



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 627 195

61 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01) C07H 19/06 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 15.11.2013 E 16195036 (5)
 Fecha y número de publicación de la concesión europea: 10.05.2017 EP 3150616

(54) Título: Mezcla de RP/SP gemcitabina-[fenil-(bencloxi-l-alaninil)]-fosfato

(30) Prioridad:

16.11.2012 GB 201220666 23.04.2013 GB 201307314

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 27.07.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MCGUIGAN, CHRISTOPHER y PERTUSATI, FABRIZIO

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

## **DESCRIPCIÓN**

Mezcla de RP/SP gemcitabina-[fenil-(bencloxi-l-alaninil)]-fosfato

Se describe en la presente un procedimiento para preparar compuestos químicos y a compuestos químicos preparados mediante el presente procedimiento.

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

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

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

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

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

Se describe en la presente un procedimiento que satisface esta necesidad.

Se describe en la presente compuestos proporcionados por el presente procedimiento y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

En particular, un aspecto de la presente invención proporciona gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato en forma de una mezcla de gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-(S)-fosfato:

gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-(R)-fosfato:

30

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

Otro aspecto de la presente invención proporciona gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato del primer aspecto, para uso en el tratamiento del cáncer.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato del primer aspecto junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

Se describe en la presente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,:

en la cual:

5

Ar se selecciona de arilo de C<sub>6-30</sub> y heteroarilo de C<sub>6-30</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan, independientemente, de H y el grupo que consiste en alquilo de  $C_{1-20}$ , alquenilo de  $C_{2-20}$ , alcoxi de  $C_{1-20}$ , alcoxi de  $C_{1-20}$ , alcoxi de  $C_{1-20}$ , alcoxi de  $C_{1-20}$ , alcoxi de  $C_{2-20}$ , cicloalquilo de  $C_{3-20}$ -arilo de  $C_{6-30}$ , ariloxi de de  $C_{6-30}$  y heterociclilo de  $C_{5-20}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

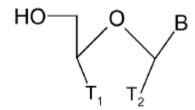
T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> están enlazados conjuntamente y conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:

donde T<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y -COOalquilo de C<sub>1-6</sub> y T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub> se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH y metilo (CH<sub>3</sub>);

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

que comprende los pasos de:

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

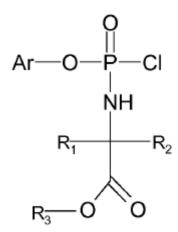


5

20

en la cual T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y B tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I;

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



en la cual Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ES 2 627 195 T3

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

Si se desea, sobre el producto del procedimiento anterior pueden efectuarse pasos adicionales tales como una cromatografía de columna quiral para mejorar aún más la relación R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> del fósforoamidato nucleósido producido. Tales pasos adicionales pueden comprender técnicas estándar conocidas por aquellos especialistas en la técnica; por ejemplo, el uso de una columna de HPLC quiral.

5

15

20

35

40

45

50

55

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

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

Aunque sin desear vincularse a teoría alguna, se cree que el presente procedimiento incluye un mecanismo en el cual la sal metálica interactúa con el nucleósido de fórmula II de tal modo que el nucleósido está dirigido para reaccionar con el fósforocloridato de fórmula III de una manera y dia estereoespecífica seleccionada. En particular, se cree que se requiere el átomo O del anillo en el residuo de azúcar del nucleósido de fórmula II para facilitar a este mecanismo. También se cree, sin desear vincularse a teoría alguna, que este mecanismo se facilita por la presencia de un residuo NH, donde N es un heteroátomo en un residuo de anillo aromático de B y/o, cuando B consiste en un residuo heterocíclico derivado de purina, por la presencia de un heteroátomo exocíclico seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y Cl, preferiblemente N, directamente enlazado en posición 2 del residuo de anillo aromático de B, por ejemplo, por la presencia en posición 2 de un sustituyente seleccionado de NH<sub>2</sub>, NHalquilo de C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo de C<sub>1-6</sub>, SH, S-alquilo de C<sub>1-6</sub> o Cl, y es preferiblemente NH<sub>2</sub>.

Mediante el uso del proceso, pueden prepararse mezclas de enantiómeros R<sub>P</sub> y S<sub>P</sub> en las cuales la proporción de R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> no es igual a 1.

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

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

El presente procedimiento es aplicable a los fosforocloridatos de fórmula III. Sin embargo, se cree que el presente procedimiento es particularmente adecuado para uso con fosforocloridatos, en donde una o más de los residuos Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> comprenden residuos que son de manera relativa estéricamente grandes. Se cree que dichos fosforocloridatos interactúan favorablemente con los compuestos de fórmula II, especialmente cuando, como se mencionó anteriormente, B tiene un residuo NH como parte de su sistema de anillo aromático o, cuando B se deriva de un residuo purina, tiene en la posición 2 un heteroátomo exocíclico, tal como un sustituyente que comprende NH2, NH-alquilo de C1.6, OH, Oalquilo de C<sub>1-6</sub>, SH, S-alquilo de C<sub>1-6</sub> o CI, de preferencia NH<sub>2</sub>, enlazado directamente a su sistema de anillo aromático. Compuestos particularmente preferidos de fórmula III para uso en el presente procedimiento, incluyen aquellos en donde Ar es naftilo, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo secundario o terciario y/o R<sub>3</sub> es un grupo alquilo terciario o bencilo. Particularmente se prefieren los compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es naftilo, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es alquilo terciario y R<sub>3</sub> es alquilo terciario. De manera adecuada, Ar puede ser fenilo de manera alternativa, especialmente cuando uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo secundario o terciario, especialmente un grupo alquilo terciario, y R<sub>3</sub> es un grupo alquilo terciario o es bencilo, especialmente un grupo alquilo terciario. Particularmente se prefieren compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es fenilo, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es alguilo terciario y R<sub>3</sub> es alquilo terciario. Compuestos particularmente preferidos de fórmula III para uso en el presente procedimiento incluye aquellos en los cuales Ar es naftilo, uno de R1 y R2 es un grupo alquilo secundario o terciario y/o R3 es un grupo alquilo secundario, un grupo alquilo terciario o bencilo. Particularmente se prefieren compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es naftilo, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es alquilo terciario y R<sub>3</sub> es alquilo terciario. De manera adecuada, Ar puede ser alternativamente fenilo, especialmente cuando uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo secundario o terciario, especialmente un grupo alquilo terciario, y R<sub>3</sub> es un grupo alquilo secundario, un grupo alquilo terciario o es bencilo, especialmente un grupo alquilo terciario. Particularmente se prefieren compuestos de fórmula III en los cuales, en combinación, Ar es fenilo, uno de  $R_1$  y  $R_2$  es alquilo terciario y  $R_3$  es alquilo terciario. De manera alternativa, los compuestos preferidos de fórmula III tienen, en cualquier combinación, uno de  $R_1$  y  $R_2$  como un alquilo primario y uno de  $R_1$  y  $R_2$  como hidrógeno, tal como por ejemplo en L-alaninilo o D-alaninilo,  $R_3$  como un grupo alquilo secundario, tal como por ejemplo en isopropilo, un grupo alquilo terciario, tal como por ejemplo en neopentilo, o bencilo y Ar como naftilo o fenilo. Ejemplos específicos de fósforocloridatos preferidos de fórmula III incluyen:

(oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo;

(oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo;

(bencil-D-alaninil)fosforocloridato de naftilo;

(bencil-L-valinil)fosforocloridato de naftilo;

10 (bencil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo;

5

15

30

35

40

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

(isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo.

