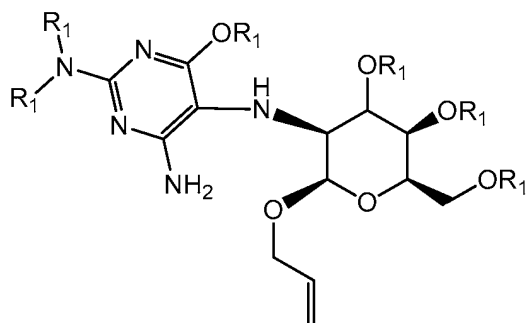
En esta síntesis, un compuesto de fórmula (XXV) puede prepararse acoplado un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (II) para formar el compuesto de fórmula (XXV). Las condiciones adecuadas de reacción pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede formarse un compuesto de

fórmula (XXV) tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (XXIV) y (II) en presencia de un oxidante, tal como perclorato de litio. Pueden usarse también 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 hexavalente, 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 puede llevarse a cabo tratando una mezcla de un compuesto de fórmula (XXIV) y (II) con perclorato de litio en un disolvente orgánico mientras se calienta (por ejemplo, a aproximadamente 90°C) para producir un compuesto de fórmula (XXV).

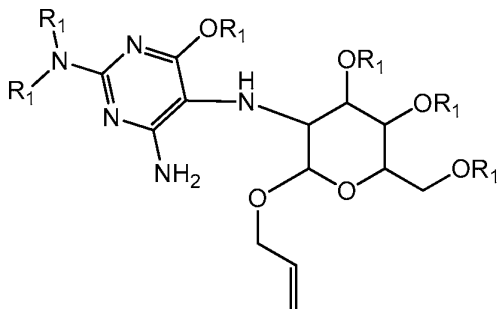
Como se entenderá, la forma isomérica de la estructura de fórmula (XXV) puede gobernar la estereoespecificidad de los intermedios posteriores en las etapas sucesivas de la síntesis de la fórmula (I) o la fórmula (XIII). En consecuencia, puede aislarse un isómero particular en esta etapa de la síntesis o, alternativamente, pueden llevarse a través mezclas isoméricas de fórmula (XXV) y aislarlas en etapas posteriores de la síntesis.

En un ejemplo, el compuesto de fórmula (XXV) incluye el isómero:



o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del mismo.

El compuesto de fórmula (XXV) puede usarse después para producir un compuesto de fórmula (IV). Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXV):



con ácido 1,3-dimetilbarbitúrico para producir un compuesto de fórmula (IV), en el que cada R_1 es independientemente H o un grupo protector, como se define anteriormente.

En esta síntesis, puede prepararse un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) con ácido 1,3-dimetilbarbitúrico en presencia de un catalizador para formar el compuesto de fórmula (IV). Los catalizadores y las condiciones de reacción adecuados pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXV) puede formarse tras el tratamiento de un compuesto de fórmula (XXIV) y (II) en presencia de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). También pueden usarse otros catalizadores.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse por una diversidad de rutas, dependiendo de si se desea el tratamiento local o bien sistémico y del área a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y en las membranas mucosas incluyendo el transporte intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por

nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis de bolo único o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y las formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizados, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, las bases acuosas, en polvo u oleaginosas, los espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración tópica. Para producir las composiciones proporcionadas en el presente documento, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de un vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, una bolsita, un papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa como un vehículo, transportador o medio para el ingrediente activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del principio activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Para preparar una formulación, puede molerse un compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si un compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de 75 μm (malla 200). Si un principio activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 425 μm (malla 40).

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones de los compuestos divididos finamente (nanoparticulados) proporcionadas en el presente documento pueden prepararse por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud Internacional n.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato magnésico y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden formularse de tal manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto proporcionado en el presente documento. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de forma uniforme a lo largo de toda la composición de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo proporcionado en el presente documento.

Los comprimidos o las píldoras proporcionados en el presente documento pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envuelta sobre el formador. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que pueda liberarse con retardo. Puede usarse una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incorporarse para la administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, de forma adecuada jarabes con sabor, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsiones con sabor con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se formulan para la administración intravenosa. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles (donde sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista una capacidad fácil para ponerlo en una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectadas puede llevarse aproximadamente incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtrado. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y secado por congelación, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución del mismo previamente esterilizada por filtrado.

Las composiciones para la inhalación o la insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la ruta oral o respiratoria nasal para el efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una máscara facial, carpa o máquina de respiración por presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, en suspensión o en polvo pueden administrarse oral o nasalmente desde dispositivos que transportan la formulación de una forma apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, éter de alquilo de polioxietileno, propilenglicol, Vaselina blanca y similares. Las composiciones vehículo de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más otros compuestos, por ejemplo, glicerolmonoestearato, PEG-glicerolmonoestearato y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, de forma adecuada en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente un 0,1, al menos aproximadamente un 0,25, al menos aproximadamente un 0,5, al menos aproximadamente un 1, al menos aproximadamente un 2 o al menos aproximadamente un 5 % en peso del compuesto proporcionado en el presente documento. Las formulaciones tópicas pueden envasarse de forma adecuada en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente a las instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada.

En una realización, los compuestos proporcionados en el presente documento se preparan con vehículos que protegerán los compuestos frente a la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de transporte microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Tales formulaciones pueden prepararse usando técnicas convencionales u obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (incluyendo liposomas marcados para células seleccionadas con anticuerpos monoclonales para antígenos celulares) también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse para esterilizar. Las soluciones acuosas pueden envasarse para usar como tal o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del

compuesto estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores darán como resultado la formación de las sales farmacéuticas.

5 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más usualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. La frase "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

15 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará 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 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.

20 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará 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 aproximadamente 300 a aproximadamente 350, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

30 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará 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.

Pueden usarse dosis similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos proporcionados en el presente documento.

