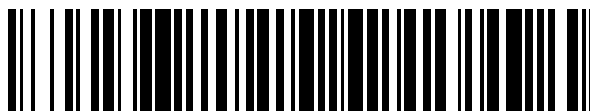


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 913**

51 Int. Cl.:

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/44 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038615**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12159047**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12725570 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2710019**

54 Título: **Procesos e intermediarios para la preparación de agentes anti-VIH**

30 Prioridad:

19.05.2011 US 201161488133 P

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

16.08.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**YU, RICHARD HUNG CHIU;
BROWN, BRANDON HEATH;
POLNIASZEK, RICHARD P.;
GRAETZ, BENJAMIN R.;
SUJINO, KEIKO;
TRAN, DUONG DUC-PHI;
TRIMAN, ALAN SCOTT;
KENT, KENNETH M. y
PFEIFFER, STEVEN**

74 Agente/Representante:

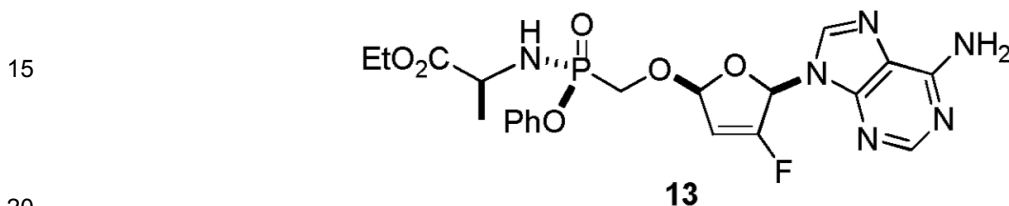
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 629 913 T3

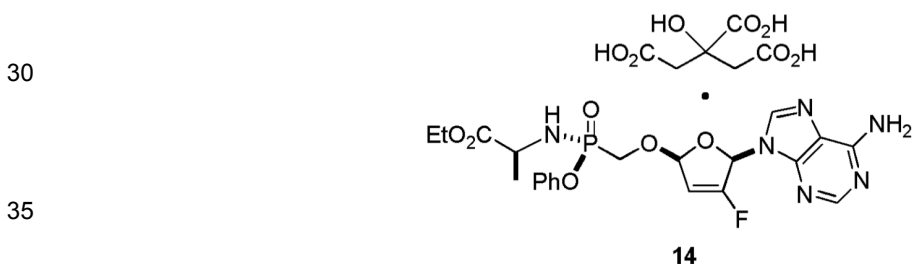
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Procesos e intermediarios para la preparación de agentes anti-VIH**Descripción**5 Antecedentes de la invención

La solicitud de patente internacional número de publicación WO 2006/110157 y la solicitud de publicación de patente internacional número WO 2006/015261 proporcionan derivados de fosfonamidato de (2R,5R')-9-(3-fluoro-2,5-dihidro-5 fosfonometoxi-2-furanilo)adenina que se informó a ser útiles como agentes anti-VIH. El compuesto 13 es un derivado de este tipo.



25 Solicitud de patente internacional número de publicación WO 2010/005986 proporciona formas de sal de compuesto 13, que incluyen la sal de citrato (compuesto 14) que también se informó a ser útiles como agentes anti-VIH.



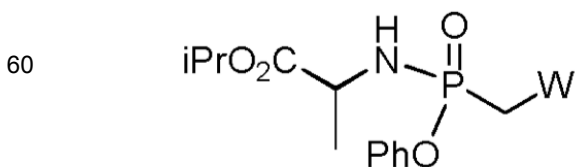
40 Actualmente hay una necesidad de métodos mejorados para preparar ciertos compuestos reportados en los números de publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/110157, WO 2006/015261 y WO 2010/005986. En particular, hay una necesidad de nuevos métodos sintéticos que son más simples o menos costosos de llevar a cabo, que proporcionan un rendimiento incrementado, o que eliminan el uso de reactivos tóxicos o costosos.