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

Cuando se emplea un "solvente de éter" para disolver el fosforocloridato, lo que se entiende es un solvente orgánico que contiene uno o más, de manera adecuada hasta dos, incluidos, residuos -C-O-C. De manera adecuada, las moléculas del solvente tienen un contenido máximo de 12 C. los ejemplos preferidos de tales solventes incluyen: DME, que es 1,2-dimetoxietano (CH<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); THF, que es tetrahidrofurano (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O); 1,4-dioxano, que es 1,4-dioxaciclohexano (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>); éter dietílico (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); éter difenílico (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); anisol, que es metoxibenceno (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-CH<sub>3</sub>); y dimetoxibenceno (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Puede usarse un solo solvente de éter o puede usarse una mezcla de solventes de éter.

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

Sales metálicas particularmente preferidas para usar como catalizador son sales de cobre, y son útiles las sales tanto de Cu(I) como de Cu(II) en el presente procedimiento, aunque se prefieren las sales de Cu(II). Ejemplos particularmente preferidos de sales de cobre que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen Cu(OTf)<sub>2</sub>, CuCl, CuBr, Cul, Cu(OAC)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O y CuSO<sub>4</sub> anhidro. Ejemplos particularmente preferidos de sales de cobre que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen Cu(OTf)<sub>2</sub>, CuCl, CuBr, Cul, Cu(OAc), Cu(OAC)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, CuSO<sub>4</sub> anhidro y Cu(OC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Especialmente se prefiere Cu(OTf)<sub>2</sub>. También especialmente se prefiere Cu(OAc). Cu(OAc) es especialmente adecuado cuando B es un residuo heterocíclico derivado de pirimidina tal como, por ejemplo, se presenta en gemcitabina.

A lo largo de la presente solicitud, "OTf" significa el anión  $CF_3SO_3$ , el cual es el anión de ácido trifluorometanosulfónico y "OAc" significa el anión  $CH_3CO_2$ .

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

- El catalizador se usa de manera adecuada en una concentración en el intervalo de 0,05 a 1,5 equivalentes molares, de manera más adecuada en el intervalo de 0,05 a 1,25 equivalentes molares, de manera aún más adecuada en el intervalo de 0,05 a 0,5 equivalentes molares, de manera aún más adecuada en el intervalo de 0,075 a 0,25 equivalentes molares, de manera aún más adecuada a una cantidad equivalente molar de 0,1, en relación con la cantidad molar del fósforocloridato de fórmula III empleado en el procedimiento presente.
- La sal de metal del catalizador tiene que incluir uno o más aniones. Ejemplos de aniones adecuados incluyen CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-, Cl-, Br-, l-, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>-, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> o CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>-. Otro ejemplo de un anión adecuado es el anión acetilacetonato que tiene la fórmula (O-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-O)-. El componente de metal de la sal de metal puede estar presente en forma no coordinada, tal como se ejemplifica antes, o en forma de un complejo en el cual un componente de catión metálico está coordinado con uno o más ligandos. De manera adecuada 1, 2, 3 o 4 ligandos pueden estar enlazados al componente

de catión metálico en el complejo. El componente de catión metálico en el complejo es preferiblemente un componente de catión de cobre. Ejemplos de ligandos adecuados incluyen MeCN y  $C_6H_6$ . Ejemplos de complejos adecuados incluyen  $(Cu(MeCN)_4)^+$  y  $(CuC_6H_6)^+$ . Ejemplos de sales metálicas adecuadas que incluyen el componente de metal en forma de un complejo en el cual el componente de catión metálico está coordinado con uno o más ligandos incluyen  $Cu(MeCN)_4 \cdot CF_3SO_3$  y  $Cu(C_6H_6) \cdot CF_3SO_3$ .

5

10

15

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

Cuando el solvente empleado en el paso (i) del presente procedimiento para disolver el nucleósido de fórmula II es un solvente de éter, se entiende por un solvente orgánico es que contiene uno o más, hasta e incluyendo de manera adecuada tres, de manera más adecuada hasta e incluyendo dos, residuos C-O-C. De manera adecuada las moléculas de solvente de éter tienen un contenido máximo de 12 C. Ejemplos preferidos de tales solventes incluyen: DME, el cual es 1,2-dimetoxietano (CH<sub>3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>); THF, el cual es tetrahidrofurano (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O); 1,4-dioxano, el cual es 1,4-dioxaciclohexano (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>); éter dietílico (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); anisol, el cual es metoxibenceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-O-CH<sub>3</sub>); y dimetoxibenceno (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Puede usarse solo solvente de éter o puede usarse una mezcla de solventes de éter.