40 El compuesto activo puede ser eficaz por encima de un intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratarse, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

45 La cantidad de compuesto o de composición administrada a un paciente variará dependiendo de qué se está administrando, del fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad eficaz para curar o al menos retirar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad o afección a tratarse así como el juicio del médico que atiende dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

50 La dosificación terapéutica de un compuesto proporcionado en el presente documento puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y la condición del paciente y el juicio del médico que prescribe. La proporción o la concentración de un compuesto proporcionado en el presente documento en una composición farmacéutica pueden variar dependiendo de un número de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden proporcionarse en una solución tamponada fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos son de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación probablemente depende de tales variables como el tipo y el grado del avance de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficiencia biológica relativa del compuesto

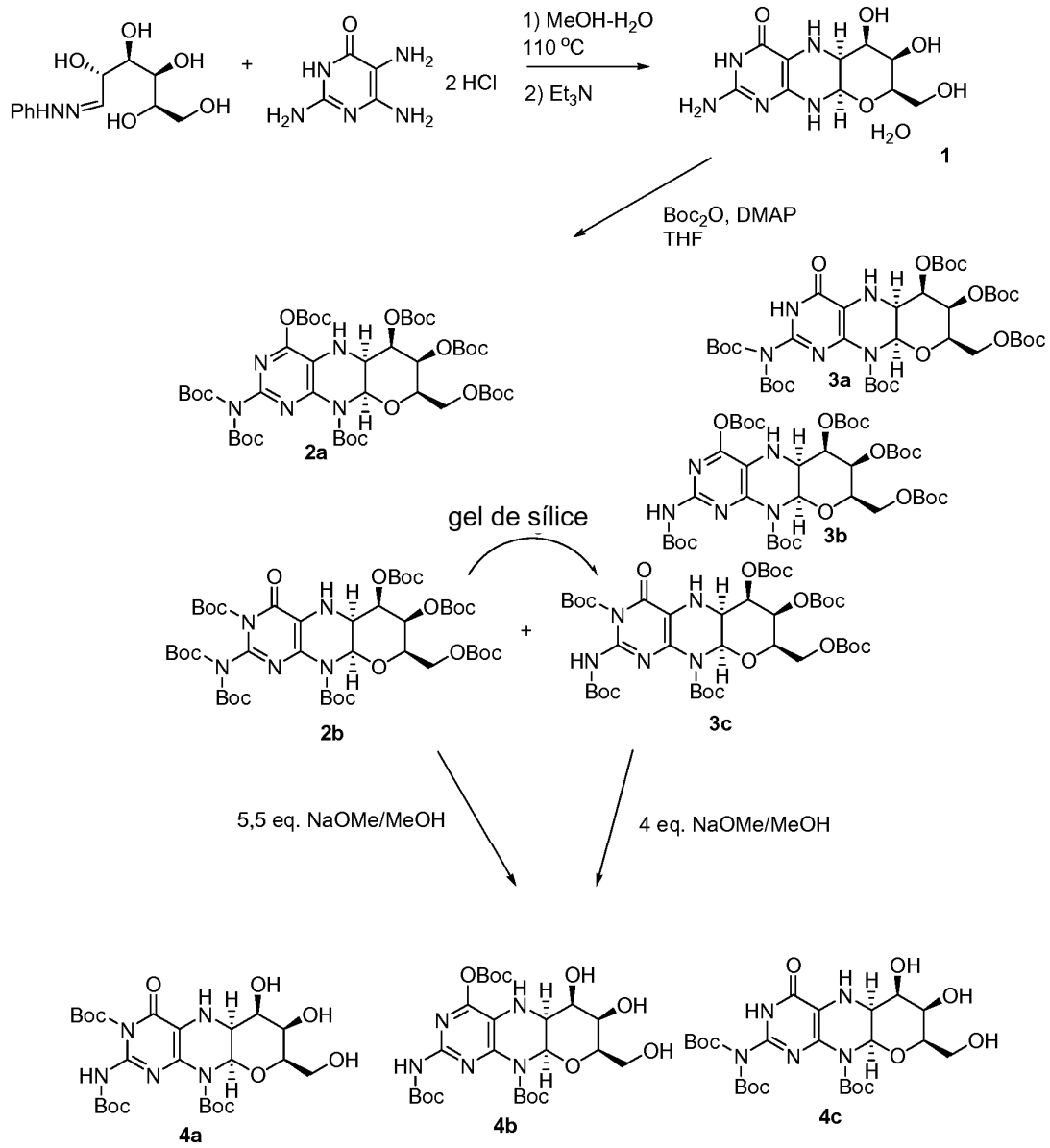
seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales.