45 EE.UU. 2005/009043 A1 describe esteramidatos mixtos de PMPA.

Resumen de la invención

50 La presente invención proporciona nuevos intermedios sintéticos que son útiles para preparar el compuesto de fórmula 13 o sales o estereoisómeros de los mismos. La presente invención también proporciona nuevos intermedios sintéticos que son útiles para preparar compuestos adicionales reportados en la solicitud de patente internacional con números de publicación WO 2006/110157, WO 2006/015261, WO 2010/005986, W02002008241 y la patente estadounidense número 7.390.791.

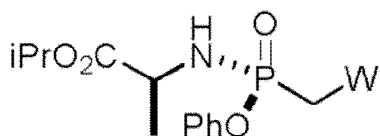
55 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto que es:



en la que W es halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^L$, R^L es $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o arilo, en el que $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo está opcionalmente

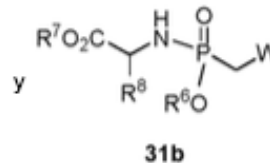
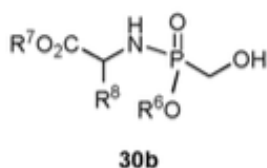
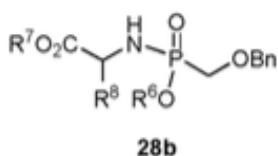
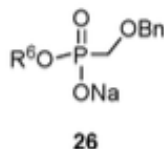
sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂.

En una realización, el compuesto es:



en la que W es halógeno o -OS(O)₂R^L es (C₁-C₆)alquilo o arilo, en el que (C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂.

La invención también proporciona un compuesto seleccionado de:



y sales de los mismos, en donde

Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y O(C₁-C₆)alquilo;

R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo o arilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)arilo;

R⁸ es un grupo seleccionado de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, hetero(C₁-C₆)alquilo- o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de oxo, (C₁-C₆)alquilo, -OR_a, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_d, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, y -C(O)NR_cR_d;

cada R_a es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

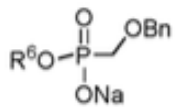
y

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazinao, azetidino, morfolino, o tiomorfolino; y

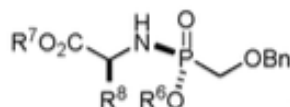
W es halógeno o -OS(O)₂R^L, R^L es (C₁-C₆)alquilo o arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂.

En una realización de la invención, el compuesto se selecciona de:

5

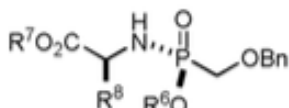


26

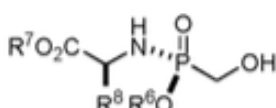


27

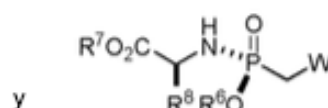
10



28



30



31

15

20 y sales de los mismos, en donde

Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo;

25

R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo o arilo; R⁸ es un grupo seleccionado de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo-, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C₁-C₆)ariloalquilo, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de oxo, (C₁-C₆)alquilo, -OR_a, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_d, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, y -C(O)NR_cR_d;

30

cada R_a es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

y

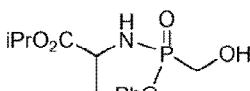
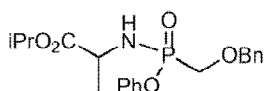
35

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazinao, azetidino, morfolino, o tiomorfolino; y

W es halógeno o -OS(O)₂R^L, R^L es (C₁-C₆)alquilo o arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂-

40

En una realización de la invención el compuesto se selecciona de:



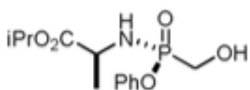
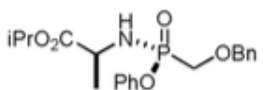
45

y

50 en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

55

En una realización de la invención el compuesto se selecciona de:



60

en la que Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

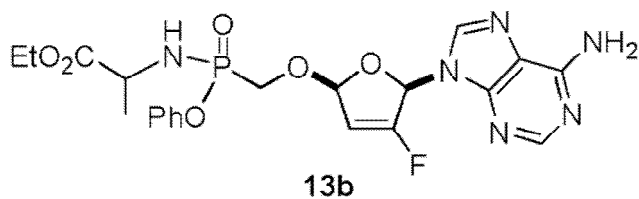
Otras realizaciones de la divulgación

65

La presente descripción también proporciona los siguientes métodos y compuestos.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

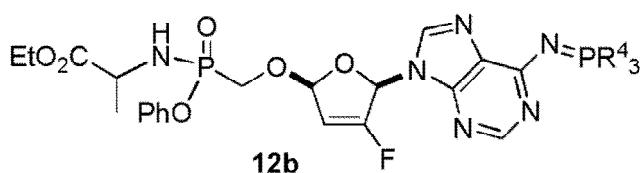
5



10

o una sal del mismo, que comprende la conversión de un compuesto de fórmula 12b:

15



20

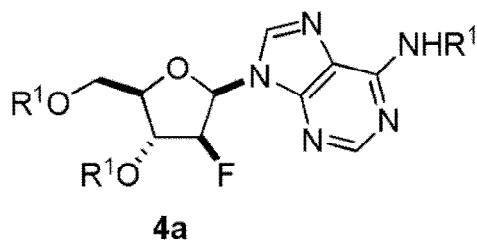
25

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, en donde cada R^4 es independientemente (C_1 - C_6)alquilo, (C_3 - C_7)cicloalquilo o arilo, en el que cualquier (C_3 - C_7)cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1 - C_6)alquilo.

30

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de la fórmula 4a:

35

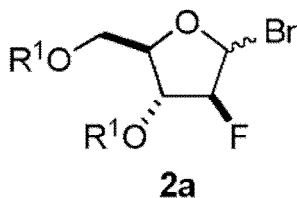


40

45

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 2a:

50



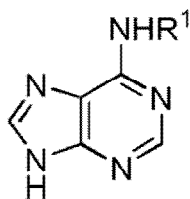
55

con un compuesto correspondiente de fórmula 3a:

60

65

5



10

3a

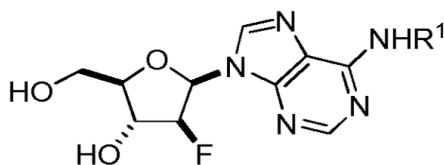
15

o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de fórmula 4a o la sal del mismo, en donde cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y siempre que el compuesto de fórmula 3a no es una sal sódica de 3a cuando el grupo R¹ del compuesto de fórmula 3a es benzoilo.

20

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 5a:

25

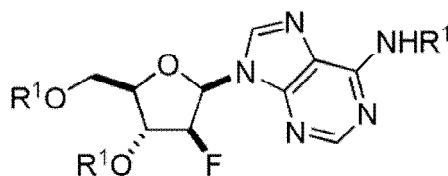


30

5a

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 4a:

35



40

4a

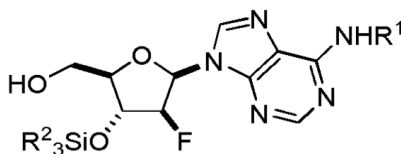
45

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 5a o sal del mismo, en donde cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en donde -C(=O)arilo o -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

50

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 7a:

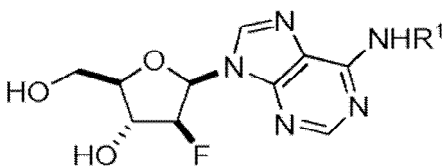
55

**7a**

60

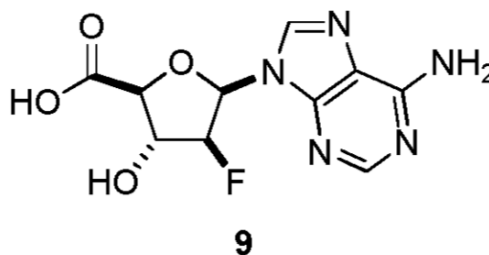
o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 5a:

65

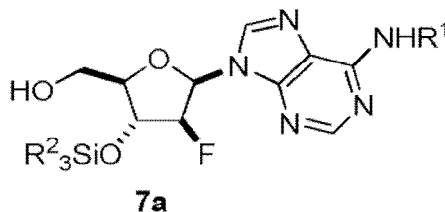
**5a**

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 7a o la sal del mismo, donde R^1 es $-C(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo o $-C(=O)$ arilo, en donde $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo o $-C(=O)$ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_6) alquilo; y cada R^2 es independientemente alquilo o (C_1-C_6) alquilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_6) alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 9:

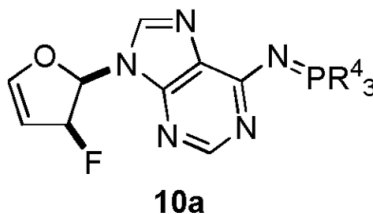


o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 7a:

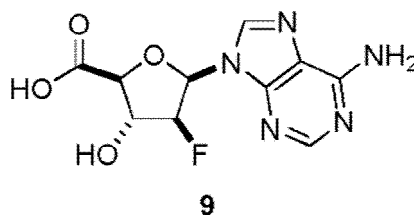


o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 9 o sal del mismo, donde R^1 es $-C(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo o $-C(=O)$ arilo, en donde $-C(=O)$ arilo o $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_6) alquilo; y cada R^2 es independientemente alquilo o (C_1-C_6) arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_5) alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 10a:



o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 9:

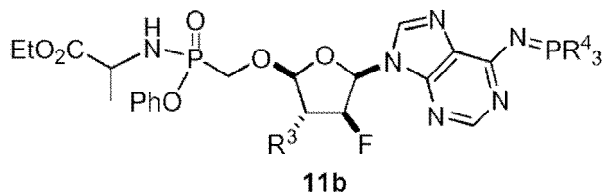


o una sal del mismo, al compuesto de fórmula 10a o sal del mismo, en donde cada R^4 es independientemente (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo o arilo, en donde arilo o cicloalquilo (C_3-C_7) está opcionalmente sustituido con uno o

más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 11b:

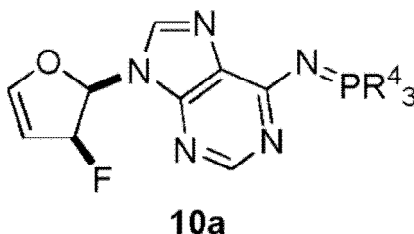
5



15

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 10a:

20



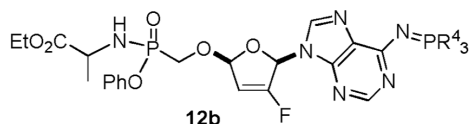
25

30

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 11b o sal del mismo, en donde, R³ es I, R⁵Se o R⁵S y cada R⁴ y R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 12b:

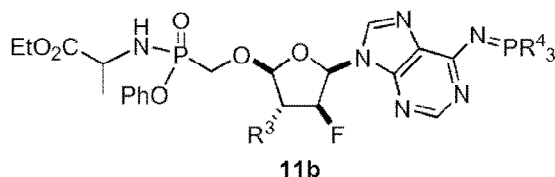
35



40

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 11b:

45



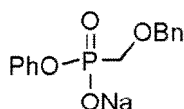
50

55

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 12b o la sal del mismo, en el que R³ es I, R⁵Se o R⁵S y cada R⁴ y R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 16:

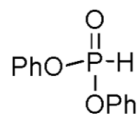
60



65

que comprende convertir un compuesto de fórmula 15:

5



10

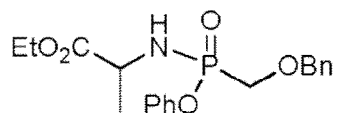
15

en el compuesto de fórmula 16, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

15

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 18b:

20

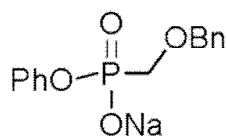


25

18b

que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 16:

30



35

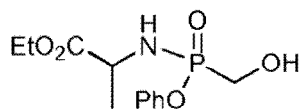
16

en el compuesto de fórmula 18b, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de)alquilo(C₁-C₆ y -O(C₁-C₆)alquilo.

40

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 19b:

45

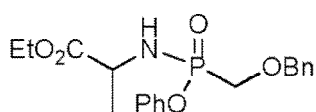


50

19b

que comprende convertir un compuesto de fórmula 18b:

55



60

18b

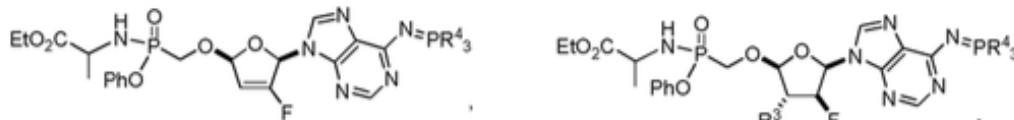
al compuesto de fórmula 19b, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos

65

seleccionados de)alquilo(C₁-C₆ y 0 (C₁-C₆alquilo).

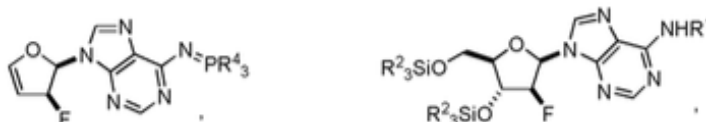
En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

5



10

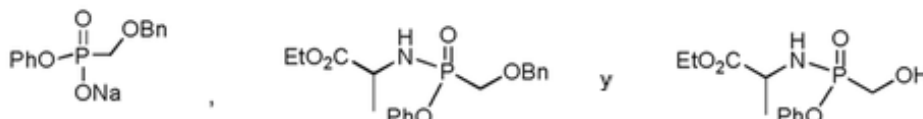
15



20



25



30

donde;

35

Bn está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo;

cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) (C₁-C₆)grupos de alquilo;

40

cada R² es independientemente arilo o -O(C₁-C₆)alquilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

R³ es I, R⁵Se o R⁵S;

45

cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos (C₁-C₆)alquilo; y

cada R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

y sales de los mismos, cuyos compuestos son intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula 13 o 13b o sales o estereoisómeros de los mismos.

50

La descripción también proporciona procesos sintéticos adicionales descritos en este documento que son útiles para preparar los compuestos de fórmula 13 y la fórmula 13b, así como sales o estereoisómeros de los mismos.

55

Los métodos y productos intermedios descritos en el presente documento, los cuales son útiles para preparar el compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o los compuestos de fórmula 13b o sales de los mismos, representan una mejora significativa sobre los métodos anteriores. Por ejemplo, los métodos previamente reportados para la síntesis del compuesto de fórmula 13 requieren una aminación de etapa tardía de una purina de metoxi para proporcionar la purina de amino correspondiente que puede introducir mayores niveles de productos secundarios indeseables. Este proceso dio lugar a rendimientos globales más bajos del compuesto final. Los métodos de la descripción actual evitan esta etapa indeseable cuando la funcionalidad de amina se introduce como parte del núcleo de purina desde el principio de la síntesis. Métodos previamente reportados también requieren el aislamiento del compuesto de fórmula 13 a partir de una mezcla de diastereómeros por cromatografía quiral. Este método de resolución es costoso, ya que el equipo especializado y cantidades significativas de tiempo de producción y trabajo son necesarios para eliminar eficazmente el compuesto no deseado (por ejemplo, aproximadamente 50%) de la mezcla de producto. Adicionalmente, el uso de este método de resolución de diastereómeros en la etapa final de un proceso sintético es inherentemente ineficiente y no deseable debido a que el rendimiento de transformación del