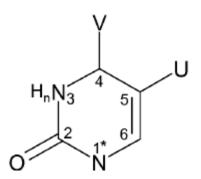
- Se cree que la base empleada en el paso (i) del presente procedimiento debería seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, en el cual R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-3</sub> y H, siempre y cuando al menos dos de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> sean de modo independiente alquilo de C<sub>1-3</sub>. Ejemplos adecuados de tales bases incluyen: DIPEA, el cual es N,N-diisopropiletilamina ((i-Pr)<sub>2</sub>NEt); (i-Pr)<sub>2</sub>NH; y N(Et)<sub>3</sub>. Se prefieren DIPEA y (i-Pr)<sub>2</sub>NH. Se prefieren DIPEA, (i-Pr)<sub>2</sub>NH y N(Et)<sub>3</sub>. De modo alternativo, pueden emplearse la base DBU, la cual es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>).
- La base empleada en el presente procedimiento se encuentra presente de manera adecuada en una cantidad entre 1 y 2 equivalentes molares, de manera más adecuada en una cantidad entre 1,25 y 1,75 equivalentes molares, en comparación con la cantidad de fósforocloridato empleado. De la manera más adecuada, la base se emplea en una cantidad de 1,5 equivalentes molares de la cantidad de fósforocloridato.
- Con respecto a T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> en las fórmulas I y II, de manera adecuada T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> comprenden T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub>, tal como se ha 30 expuesto antes, y de manera más adecuada comprenden T<sub>4</sub> que es igual a T<sub>5</sub>, por ejemplo T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub> pueden ser ambos F o H, o de manera alternativa, de manera más adecuada, T4 y T5 no son iguales; por ejemplo, T4 es CH3 o H y T5 es OH o F, y son ejemplos particularmente preferidos T4 como CH3 en combinación con T5 como OH, T4 como H en combinación con T5 como F y T4 como H en combinación con T5 como OH. De manera adecuada, si se encuentra presente, solamente uno de T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub> es OH. De manera adecuada, T<sub>3</sub> es H o CO<sub>2</sub>tBu, especialmente en combinación con cualquiera de las combinaciones inmediatamente precedentes, divulgadas para T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub>. Combinaciones particularmente 35 preferidas de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub> incluyen: T<sub>3</sub> como H, T<sub>4</sub> como CH<sub>3</sub> y T<sub>5</sub> como OH; T<sub>3</sub> como H, T<sub>4</sub> como H y T<sub>5</sub> como H; T<sub>3</sub> como H, T<sub>4</sub> como H y T<sub>5</sub> como F; T<sub>3</sub> como H, T<sub>4</sub> como H y T<sub>5</sub> como OH; T<sub>3</sub> como H, T<sub>4</sub> como OH y T<sub>5</sub> como H; y T<sub>3</sub> como CO₂tBu, T₄ como F y T₅ como F. De manera adecuada, conjuntamente T₃ no es H, cada uno de T₄ y T₅ no es F y B no es 4-amino-pirimidina-2(1H)-ona en la cual el átomo N1 del residuo derivado de pirimidina está enlazado directamente 40 con el átomo C1 del residuo de azúcar. De manera adecuada, conjuntamente T₃ no es H, cada uno de T₄ y T₅ no es F y B no es 4-amino-pirimidina-2(1H)-ona en la cual el átomo N1 del residuo derivado de pirimidina está ligado directamente con el átomo C1 del residuo de azúcar, en combinación con el catalizador que es Cu(OTf)2 o cualquiera de Cu(OTf)2, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>3</sub> v La(OTf)<sub>3</sub>.

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

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

en la cual cada uno de X y Z se selecciona de manera independiente de H, OH, F, Cl, Br, I, O-alquilo de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$  y NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, donde cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona de manera independiente de H y alquilo de  $C_{1-6}$ , e Y se selecciona de H, OH, O-alquilo de  $C_{1-6}$ , SH, S-alquilo de  $C_{1-6}$ , F, Cl, Br, I, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquinilo de  $C_{2-8}$ , NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> donde cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo de  $C_{1-6}$ . De manera más adecuada, en combinación, X se selecciona de OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH( $C_3$ H<sub>5</sub> cíclico), H, OH, F, Cl; Y se selecciona de H, NH<sub>2</sub>, OH, F, Cl y alquinilo de  $C_{2-8}$ ; y Z es H. Compuestos preferidos de fórmula II incluyen aquellos donde B se deriva de purina y: X es OCH<sub>3</sub>, Y es NH<sub>2</sub> y Z es H; X es NH<sub>2</sub>, Y es H y Z es H; X es NH( $C_3$ H<sub>5</sub> cíclico), Y es NH<sub>2</sub> y Z es H; X es NH<sub>2</sub>, Y es Cl y Z es H; X es Cl, Y es NH<sub>2</sub> y Z es H; X es NHa, Y es F y Z es H; y X es NH<sub>2</sub>, Y es alquinilo de  $C_{2-6}$ , preferiblemente alquinilo de  $C_{2-6}$ , y Z es H. Cuando Y es alquinilo de  $C_{2-8}$ , preferiblemente Y contiene un enlace triple C≡C en la posición alfa.

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



15

25

5

10

en la cual U se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de  $C_{1-6}$ , F, Cl, Br y I; y n es 0 o 1, en cuyo caso cuando n es 0, V es -NH<sub>2</sub> y existe un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4, y cuando n es 1, V es =O. Los compuestos preferidos de fórmula II incluyen aquellos en los cuales B se deriva de pirimidina y tienen en combinación: U como H y V como NH<sub>2</sub>; U como F y V como =O; y U como CH<sub>3</sub> y V como =O.

Compuestos de fórmula II particularmente adecuados para usar en el presente procedimiento pueden comprender compuestos que tienen las opciones preferidas respectivas para B derivado de un residuo de pirimidina, tal como se ha expuesto antes, en combinación con cualquiera de las opciones preferidas para T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>, tal como se ha expuesto antes.

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

2'CMe6OMeG (2-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetilo)-3-metilooxolan-3,4-diol);

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

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

gemcitabina (4-amino-1-(2-desoxi-2.2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-ona):

30 3'-boc gemcitabina (4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-3'-tert-butoxicarbonil-(3-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-ona));

FUDR (5-Fluoro-1-[4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1H-pirimidina-2,4-diona);

## ES 2 627 195 T3

d4T (1-((2R,5S)-5-(hidroximetilo)-2,5-dihidrofuran-2-il)-5-metilopirimidina-2,4(1H,3H)-diona);

cladribina (5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2-(hidroximetil)oxolan-3-ol);

isocladribina (2-amino-6-cloro-2'-desoxiguanosine);

fludarabina (ácido [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-oxolan-2-il]metoxifosfónico);

5 clofarabina (5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetilo)oxolan-3-ol);

fluorodesoxiuridina (2'-fluoro-2'-desoxiuridina);

10

45

citarabina (4-amino-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetilo)oxolan-2-il] pirimidin-2-ona);

citidina (4-amino-1-[3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il] pirimidin-2-ona); y

2'-desoxi-2'-fluoro-2'-Cmetilocitidina (4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metilotetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona).

Preferiblemente  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan de tal manera que corresponden a las cadenas laterales de un aminoácido natural.

Preferiblemente uno de  $R_1$  y  $R_2$  es Me y uno de  $R_1$  y  $R_2$  es H, de tal modo que el átomo de C que porta  $R_1$  y  $R_2$  tienen X quiralidad L como en alanina natural.

Preferiblemente R<sub>3</sub> es alquilo, más preferiblemente R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, 2-propilo, 2-butilo, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y bencilo, aún más preferiblemente R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en metilo (-CH<sub>3</sub>) y bencilo (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Por "heteroarilo de  $C_{6:30}$ " para Ar se entiende un sistema de anillo aromático de seis a treinta miembros que puede contener uno o más heteroátomos en el sistema de anillo, tal como se define adicionalmente más adelante.

Las entidades Ar preferidas incluyen fenilo, piridilo, naftilo y quinolilo, cada una de las cuales puede estar sustituida o no sustituida. Como Ar especialmente se prefiere naftilo, particularmente naftilo no sustituido. El piridilo es -C<sub>5</sub>NH<sub>4</sub>.