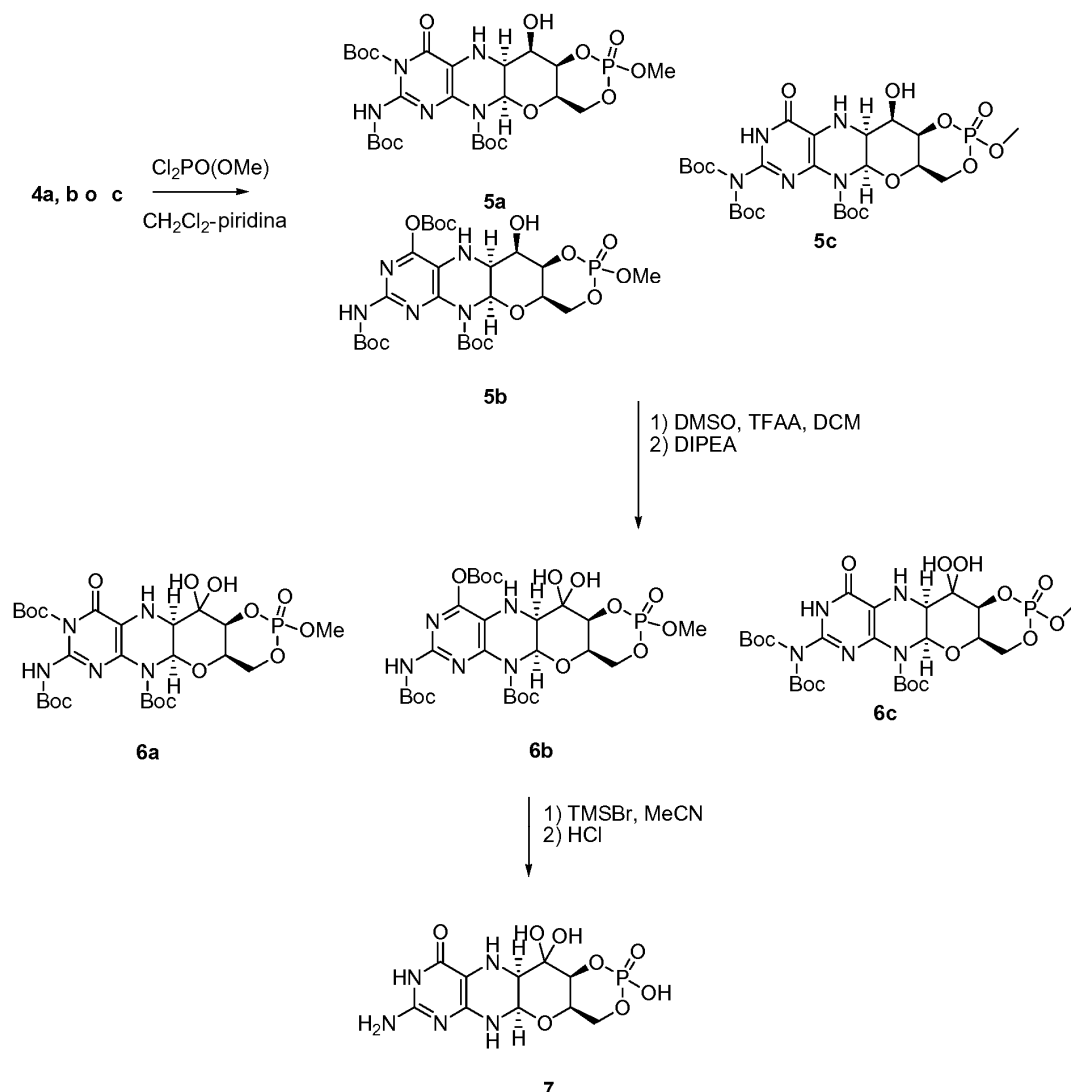
Ejemplos

5

Ejemplo 1. Preparación de precursor Z (PMPc)

Esquema 21.





Parte experimental.

Se realizaron reacciones sensibles al aire en argón. Se secaron soluciones orgánicas sobre MgSO_4 anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se obtuvieron disolventes anhidro y de cromatografía comercialmente (disolvente de clasificación anhidro de Sigma-Aldrich Fine Chemicals) y se usaron sin ninguna purificación adicional. Se realizó una cromatografía en capa fina (t.l.c.) en láminas de vidrio o de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 F_{254} . Se visualizaron compuestos orgánicos bajo luz UV o con el uso de un baño de molibdato de amonio (5 % en peso) y sulfato de cerio (IV) 4 H_2O (0,2 % en peso) en H_2SO_4 ac. (2M), uno de I_2 (0,2 %) y KI (7 %) en H_2SO_4 (1M) o ninhidrina en EtOH al 0,1 %. La cromatografía (columna ultrarrápida) se realizó en gel de sílice (40 - 63 μm) o en un sistema automatizado con posibilidad de gradiente continuo. Se grabaron las rotaciones ópticas a una longitud de paso de 1 dm y están en unidades de 10^{-1} grados $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$; las concentraciones están en g/100 ml. Se midieron los espectros de RMN ^1H en CDCl_3 , CD_3OD (Me_4Si interno, δ 0 ppm) o D_2O (HOD, δ 4,79 ppm) y los espectros de RMN ^{13}C en CDCl_3 (línea central, δ 77,0 ppm), CD_3OD (línea central, δ 49,0 ppm) o $\text{DMSO } d_6$ (línea central δ 39,7 ppm) D_2O (sin referencia interna o CH_3CN interno, δ 1,47 ppm donde se indica). Las asignaciones de las resonancias ^1H y ^{13}C se basaron en experimentos de 2D (^1H - ^1H DQF-COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC) y DEPT. Las RMN ^{31}P se ejecutaron a 202,3 MHz y se informan sin referencia. Los espectros de masas de electropulverizador de alta resolución (ESI-HRMS) se grabaron en un Espectrómetro de Masas en Tándem Q-TOF. Los microanálisis se realizaron por el Departamento Microanalítico de Campbell, 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,10Hpirano[3,2-g]pteridin-4-ona (1).

Dihidrocloruro 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), fenilhidrazona de D-galactosa (Goswami, 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 $^\circ\text{C}$) en una mezcla 1:1 de $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (400 ml) durante 2 h. Después

de enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter de dietilo (500 ml), el matraz se agitó y la capa de éter de dietilo se decantó y se descartó. El proceso se repitió con dos porciones adicionales de éter de dietilo (500 ml) y después se evaporaron los volátiles que quedaban. Se añadieron sucesivamente metanol (40 ml), H₂O (40 ml) y trietilamina (39,4 ml, 280 mmol) 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 como un monohidrato (5,05 g, 36 %) de pureza adecuada para usar adicionalmente. Se recristalizó una porción analítica a partir de DMSO-EtOH o H₂O hirviendo. PE 226 °C. $[\alpha]_D^{20} + 135,6$ (c1,13, DMSO). RMN ¹H (DMSO *d*₆): 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 ~ 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 (m a, 1H). RMN ¹³C (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). Anál. Calc. para C₁₀H₁₅N₅O₅·H₂O 39,60 C, 5,65 H, 23,09 N, encontrado 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-*terc*-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 en A. Después de 20 h resultó una solución transparente. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió en gel de sílice (gradiente del 0 al 40 % de EtOAc n hexanos) para dar dos fracciones de producto. El primer producto que eluyó fue una espuma amarilla (1,46 g). Se observó por RMN ¹H que era una mezcla de dos componentes que contienen principalmente un producto con siete grupos Boc (2a o 2b). Se cristalizó una muestra a partir de EtOAc-hexanos para dar 2a o 2b como un sólido cristalino fino. PE 189 - 191 °C. $[\alpha]_D^{20} - 43,6$ (c 0,99, MeOH). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,71 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,15 (dt, J = 3,5, ~ 1,0, 1H), 4,97 (t, J = 3,8, 1H), 4,35 (t a, J = ~ 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). RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 152,84 (C), 152,78 (C), 151,5 (C), 150,9 (C), 150,7 (2 x 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 x 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 x CH₃), 27,7 (CH₃), 27,6 (3 x CH₃). MS-ESI+ para C₄₅H₇₂N₅O₁₉⁺ (M+H)⁺, Calc. 986,4817 encontrado 986,4818. Anál. calc. para C₄₅H₇₁N₅O₁₉·H₂O 54,39 C, 7,39 H, 6,34 N; encontrado 54,66 C, 7,17 H, 7,05 N. Se obtuvo una segunda fracción como una espuma amarilla (2,68 g) que por RMN ¹H era un producto con seis grupos Boc presentes (3a, 3b o 3c).