65

proceso global (es decir, máximo 50%) se ve afectado severamente. La presente síntesis no requiere tal etapa de aislamiento, ya que la síntesis descrita en el presente documento utiliza un fosfonamidato quiral seleccionado estereodefinido (por ejemplo, compuesto 19) que proporciona el compuesto 13 como un único diastereómero. Además, métodos de la bibliografía para la síntesis del compuesto 4a a partir del compuesto 1a y 3a (en el que todos los grupos protectores son benzoilo) utilizan la sal de sodio del compuesto 3a. En contraste, la presente descripción describe la síntesis del compuesto de 4a a partir del compuesto 3a que no utiliza la sal de sodio del compuesto 3a. Esta modificación resulta en una relación de β/α anómero significativamente mayor y rendimientos más altos. Por consiguiente, se proporcionan métodos mejorados y productos intermedios para preparar el compuesto 13 y los compuestos de fórmula 13b.

Descripción detallada

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario:

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "alquilo" se refiere a grupos tanto lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como propilo abarca sólo el radical de cadena lineal, un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo (por ejemplo, iPr o i'Pr) al que se hace referencia específicamente. El término "(C₁-C₆)alquilo" se refiere a un alquilo de 1-6 átomos de carbono.

El término "Bz" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo -C(=O)Ph.

El término "Bn" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo bencilo (es decir CH₂fenilo).

El término "arilo" tal como se utiliza aquí se refiere a una estructura de anillo de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Arilo incluye un solo anillo aromático (por ejemplo fenilo). Arilo también incluye múltiples anillos condensados (por ejemplo, anillos bicíclicos o multicíclicos tales como naftilo o antrilo) en el que los anillos condensados pueden ser aromáticos, saturados o parcialmente saturados, siempre que al menos uno de los anillos condensados es aromático. Tales múltiples anillos condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo en cualquier porción no aromática (es decir, saturada o parcialmente insaturada) del anillo condensado múltiple. Es de entenderse que el punto de unión de un arilo bicíclico o multicíclico puede estar en cualquier posición del sistema de anillo que incluye una porción aromática o no aromática de anillo. Arilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a fenilo, indanilo, naftilo, 1,2-dihidronaftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí se refiere a una estructura de anillo de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los heteroátomos de azufre y de nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Heteroarilo incluye un único anillo aromático con al menos un heteroátomo (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo o furilo). Heteroarilo también incluye múltiples anillos condensados (por ejemplo, anillos bicíclicos o multicíclicos tales como indolizínilo o benzotienilo) en los que los anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre que al menos uno de los anillos condensados es aromático con al menos un heteroátomo. Tales múltiples anillos condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo en cualquier porción no aromática (es decir, saturada o parcialmente insaturada) del anillo condensado. Es de entenderse que el punto de unión de un heteroarilo bicíclico o multicíclico puede estar en cualquier posición del sistema de anillo que incluye una porción aromática o no aromática de anillo. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, indolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina y similares.

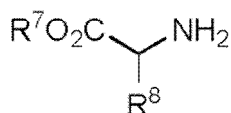
El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado, tales como los que contienen 1 a 3 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo, en el que múltiples cicloalquilos de anillo pueden tener enlaces fusionados, de espiro o miembros de puente. Los grupos ejemplares incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo, ciclooctadienilo, decahidronaftaleno y espiro[4.5]decano. El término "(C₃-C₇)cicloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más de los hidrógenos del alquilo se sustituye con un halógeno. El término "(C₁-C₆) haloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a grupos de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, que son lineales o ramificados en donde al menos uno y hasta todos los hidrógenos del alquilo han sido reemplazados con un halógeno.