Cada uno de Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende residuos donantes de electrones y extractores de electrones.

- Los sustituyentes en Ar pueden estar localizados en posición orto, meta, para o de alguna otra manera en los grupos aromáticos. Los sustituyentes en Ar se seleccionan independientemente de manera adecuada del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, carboxilo, ésteres de C<sub>1-6</sub>, aldehídos de C<sub>1-6</sub>, ciano, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, dialquilamino de C<sub>1-6</sub>, tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-arilo de C<sub>5-1</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-7</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-1</sub>, arilo de C<sub>5-1</sub>
- Los sustituyentes en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente, del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, carboxi, ésteres de C<sub>1-6</sub>, aldehídos de C<sub>1-6</sub>, ciano, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, dialquilamino de C<sub>1-6</sub>, tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo, cicloalquilo de C<sub>5-7</sub>, cicloalquenilo de C<sub>5-7</sub>, cicloalquinilo de C<sub>5-7</sub>, arilo de C<sub>5-11</sub>, aril de C<sub>5-11</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de C<sub>5-20</sub>, SO<sub>3</sub>H, SH y SR' en cuyo caso R' se selecciona independientemente del mismo grupo expuesto en la presente para R<sub>1</sub>. Cada sustituyente puede estar sustituido por cualquier otro sustituyente.
- De manera adecuada  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de  $C_{1-10}$ , alquinilo de  $C_{2-10}$ , alcoxi de  $C_{2-10}$ , alquinilo de  $C_{2-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-20}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-20}$ , vector de  $C_{3-20}$ , vector de  $C_{3-20}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-20}$ , vector de  $C_{3-20}$ , vect

R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> son preferiblemente una cadena lateral de un aminoácido natural seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparaginas, glutamina, cisteína y metionina. Específicamente, R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>Ph-OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH,-CH(CH<sub>3</sub>)(OH), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)O-, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>,

Preferiblemente, la estereoquímica en el centro asimétrico -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> corresponde a un L-aminoácido. La estereoquímica en el centro asimétrico -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> puede corresponder, sin embargo, a un D-aminoácido. De manera alternativa, pueden emplearse mezclas de compuestos que tienen centros asimétricos correspondientes a L y D aminoácidos.

Sin embargo, el presente procedimiento no se limita a compuestos que tienen un residuo correspondiente a un aminoácido de ocurrencia natural. El presente procedimiento específicamente incluye compuestos que tienen un residuo que corresponde a un aminoácido de ocurrencia no natural tales como, por ejemplo, aquellos en los cuales R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=alquilo, o, en los cuales conjuntamente con el átomo de C al cual están unidos, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> proporcionan un residuo cíclico. Preferiblemente con respecto al compuesto de fórmula I, el residuo R<sub>3</sub>OCOCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH- corresponde a OC deriva de un aminoácido de ocurrencia no natural.

 $R_3$  se selecciona de manera adecuada del grupo que consiste en H, alquilo de  $C_{1-10}$ , alquenilo de  $C_{2-10}$ , alcoxi de  $C_{1-10}$ , alcoxi de  $C_{1-10}$ -arilo de  $C_{3-10}$ , alquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , pheterociclilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , pheterociclilo de  $C_{3-10}$ , cicloalquinilo de  $C_{3-10}$ , cicloalqui

R<sub>3</sub> se selecciona de manera más adecuada del grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-20</sub> y bencilo.

Todas las combinaciones posibles para las opciones preferidas para cada uno de Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> y B se divulgan en la presente, como todas las combinaciones dichas conjuntamente con todas las opciones preferidas expuestas en la presente para los pasos de procedimiento para realizar el presente procedimiento.

20

25

30

45

Tal como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena recta o ramificado, cíclico o acíclico, que tiene el número de átomos de carbono tal como se ha indicado (o cuando no se haya indicado, un grupo de alquilo acíclico preferiblemente tiene 1-20, más preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono y un grupo de alquilo cíclico preferiblemente tiene 3-20, preferiblemente 3-10, más preferiblemente 3-7 átomos de carbono), opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>. A manera de ejemplos no limitantes, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo y dodecilo. Especialmente se prefieren radicales de alquilo terciario, que incluyen t-butilo y -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Tal como se usa en la presente, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, insaturado, de cadena recta o ramificado, acíclico o cíclico, que tiene uno o más enlaces dobles C=C y que tiene el número de átomos de carbono tal como se ha indicado (o cuando no se haya indicado, un grupo alquenilo acíclico tiene preferiblemente 2-20, más preferiblemente 2-6, más preferiblemente 2-4 átomos de carbono y un grupo alquenilo cíclico tiene preferiblemente 4-20, más preferiblemente 4-6 átomos de carbono), opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>. A manera de ejemplos no limitantes, los grupos alquenilo adecuados incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

Tal como se usa en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, insaturado, de cadena recta o ramificada, acíclico o cíclico, que tiene uno o más enlaces triples C≡C y que tiene el número de átomos de carbono tal como se ha indicado (o cuando no se ha indicado, un grupo alquinilo acíclico tiene preferiblemente 2-20, más preferiblemente 2-6, más preferiblemente 2-4 átomos de carbono y un grupo alquinilo cíclico tiene preferiblemente 7-20, más preferiblemente 8-20 átomos de carbono), opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en R₁, R₂ y R₃.

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

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

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

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

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

Tal como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente insaturado que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos, preferiblemente uno, dos o tres anillos, que pueden estar fusionados o ser bicíclicos. Un grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno, dos, tres o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes con respecto a sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el grupo Ar. Grupos arilo preferidos son: un anillo monocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono; un sistema de anillo aromático bicíclico of fusionado que contiene 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono; o un sistema de anillo aromático tricíclico que contiene 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo y naftilo. Grupos sustituyentes preferidos se seleccionan independientemente de hidroxilo, acilox, nitro, amino, carboxilo, ciano, alquilamino de  $C_{1-6}$ , dialquilamino de  $C_{1-6}$ , tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo,  $SO_3H$ , SH, SR' en cuyo caso R' se seleccionan independientemente de los mismos grupos que  $R_1$ .

Tal como se usa en la presente, el término "heteroarilo de  $C_{6-30}$ " se refiere a un radical de 6 a 30 miembros, aromático, insaturado, monovalente, que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos aromáticos, preferiblemente uno, dos o tres anillos aromáticos, que pueden estar fusionados o ser bicíclicos y que tienen, contenidos dentro del anillo aromático, al menos uno y hasta seis, de manera adecuada hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los átomos disponibles de carbono y/o heteroátomos en el sistema de anillo de heteroarilo pueden estar sustituidos en el anillo con uno o más sustituyentes tal como se ha expuesto antes con respecto a los sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo Ar. Los grupos heteroarilo preferidos son: un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene seis miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo aromático monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un anillo aromático bicíclico o fusionado que tienen nueve miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; o un anillo aromático bicíclico que tiene diez miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N. Ejemplos incluyen y no se limitan a piridilo y quinolilo.