Se cristalizó una pequeña cantidad a partir de EtOAc-hexanos para dar cristales incoloros. $[\alpha]_D^{20} - 47,6$ (c, 1,17, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,10 (s a, 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). RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 156,6 (C), 153,0 (C), 152,9 (C), 151,9 (C), 150,6 (C), 149,4 (2 x C), 136,2 (C), 131,8 (C), 116,9 (C), 85,0 (2 x 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 x CH₃). MS-ESI+ para C₄₀H₆₄N₅O₁₇⁺ (M+H)⁺ calc, 886,4287, encontrado 886,4289.

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

Etapa 1 - La primera fracción de B anterior que contiene principalmente los compuestos 2a o 2b (1,46 g, 1,481 mmol) se disolvió en MeOH (29 ml) y se añadió metóxido sódico en MeOH (1 M, 8,14 ml, 8,14 mmol). Después de dejar a temperatura ambiente durante 20 h la solución se neutralizó con una resina Dowex 50WX8 (H⁺) después los sólidos se filtraron y se evaporó el disolvente.

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

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 Chub) para dar 4a, 4b o 4c como un sólido de color crema (1,97 g). RMN ¹H (500 MHz, DMSO *d*₆): δ 12,67 (s a, D₂O intercambiado, 1H), 5,48 (d, J = 5,2 Hz, D₂O intercambiado, 1H), 5,43 (t, J = ~ 1,9 Hz, después del D₂O intercambiado se volvió un d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,00 (s a, D₂O intercambiado, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, D₂O intercambiado, 1H), 3,89 (dt, J = 5,2, 3,8 Hz, después del D₂O intercambiado se volvió un t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,0, 3,7 Hz, después del D₂O intercambiado se volvió un d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 18H). RMN ¹³C (125,7 MHz, DMSO *d*₆): δ 157,9 (C), 151,1 (C), 149,8 (2 x C), 134,6 (C), 131,4 (C), 118,8 (C), 83,5 (2 x 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 x CH₃). MS-ESI+ para C₂₅H₄₀N₅O₁₁⁺ (M+H)⁺ calc. 586,2719, encontrado 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 anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y piridina (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a -42 °C en un baño

de acetonitrilo/hielo seco. Se añadió diclorofosfato de metilo (187 μ l, 1,86 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h 20 min. Se añadió agua (10 ml) a la solución fría que se retiró después del baño frío y se diluyó con acetato de 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 adicionales con acetato de etilo y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con metanol al 2 - 20 % en acetato de etilo) dio el fosfato de metilo cíclico 5a, 5b o 5c (731 mg, 65 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,72 (bs, D₂O intercambiado, 1H), 5,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 5,41 (s, D₂O intercambiado, 1H), 4,95 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,70 (dt, J = 12,4, 1,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 22,1, 12,1 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 3,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,58 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 2,10 (bs, D₂O intercambiado, 1H + H₂O), 1,50 (s, 9H), 1,46 (s, 18H). RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃, línea central δ 77,0): δ 157,5 (C), 151,2 (C), 149,6 (2 x C), 134,5 (C), 132,3 (C), 117,6 (C), 84,7 (2 x C), 82,8 (C), 77,3 (CH), 74,8 (d, J = 4,1 Hz, CH), 69,7 (CH₂), 68,8 (d, J = 4,1 Hz, CH), 68,6 (d, J = 5,9 Hz, CH), 56,0 (d, J = 7,4 Hz, CH₃), 51,8 (CH), 28,1 (CH₃), 27,8 (CH₃). MS-ESI+ para C₂₆H₄₀N₅NaO₁₃P⁺ (M+Na)⁺, calc. 684,2252, encontrado 684,2251.

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

El compuesto 5a, 5b o 5c (223 mg, 0,34 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (7 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMSO anhidro (104 μ l, 1,46 mmol) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (104 μ l, 0,74 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 40 min. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (513 μ l, 2,94 mmol) y se continuó la agitación durante 50 min a -78 °C. Se añadió una solución saturada de NaCl (20 ml) y la mezcla se retiró del baño frío y se diluyó con CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso al 5 %, una solución de NaCl saturada 3:1: una solución de NaHCl₃ al 10 % y una solución de NaCl saturada sucesivamente, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto 6a, 6b o 6c (228 mg, cuant.) de pureza adecuada para uso adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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. RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): 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 (CH₂), 67,9 (CH), 56,2 (CH₃) 56,0 (CH), 28,2 (3 CH₃), 26,8 (6 CH₃) ppm. RMN ³¹P (500 MHz, CDCl₃): δ - 6,3 ppm.

30 F. Preparación de compuesto 7: 8-amino-4a,5a,6,9,11,11a,12,12a-octahidro-2,12,12-trihidroxi-2-óxido de (4aR,5aR,11aR,12aS)-1,3,2-dioxafosforino[4',5':5,6]pirano[3,2-g]pteridin-10(4H)-ona,

El compuesto 6a, 6b o 6c (10 mg, 14,8 μ mol) se disolvió en acetonitrilo seco (0,2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió bromotrimetilsilano (19,2 μ l, 148 μ mol) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h durante cuyo tiempo se formó un precipitado. Se añadió HCl_(ac) (10 μ l, 37 %) y la mezcla se agitó durante unos 15 min adicionales. La mezcla se centrifugó durante 15 min (3000 g) y se recogió el precipitado resultante. Se añadió acetonitrilo (0,5 ml) y la mezcla se centrifugó durante 15 min adicionales. Se repitió el lavado de acetonitrilo y la centrifugación dos veces adicionales y el sólido resultante se secó a vacío alto para dar el compuesto 7 (4 mg, 75 %). RMN ¹H (500 MHz, D₂O): 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 (m a, 1H), 3,44 (t, J = 1,4 Hz, 1H). RMN ³¹P (500 MHz, D₂O): δ -4,8 MS-ESI+ para C₁₀H₁₅N₅O₈P⁺, (M+H)⁺ calc. 364,0653, encontrado 364,0652.