Tal como se usa en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis anillos, preferiblemente uno, dos o tres anillos, que pueden estar fusionados o ser bicíclicos, y que tiene, contenido dentro del anillo o los anillos, al menos uno y hasta seis, de manera adecuada hasta tres, miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El sufijo "C<sub>5-20</sub>" o "C<sub>5-10</sub>" usado con el heterociclilo significa respectivamente un sistema de anillo de cinco a veinte o de cinco a diez miembros, al menos uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en N, O y S. Sistemas de heterociclilos preferidos son: un sistema de anillo monocíclico que tiene cinco miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente un átomo de O adicional o uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico que tiene seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un sistema de anillo bicíclico que tiene nueve miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; o un sistema de anillo bicíclico que tiene diez miembros, de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N. Ejemplos incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

Átomos disponibles de carbono y/o heteroátomos de los sistemas de anillo de "heterociclilo" descritos antes pueden estar sustituidos en el anillo con uno o más heteroátomos. Cuando el/los anillo(s) está(n) sustituidos con uno o más heteroátomos, los heteroátomos sustituyentes se seleccionan de oxígeno, nitrógeno, azufre y halógeno (F, Cl, Br e I). Cuando el/los anillo(s) está(n) sustituidos con uno o más heteroátomos, preferiblemente hay 1, 2, 3 o 4 heteroátomos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y/o halógeno. Los grupos sustituyentes preferido se seleccionan independientemente de hidroxilo, acilo, aciloxi, nitro, amino, carboxilo, ciano, alquilamino de  $C_{1-6}$ , dialquilamino de  $C_{1-6}$ , tiol, cloro, bromo, fluoro, yodo,  $SO_3H$ , SH y SR' en cuyo caso R' se selecciona independientemente de los mismos grupos que  $R_1$ .

Los compuestos preparados mediante el procedimiento descrito en la presente pueden ser útiles para el tratamiento terapéutico de homo sapiens y animales, preferiblemente homo sapiens, en el tratamiento de cáncer, que incluye el tratamiento de cánceres sólidos tales como cáncer de mama, de colon o de próstata y el tratamiento de leucemia que es una malignidad de la sangre y como agentes antivirales con respecto a, por ejemplo, VIH, VHB, VHC y CMV. Un ejemplo particular de un compuesto que puede prepararse útilmente mediante el proceso descrito en la presente es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metilo- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina 5'-O-[ $\alpha$ -naftil-(2,2-dimetilopropoxi-L-ananinil)] fosfato, el cual es útil en el tratamiento de VHC.

5

10

15

25

30

40

55

Otros ejemplos específicos de compuestos de fórmula I que pueden prepararse de manera adecuada mediante el procedimiento descrito en la presente incluyen nucleósidos fosforoamidados preparados a partir de los compuestos de fórmula III, los cuales son cualquiera de los ejemplos específicos de los fosforocloridatos preferidos, listados antes, en combinación con compuestos de fórmula II que son cualquiera de los ejemplos específicos de los nucleósidos preferidos, listados antes. Ejemplos particulares de tales compuestos son los nucleósidos fosforoamidados correspondientes a los productos de los ejemplos 1 a 4, 6, 7, 10 a 14, 16 a 21, 23, 26 a 27, 29 a 37, 39 a 42 y 44 a 46 más adelante, ya sea en las relaciones respectivas de R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> ilustradas en los ejemplos más adelante, y en las relaciones de R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> obtenidas mediante variantes de los procesos ejemplificados que cumplen con el procedimiento descrito en la presente. Un ejemplo particular adicional de dichos compuestos es (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metilo-tetrahidrofuran-2-il]metoxi-fenoxi-fenoxi-fosforil]amino]propanato de isopropilo.

Un compuesto producido mediante el presente procedimiento, o una sal o un éster o un solvato farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto puede usarse para preparar composiciones farmacéuticas combinando el compuesto, o la sal o el éster o el solvato del mismo, con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de este invención se refiere a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas salinas farmacéuticamente aceptables, aprobadas por la FDA (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., enero de 1977, 66 (1)) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas, farmacéuticamente aceptables.

Sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metillutrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, potasio, procaína, sodio y zinc.

Los derivados de éster farmacéuticamente aceptables en los cuales uno o más grupos hidroxilo libres son esterificados en la forma de un éster farmacéuticamente aceptable, son particularmente ésteres de profármaco que pueden ser convertibles mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en los compuestos de la presente invención que tienen grupos hidroxilo libres.

Las composiciones farmacéuticas que incorporan compuestos producidos por el presente procedimiento, o las sales, los ésteres con los solvatos de los mismos, pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan procesar los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Estas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse en una manera que es conocida por sí misma; por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, producción de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, entrampado o liofilización convencionales. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

- El compuesto que tiene fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene fórmula I puede administrarse a un paciente que puede ser homo sapiens o un animal, mediante cualquier medio adecuado. Dichos medicamentos pueden administrase mediante las vías oral o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vía aérea (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).
- Para administración oral, las composiciones farmacéuticas se proporcionarán generalmente en la forma de tabletas o cápsulas, como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión acuosa.

Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes dulcificantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y preservantes. Diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes de desintegración adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las

tabletas pueden ser recubiertas con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Procedimiento experimental

Ejemplo:

5

10

15

20

25

30

Un matraz seco de fondo redondo se carga con una barra de agitación magnética, 2'-C metil-6-0-metilguanosina (2'CMe60MeG) (106,0 mg, 0,34 mmoles) y una cantidad catalítica de trifluorometansulfonato de cobre (II) (12,32 mg, 0,34 mmoles, 0,1 equivalentes). El matraz se sella con un septo de caucho y se purga con argón seco. Se añade I,2dimetoxietano (DME, 10 mL) anhidro por medio de jeringa, y la solución azul claro resultante se agita a temperatura ambiente por 5 a 10 minutos. En un vial separado, se prepara una solución de (Oneopentil-L- valaninil)fosforocloridato de naftilo (131 mg, 0,34 mmoles, 1 equivalente) en 2 a 3 mL de THF anhidro. A la solución de nucleósido se añade entonces N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (62,3 mg 0,48 mmoles, 84,0 µl, 1,5 equivalentes) seguida de la adición, gota a gota, de la solución de fosforocloridato preparada previamente. Tras la adición de la base, la solución cambia de azul claro a verde oscuro y aparece un precipitado blanco. La adición de la solución de fosforocloridato causa la desaparición del precipitado, y el color de la solución cambia a azul oscuro. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente por 12 horas. La reacción se supervisa mediante HPLC, de acuerdo con el siguiente protocolo: Una alícuota de 0,1 a 0,2 mL de la solución se retira del matraz, bajo argón, por medio de jeringa, y se diluye con metanol grado HPLC, se filtra y se diluye adicionalmente con una mezcla de acetonitrilo/agua 10:90. La solución resultante se inyecta entonces en HPLC y se analiza (columna C-18 de fase invertida, eluyendo con H<sub>2</sub>O/MeCN de 90/10 a 0/100 en 30 minutos, flujo = 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm y  $\lambda$  = 280 nm). Se estiman un rendimiento de 38% y una relación diastereomérica de  $S_0$  a  $R_0$  de 1:8 por la integración del producto y los picos del material inicial. Cuando la reacción concluye, el solvente se evapora a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice con elución de gradiente de DCM: MeOH de 98:2 a 94:6. El residuo de la columna se lleva a diclorometano y se lava con HCI 0.5 M (3 x 10 mL). La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento aislado: 40 mg, 20%). La relación de isómeros obtenida fue de 1:5 en favor del isómero Rp según se juzgó a partir de la HPLC del compuesto puro, como se muestra en la figura 1.

El procedimiento resumido antes fue seguido en los siguientes ejemplos.

Ejemplos 1 a 5 (no forman parte de la invención)

5

10

15

20

35

Se siguió el procedimiento anterior empleando 2'CMe60MeG, como se ha expuesto antes, como el nucleósido, y cada uno de los fosforocloridatos cuyas estructuras se exponen inmediatamente a continuación, dispuestos en orden del ejemplo 1 al ejemplo 5, y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente, CU(OTf)<sub>2</sub> 0,1 equivalente, DIPEA 1,5 equivalentes, DME 10 mL, temperatura ambiente, 12 a 18 horas. El ejemplo 5 es un ejemplo de referencia.

Los resultados de los procedimientos preparativos en términos de la relación R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> de enantiómeros aislados y el rendimiento de la HPLC logrado, se dan en el cuadro 1 siguiente. "2'CMeG" en la tabla 1 representa "2'CMe60MeG", tal como se ha expuesto anteriormente.

Tabla 1 Variación del fosforocloridato

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

Ejemplos 6 a 12 (no forman parte de la invención)

Siguiendo el procedimiento experimental expuesto anteriormente, un equivalente de (Oneopentil-Lalaninil) fosforocloridato de naftilo se hizo reaccionar con una gama de nucleósidos en las siguientes condiciones: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente,  $Cu(OTf)_2$  0,1 equivalentes, DIPEA 1,5 equivalentes, DME 10 mL, temperatura ambiente, 12 a 18 horas. El ejemplo 8 es un ejemplo de referencia.

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

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

Tabla 2 Variación del nucleósido

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

Ejemplos 13 a 14 (no forman parte de la invención)

#### Catalizador de cobre

5

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

Tabla 3 Selección de sales de cobre

Ejemplo	Sal de Cu (equiv.)	Relación (HPLC)	(HPLC rendimiento)
13	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (0.1)	1:2.1	(34%)
14	Cul (0.1)	1: 3.2	(22%)

Ejemplos 15 a 18 (no forman parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se seleccionaron 2'CMe6OMeG como el nucleósido, (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo como el fosforocloridato, y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido 100 mg, fosforocloridato 1 equivalente, Me(OTf)<sub>y</sub> 0,1 equivalentes, NEt<sub>3</sub> 1.5 equivalentes, THF 20 mL, temperatura ambiente, atmósfera de N<sub>2</sub>, 12 a 18 horas, y triflatos de metal diferentes del triflato de cobre. La reacción se expone a continuación. El ejemplo 15 es un ejemplo de referencia.

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

Tabla 4 Selección de otros triflatos de metal; \* la relación de isómeros de R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub> fue ligeramente invertida (resultados de dos pruebas)

Ejemplo	Me(OTf) <sub>2</sub> (equiv.)	Relación isomérica	(% rendimiento)
15	Ag(OTf) 1 equiv.	1	No reaction
16	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.1)	1: 2	22%
17	Fe(OTf) <sub>3</sub> (0.1)	1: 2	13%
18	La(OTf) <sub>3</sub> (0.1)*	1.1:1	19%

Además,  $TiCl_4$  así como  $B(C_6F_5)$  se pusieron a prueba también como catalizador. Con tetracloruro de titanio no se observó diastereoselectividad (relación 1: 1 entre los dos isómeros en 11% de rendimiento), mientras que con tris(pentafluorofenil)boro no se observó ninguna reacción.

Ejemplos 19 a 22 (no forman parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se seleccionaron 2'CMe6OMeG como el nucleósido, (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo como el fosforocloridato, y las siguientes condiciones ambientales: Nucleósido: 100 mg, 1 equivalente; Cu(OTf)<sub>2</sub> 0,1 equivalentes; fosforocloridato 1 equivalente; base 1,5 equivalentes;

20

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

Tabla 5 Variación de la base

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

Ejemplos 23 a 28 (no forman parte de la invención)

#### Selección de solvente

Siguiendo el procedimiento experimental anterior y usando 2'CMe6OMeG como el nucleósido y (oneopentil-L - alaninil)fosforocloridato de naftilo como el fosforocloridato y las siguientes condiciones experimentales: Nucleósido: 100 mg, 1 equivalente;  $CU(OTf)_2$  0,1 equivalentes; fosforocloridato 1 equivalente;  $NEt_3$  1,5 equivalentes; solvente 20 mL, temperatura ambiente, 12 horas, se investigó la variación del medio de solvente para su uso en el paso (i) para disolver el compuesto de nucleósido, y el catalizador de sal de metal. Los resultados en términos de la relación de  $R_p:S_p$  de enantiómeros y el rendimiento logrado, se exponen en el cuadro 6 siguiente. Los ejemplos 24, 25, 27 y 28 son ejemplos de referencia. "DCM" representa diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ).

Tabla 6 Selección del solvente

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

Ejemplos 29 a 35 (no forman parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó gemcitabina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Para cada ejemplo, se usaron el catalizador (MX), la base y el solvente tal como han sido expuestos en el esquema de reacción y en la tabla 7 siguiente. El ejemplo 29 empleó 10 ml de THF y 2 ml de MeCN. La tabla 7 indica, para cada ejemplo, el rendimiento total y la relación de  $R_p:S_p$  de enantiómeros obtenida. El ejemplo 31, que emplea  $Ti(OiPr)_4$  como catalizador, es un ejemplo de referencia. En la tabla 7, AA indica el residuo de aminoácido que corresponde a - CNHCR $_1R_2CO_2$ .