45 Ejemplo 2. Comparación del precursor Z (PMPc) preparado sintéticamente 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 de precursor Z sintético (PMPc) y PMPc purificado de *E. coli*. La síntesis de Moco también implicó el uso de los componentes purificados MPT sintasa, gefirina, molibdato, ATP y apo-sulfito oxidasa de *E. coli*. Véase la Patente de Estados Unidos n.º 7.504.095 y "Biosynthesis and molecular biology of the molybdenum cofactor (Moco)" n Metal Ions in Biological Systems, Mendel, Ralf R. y Schwarz, Günter, Informa Plc, 2002, Vol. 39, páginas 317-68. El ensayo se basa en la conversión de PMPc en MPT, la posterior inserción de molibdato usando gefirina recombinante y ATP y finalmente la reconstitución de la apo-sulfito oxidasa humana.

55 Como se muestra en la Figura 1, la síntesis de Moco a partir de PMPc sintético se confirmó, y no se encontraron diferencias en la conversión de Moco en comparación con el PMPc purificado de *E. coli*.

60 Ejemplo 3. Comparación del precursor Z (PMPc) preparado sintéticamente con el preparado a partir de *E. coli* en la síntesis *in vitro* de MTP

La síntesis *in vitro* de Moco se comparó usando muestras de precursor Z sintético (PMPc) y PMPc purificado de *E. coli*. La síntesis de MPT también implicó el uso la MPT sintasa de *E. coli* ensamblada *in vitro*. Véase la Patente de Estados Unidos n.º 7.504.095 y "Biosynthesis and molecular biology of the molybdenum cofactor (Moco)" n Metal Ions in Biological Systems, Mendel, Ralf R. y Schwarz, Günter, Informa Plc, 2002, Vol. 39, páginas 317-68. Se realizaron tres repeticiones de cada experimento y se muestran en las Figuras 2 y 3.

Como se muestra en las Figura 2 y 3, la síntesis de MPT a partir de PMPc sintético se confirmó, y no se encontraron diferencias aparentes en la conversión de MTP cuando se compararon con el PMPc purificado de *E. coli*. Se ve una conversión lineal de PMPc en MPT en todas las muestras confirmando la identidad del PMPc sintético (véase la Figura 2). Se cree que las ligeras diferencias entre las repeticiones se deben a una determinación imprecisa de la concentración de PMPc sintético dada la presencia de cromóforos interferentes.

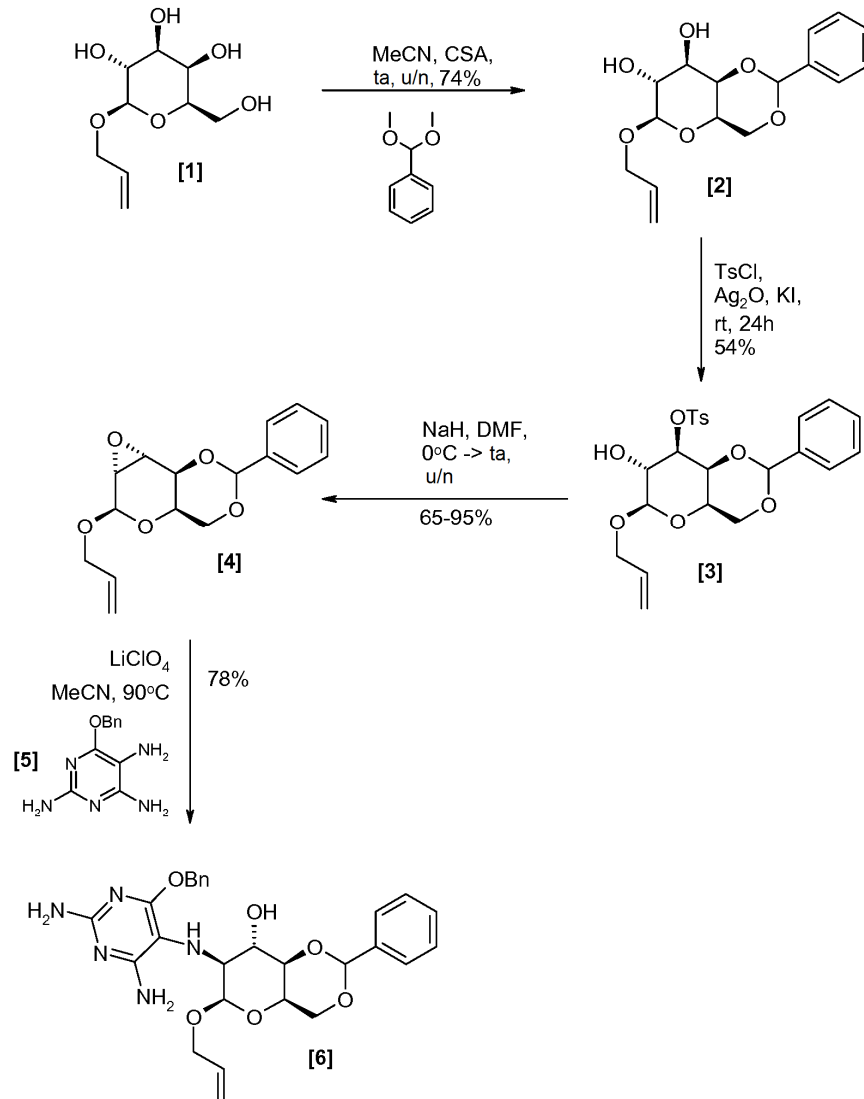
5

Ejemplo 4. Preparación del precursor Z (PMPc)

A. Preparación de materiales de partida

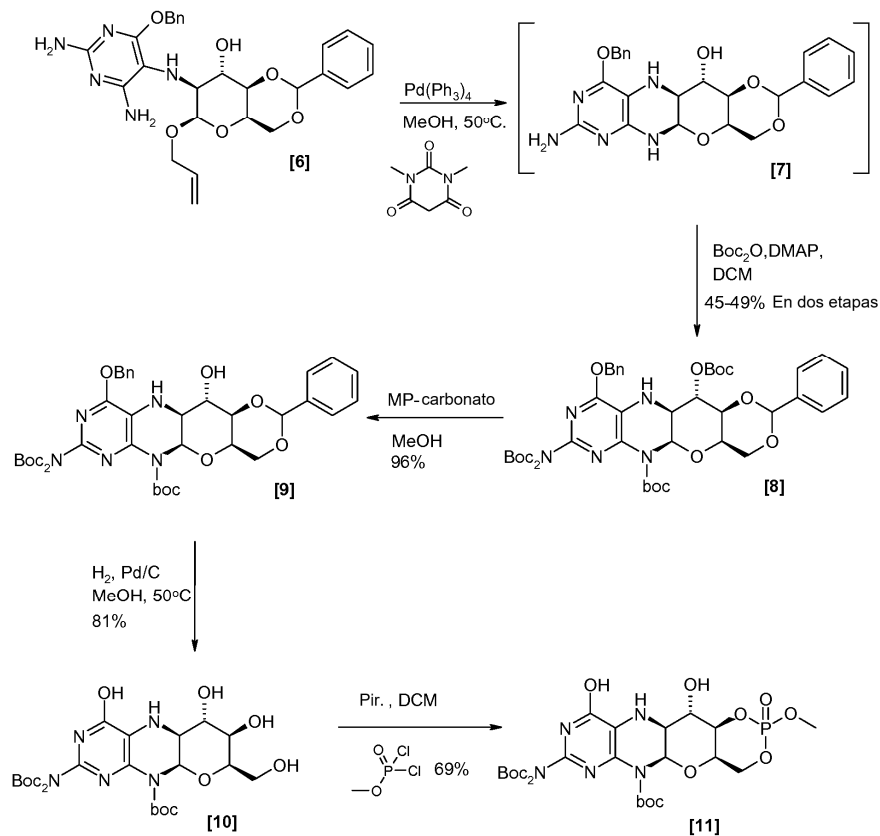
10

Esquema 22



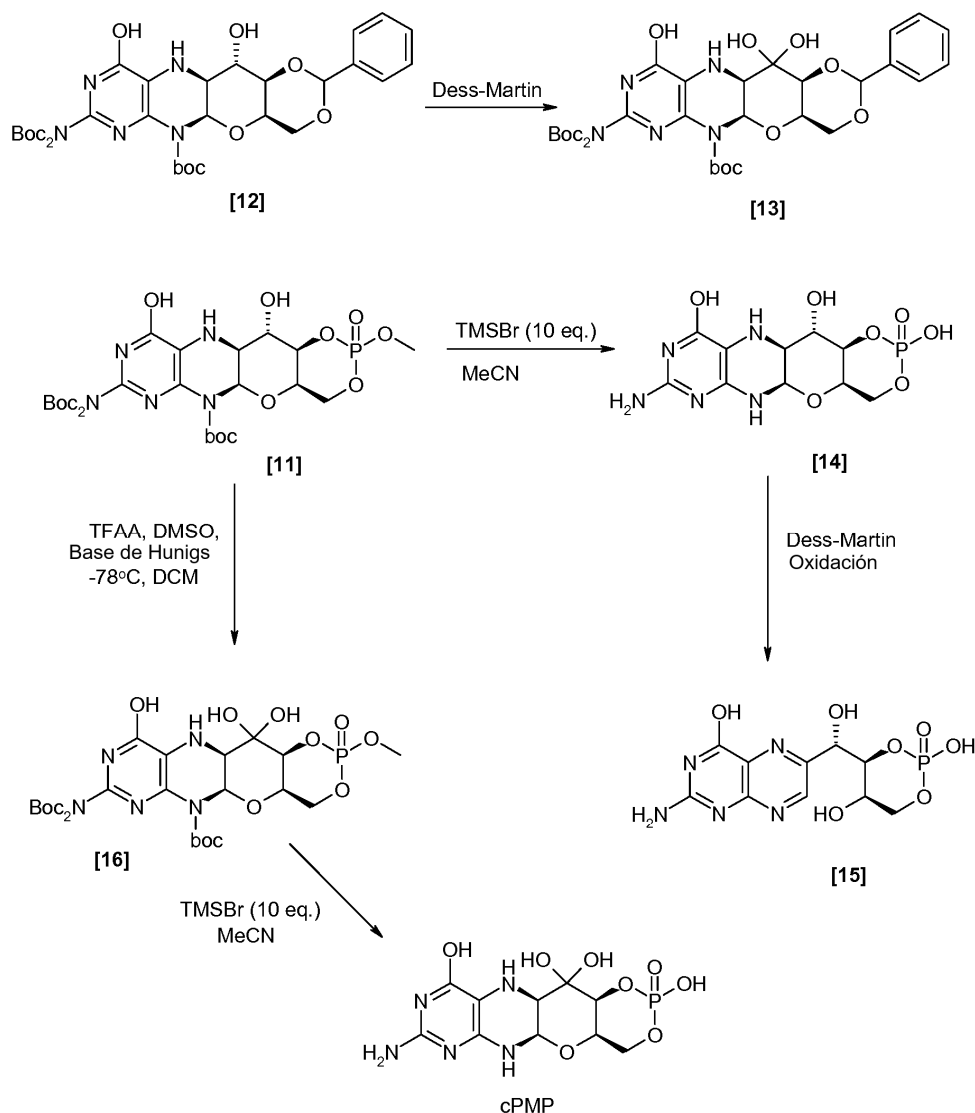
B. Introducción del fosfato protegido

Esquema 23.



La formación del fosfato cíclico usando el intermedio [10] (630 mg) dio el producto deseado [11] como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (494 mg, 69%).

Esquema 24.