5

10

15

Tabla 7 Gemcitabina como el nucleósido

Ej.	AA OR₃	MX (eq.)	Base 1.5 eq.	Solvente	Rendimiento (%)	Relación R <sub>P</sub> :S <sub>P</sub>
29	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	NEt <sub>3</sub>	THF/2mL MeCN	10	1:5
30	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	NEt <sub>3</sub>	MeCN	4-5	1: 2.8
31	L-Ala iPr	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	NEt <sub>3</sub>	MECN	2	1:3.5
32	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	NEt <sub>3</sub>	THF/ MeCN 1:1	10	1:4.1
33	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.6)	NEt <sub>3</sub>	DME	10	1:5.2
34	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.2)	DIPEA	THF/MeCN 10 mL/2 mL	12	1:8.4
35	L-Ala iPr	Cu(I)OAc (0.5)	NEt <sub>3</sub>	THF	4	1:5.3

Ejemplos 36 a 42 (no forman parte de la invención)

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

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

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

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

Ejemplo 43 (no forma parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó nelarabina como el nucleósido (100 mg), y se empleó un (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se empleó CU(OTf)<sub>2</sub> (0,1 equivalentes) como el catalizador. NEt<sub>3</sub> (1,5 equivalentes) fue empleado como la base y 10ml de THF fueron empleados como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en argón durante 12 horas.

5 El producto de reacción nelarabina fosforamidada se produjo con un rendimiento de 80%, y comprendió una relación de enantiómeros de R<sub>o</sub>:S<sub>o</sub> de 3,6: 1.

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

10 Ejemplo 44 (no forma parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental anterior, se empleó clofarabina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (oneopentil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se empleó CU(OTf)<sub>2</sub> (0,1 equivalentes) como el catalizador. Se empleó NEt<sub>3</sub> (1,5 equivalentes) como la base, y se emplearon 10 ml de THF como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en argón por 12 horas.

El producto de reacción clofarabina fosforamidada se produjo con un rendimiento de aproximadamente 40%, y comprendió una relación de enantiómeros de  $R_p$ : $S_p$  de 1:1,5.

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

20 Ejemplo 45 (no forma parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó 2'desoxi-2'fluorouridina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (iso-propil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se emplearon 0,2 equivalentes molares de Cu(OC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como el catalizador. Se usaron 1.5 equivalentes molares de NEt<sub>3</sub> como la base. Se usaron 10 ml de DME como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente en nitrógeno por 12 horas.

El producto de reacción 2'desoxi-2'fluoruridina fósforoamidado se produjo con un rendimiento de 35% y comprendió una proporción de enantiómeros R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> de 1:5,3.

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

30 Ejemplo 46 (no forma parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó Boc gemcitabina (100 mg) como el nucleósido, y se empleó (iso-propil-L-alaninil)fosforocloridato de naftilo (1 equivalente molar) como el fosforocloridato. Se usaron 0,2 equivalentes molares de Cu(OC)(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como el catalizador. Se empleó NEt<sub>3</sub> (1,5 equivalentes) como la base. Se emplearon 50 ml de DME como el solvente. La reacción tuvo lugar en nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas

El producto de reacción gemcitabina fosforamidada se produjo con un rendimiento de 9% y comprendió una relación de enantiómeros de  $R_p$ : $S_p$  de 1:9.

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

40

25

Ejemplo 47 (no forma parte de la invención)

Usando el procedimiento experimental expuesto anteriormente, se empleó 4-amino-1-((2 R, 3 R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (100 mg) como el nucleósido, y se emplearon 2 equivalentes molares de (isopropil-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo (150 mg) como el fosforocloridato. Se emplearon 0,5 equivalentes molares de Cu(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (30 mg) como el catalizador. Se emplearon 1,5 equivalentes molares de DIPEA (55 microlitros) como la base, y se emplearon 10 ml de DME como el solvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente por 24 horas.

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

El producto de reacción fosforoamidado fue producido con un rendimiento de 20% y comprendió una proporción de enantiómeros R<sub>P</sub>:S<sub>P</sub> de 1:66.

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

#### Ejemplo 48

5

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

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

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

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

La presente divulgación incluye además el objeto de las siguientes cláusulas numeradas:

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

Ar—O—P—O—O B

NH
$$R_1$$
 $R_2$ 
 $T_1$ 
 $T_2$ 

en la cual:

Ar se selecciona de arilo de  $C_{6:30}$  y heteroarilo de  $C_{6:30}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H y del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-20</sub>, alquenilo de C<sub>2-20</sub>, alcoxi de C<sub>1-20</sub>, alcoxi de C<sub>1-20</sub>, alcoxi de C<sub>1-20</sub>, alcoxi de C<sub>1-20</sub>, alcoxi de C<sub>3-20</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-20</sub>-arilo de C<sub>6-30</sub>, ariloxi de C<sub>6-30</sub> y heterociclilo de C<sub>5-20</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> están unidos conjuntamente y conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:

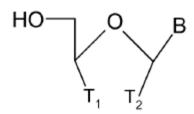
en cuyo caso  $T_3$  se selecciona del grupo que consiste en H y -COOalquilo de  $C_{1-6}$  y  $T_4$  y  $T_5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH y metilo (CH<sub>3</sub>); y

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

que comprende los pasos de:

10

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



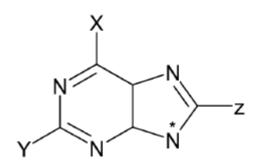
en la cual T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y B tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I;

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

en la cual Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados descritos con respecto a la fórmula I,

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

- 5 2. El procedimiento de la cláusula 1 en el cual el catalizador se mezcla con el compuesto de nucleósido de fórmula II, antes de la disolución del compuesto de fórmula II en el solvente del paso (i).
  - 3. El procedimiento de la cláusula 1 o de la cláusula 2 en el cual el catalizador es una sal de cobre.
  - 4. El procedimiento de la cláusula 3 en el cual el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Cu(OTf)<sub>2</sub>, CuCl, CuBr, CuI, Cu(OAc)<sub>2</sub> y CuSO<sub>4</sub>, y preferiblemente, es Cu(OTf)<sub>2</sub>.
- 5. El procedimiento de la cláusula 3 en el cual el catalizador se selecciona del grupo que consiste en Cu(OAc)<sub>2</sub> y Cu(OC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
  - 6. El procedimiento de la cláusula 1 o de la cláusula 2 en el cual el catalizador es una sal de metal con un metal en un estado de oxidación de más de 1.
  - 7. El procedimiento de la cláusula 6 en el cual la sal de metal una sal de OTf.
- 8. El procedimiento de la cláusula 7 en el cual la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en Cu(OTf)<sub>2</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>3</sub> y La(OTf)<sub>3</sub> y, preferiblemente, es Cu(OTf)<sub>2</sub>.
  - 9. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 3 en el cual el catalizador comprende una sal de metal en la cual un componente de metal se encuentra en forma de un complejo donde un componente del catión metálico está coordinado con uno o más ligandos.
- 10. El procedimiento de la cláusula 9 en el cual la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en  $Cu(MeCN)_4 \cdot CF_3SO_3$  y  $Cu(OTf) \cdot C_6H_6$ .
  - 11. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 10 en el cual B en los compuestos de fórmulas I y II es el residuo derivado de purina donde los átomos de N marcados con \* se enlazan directamente con el átomo C1 del residuo de azúcar:

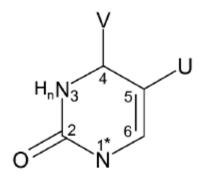


25

donde cada uno de X y Z se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, I, O-alquilo de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$  y  $NR_7R_8$ , donde cada uno de  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona independientemente de H y alquilo de  $C_{1-6}$ ; y

Y se selecciona de H, OH, O-alquilo de  $C_{1-6}$ , SH, S-alquilo de  $C_{1-6}$ , F, CI, Br, I, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquinilo de  $C_{2-8}$  y NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> donde cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona independientemente de H y alquilo de  $C_{1-6}$ .

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



donde U se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, F, Cl, Br e I; y

n es 0 o 1,

5

25

en cuyo caso

- 10 cuando n es 0, V es -NH2 y existe un enlace doble entre la posición 3 y la posición 4; y cuando n es 1, V es = O.
  - 13. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 12 en el cual B comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un residuo NH, donde N es un heteroátomo en un residuo de anillo aromático de B, y one o más heteroátomos exocíclicos se seleccionan del grupo que consiste en N, O, S y Cl enlazados directamente a un residuo de anillo aromático de B.
- 15 14. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 13 en el cual los compuestos de fórmulas I y II tienen T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> que comprenden T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub>.
  - 15. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 14 en el cual los compuestos de fórmulas I y III tienen Ar como naftilo o fenilo y, preferiblemente, naftilo.
- 16. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 15 en el cual R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en un residuo de alquilo terciario y bencilo.
  - 17. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en el cual al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es un residuo de alquilo secundario o terciario.
  - 18. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 17 en el cual el solvente de éter empleado en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, anisol, dimetoxibenceno y mezclas de los mismos.
  - 19. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 18 en el cual la base empleada en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en:  $NR_4R_5R_6$ , donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de  $C_{1-3}$  y H, siempre cuando al menos dos de  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  sean independientemente de alquilo de  $C_{1-3}$ ; y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.
- 30 20. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 19 que incluye otros pasos de retirar el solvente y someter el residuo a cromatografía de columna.
  - 21. El producto del procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1 a 20, en el cual el producto comprende una relación de enantiómeros de  $R_P$  a  $S_P$  que no es 1: 1
- 22. El producto de la cláusula 21, en el cual el producto comprende una relación de enantiómero R<sub>P</sub> a enantiómero S<sub>P</sub>
   35 que es mayor o menor que 1, preferiblemente mayor o menor que 2, más preferiblemente mayor o menor que 5, incluso más preferiblemente mayor o menor que 7,5.
  - 23. Una composición farmacéutica que comprende el producto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 22 junto con vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 24. La composición farmacéutica de la cláusula 23 para uso en un método de tratamiento de un cáncer o una infección vírica, de manera deacuada en homo sapiens.
- 25. La composición farmacéutica de la cláusula 24, en la que el producto es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O- [α-naftil-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananinil)]fosfato para uso en el tratamiento de VHC.
- 5 26. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1, 2, 3 y, cuando dependen de la cláusula 3, 11 a 20, en el que la sal metálica es Cu(OAc).
  - 27. El producto del procedimiento de la cláusula 26 en el que el producto comprende una relación de enantiómeros de  $R_P$  a  $S_P$  que no es 1:1.
- 28. El producto de la cláusula 27 en el que el producto comprende una relación de enantiómero R<sub>P</sub> a enantiómero S<sub>P</sub> que es mayor o menor que 1, preferiblemente mayor o menor que 2, más preferiblemente mayor o menor que 5, incluso más preferiblemente mayor o menor que 7,5.
  - 29. Una composición farmacéutica que comprende el producto de una cualquiera de las cláusulas 26 a 28 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30. La composición farmacéutica de la cláusula 29 para uso en un método de tratamiento de cáncer o infección viral, de manera adecuada en homo sapiens.
  - 31. La composición farmacéutica de la cláusula 30, en la que el producto es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O- [α-naftil]-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananinil)]fosfato para uso en el tratamiento de VHC.
  - 32. El procedimiento de cualquiera de las cláusulas 1, 2, 6 y, cuando se encuentre en dependencia de las cláusulas 6, 11 a 20, en el cual la sal de metal se selecciona del grupo que consiste en tris(acetilacetonato) hierro (III) y bis(acetilacetonato) hierro (II).

20

- 33. El producto del procedimiento de la cláusula 32 en el que el producto comprende una relación de enantiómeros de  $R_P$  a  $S_P$  que no es 1:1.
- 34. El producto de la cláusula 33 en el que el producto comprende una relación de enantiómero R<sub>P</sub> a enantiómero S<sub>P</sub> que es mayor o menor que 1, preferiblemente mayor o menor que 2, más preferiblemente mayor o menor que 5, incluso más preferiblemente mayor o menor que 7,5.
  - 35. Una composición farmacéutica que comprende el producto de una cualquiera de las cláusulas 32 a 34 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
  - 36. La composición farmacéutica de la cláusula 35 para uso en un método de tratamiento de cáncer o infección viral, de manera adecuada en homo sapiens.
- 37. La composición farmacéutica de la cláusula 36 en la que el producto es 2-amino-6-metoxi-9-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)purina 5'-O- [α-naftil]-(2,2-dimetilpropoxi-L-ananinil)]fosfato para uso en el tratamiento de VHC.

## Reivindicaciones

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

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

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

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

- 3. Gemcitabina- [fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 4. Gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato para uso de la reivindicación 3, en el que el cáncer es un cáncer sólido.
- 5. Gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato para uso de la reivindicación 4, en el que el cáncer sólido se selecciona de cáncer de mama, de colon y de próstata.
  - 6. Una composición farmacéutica que comprende el gemcitabina-[fenil-(benciloxi-L-alaninil)]-fosfato de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
  - 7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso intravenoso.

# ES 2 627 195 T3

- 8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la composición comprende una solución acuosa estéril.
- 9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la solución acuosa es solución de Ringer o cloruro de sodio isotónico.
- 5 10. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la composición es para uso en el tratamiento del cáncer.
  - 11. Una composición para uso de la reivindicación 10, en la que el cáncer es un cáncer sólido.
  - 12. Una composición para uso de la reivindicación 11, en la que el cáncer sólido se selecciona de cáncer de mama, de colon y de próstata.