C. Oxidación y desprotección global de la molécula

5 La oxidación del alcohol secundario en el gem-diol fue exitosa en el intermedio [12], pero el producto oxidado [13] mostró inestabilidad significativa y no pudo purificarse. Por esta razón, se intentó la desprotección del fosfato antes de la oxidación. Sin embargo, la reacción del intermedio [11] con TMSBr dio lugar a la desprotección completa de la molécula dando un intermedio [14]. Un intento de oxidar el alcohol en el gem-diol usando el peryodinato de Dess-

10 Martin dio la pteridina aromatzada [15].
La oxidación del intermedio [11] con el peryodinato de Dess-Martin dio una mezcla de materiales de partida, productos oxidados y varios productos secundarios. Finalmente, el intermedio [11] se oxidó usando el método descrito en el Ejemplo 1. Tras el tratamiento, solamente se observó oxidación parcial, dejando una mezcla 2:1 de [11]/[16]. La mezcla en bruto se sometió a la desprotección final. Se obtuvo un sólido blanco y se analizó por RMN

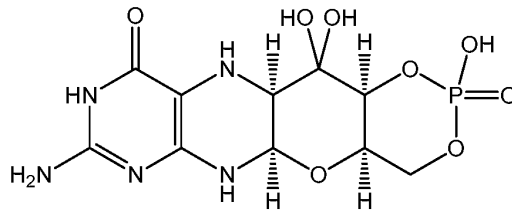
15 ¹H y por HPLC-MS. Estos análisis sugirieron que se ha producido PMPc junto con el precursor [11] desprotegido.

Debido a que las condiciones de HPLC analítica dieron una buena separación del PMPc de la mayoría de impurezas, este método se repetirá en una HPLC preparativa para aislar el material final.

20

REIVINDICACIONES

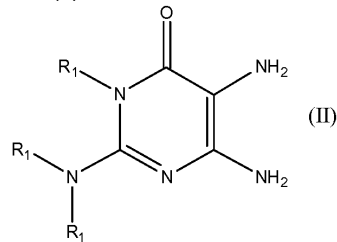
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



5

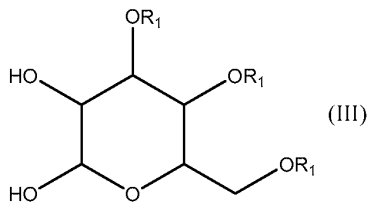
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso:

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



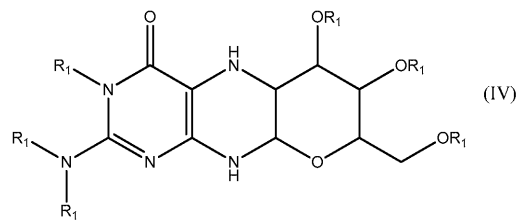
10 en la que:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector,
con un compuesto de fórmula (III):



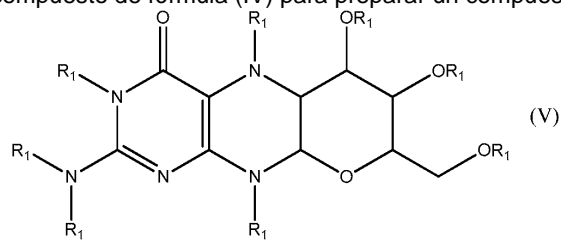
15

para producir un compuesto de fórmula (IV):



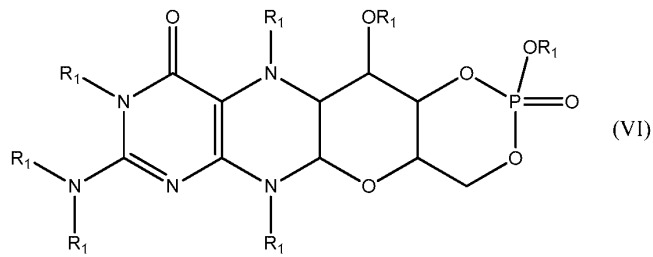
;

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

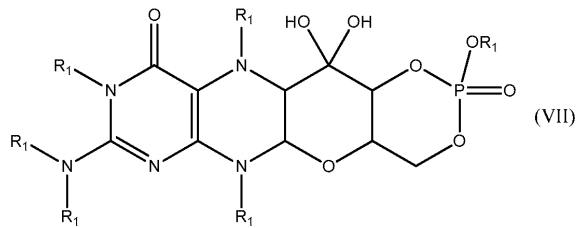


;

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

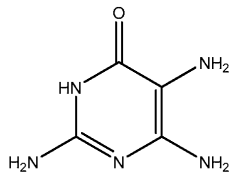


(d) oxidar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII):



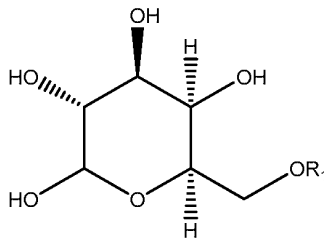
5 y (e) desproteger el compuesto de fórmula (VII) para preparar el compuesto de fórmula (I).

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) es:



10

3. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto de fórmula (III) es:

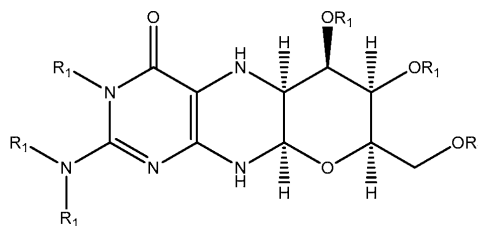


15 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la fosforilación de la etapa (c) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente de fosforilación P(V).

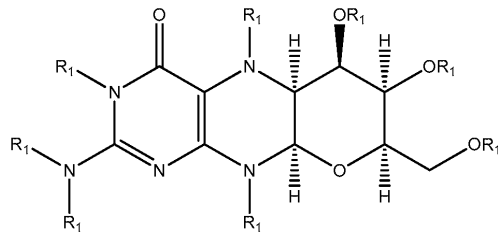
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la desprotección del compuesto de fórmula (VII) se realiza en condiciones anaerobias.

20

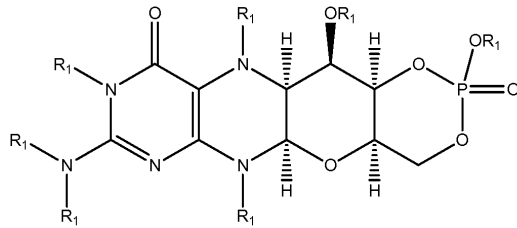
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto de fórmula (IV) es:



25 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto de fórmula (V) es:

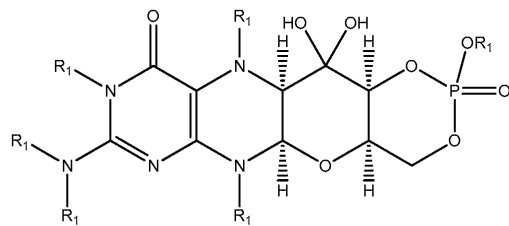


8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto de fórmula (VI) es:



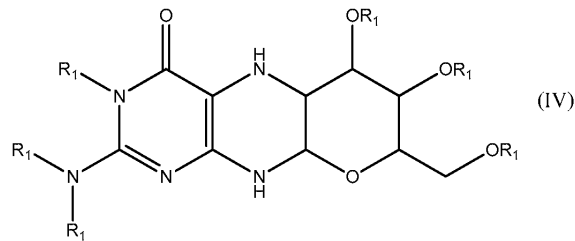
5

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el compuesto de fórmula (VII) es:



10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el proceso comprende adicionalmente formular el compuesto de fórmula (I) como una composición farmacéutica.

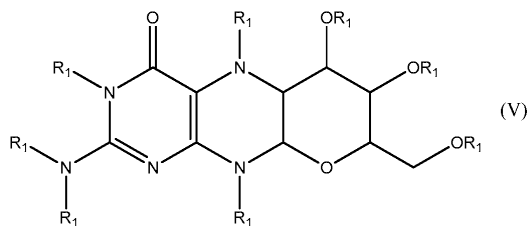
11. Un compuesto de fórmula (IV):



15 o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

12. Un compuesto de fórmula (V):

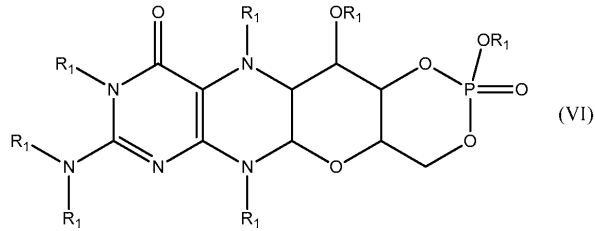


20

o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

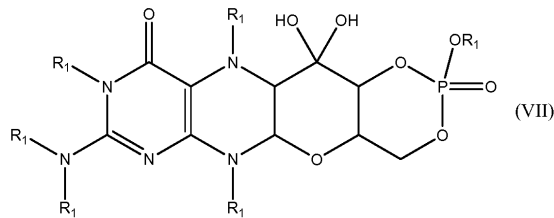
13. Un compuesto de fórmula (VI):



o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

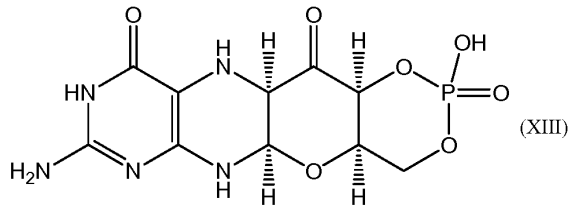
14. Un compuesto de fórmula (VII):



o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

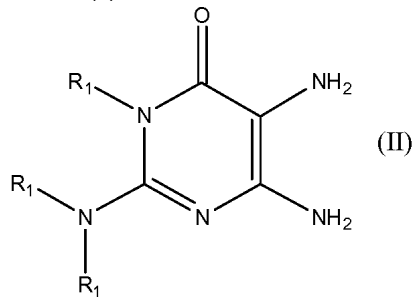
10 cada R₁ es independientemente H o un grupo protector.

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

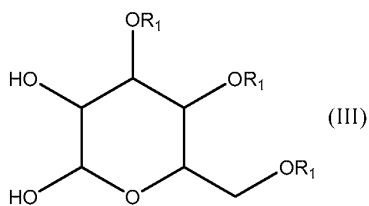


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso:

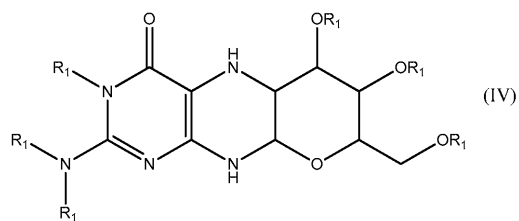
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III):



para producir un compuesto de fórmula (IV):

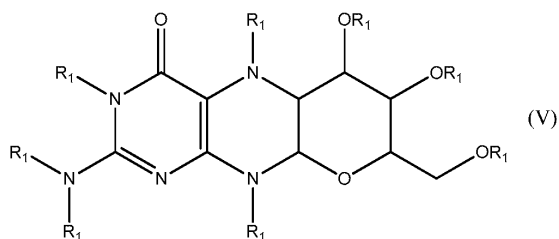


en las que:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector;

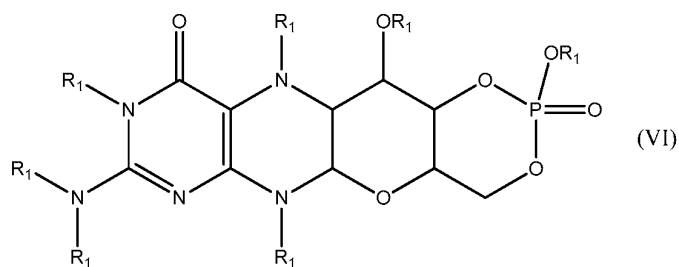
5

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

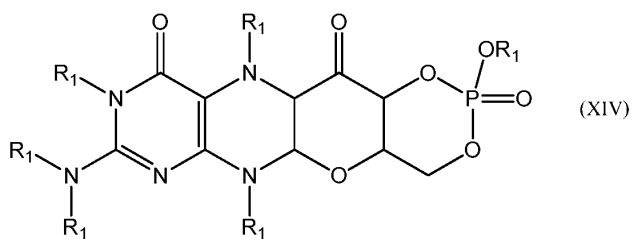


(c) fosforilar el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI):

10



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



15

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