El término "aminoácido" comprende los residuos de los aminoácidos naturales que incluyen Ala, Gln, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Thr y Val en forma D o L. El término también comprende aminoácidos naturales y no naturales

protegidos en el terminal carboxi (por ejemplo, como un (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquilo(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₁-C₆)alquiloarilo o éster de arilo). Otros grupos protectores de amino y carboxi adecuados son conocidos por los expertos en la técnica (véase por ejemplo, T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1981, y las referencias citadas en el mismo).

En una realización, el término "aminoácido" incluye un compuesto de la siguiente fórmula:



donde R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)ariloalquilo o arilo; y R⁸ es una cadena lateral de aminoácido, o una sal del mismo.

El término "cadena lateral de aminoácido" se refiere a un resto que está conectado a la columna vertebral de un "aminoácido" como se describió anteriormente. Por ejemplo, la cadena lateral de aminoácidos de alanina (Ala) es metilo, la cadena lateral de aminoácidos de fenil-L-alanina (Phe) es bencilo (Bn) y la cadena lateral de aminoácidos de glicina (Gly) es H. De acuerdo con ello, el término "cadena lateral de aminoácido" incluye, pero no se limita a las cadenas laterales de los residuos del aminoácido natural incluyendo Ala, Gln, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Thr, y Val en forma D o L.

En una realización, el término "cadena lateral de aminoácido" incluye:

H, (C₁-C₅)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C₁-C₆)ariloalquilo, hetero(C₁-C₆)ariloalquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de, oxo, (C₁-C₆)alquilo, -OR_a, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_d, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_cR_d;

cada R_a es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

cada R_b es independientemente alquilo(C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; y

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazinao, azetidino, morfolino, o tiomorfolino.

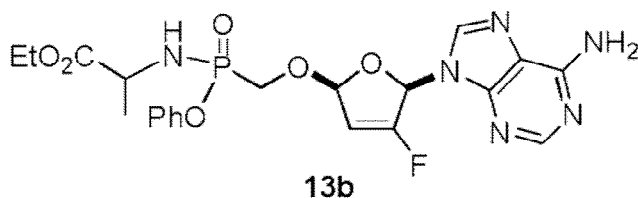
El término "grupo saliente" incluye cualquier grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo (por ejemplo hidroxilo o un hidroxilo desprotonado), por ejemplo, para formar un enlace de oxígeno-carbono. En una realización, el grupo saliente es halo o -OS(O)₂R¹ en donde R¹ es (C₁-C₆)alquilo o arilo, en el que (C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂.

Se apreciará por los expertos en la técnica que un compuesto que tiene un centro quiral puede existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Es de entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, diastereomérica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o estereoisomérica, o mezclas de los mismos, de un compuesto descrito en el presente documento, conociéndose en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

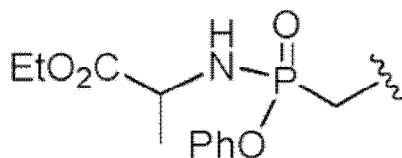
Es de entenderse que los compuestos descritos aquí (por ejemplo, cualquiera de los dos compuestos individuales o grupos de compuestos, cada uno, ya sea como composiciones o como compuestos de métodos) pueden o pueden no mostrarse con estereoquímica absoluta. Si un compuesto se representa con enlaces estereoquímicos (por ejemplo, negrita, cuña negra, discontinuos o cuña discontinua), se destina a ser el estereoisómero específico mostrado (por ejemplo, diastereómero o enantiómero). Por consiguiente, cuando se aplique, en una realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente >99% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente >98% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente >95% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente >90% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de

aproximadamente >80% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente >70% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente >60% enriquecido en ese estereoisómero. En otra realización, el estereoisómero de un compuesto representado en la presente memoria es de aproximadamente 50% enriquecido en ese estereoisómero.

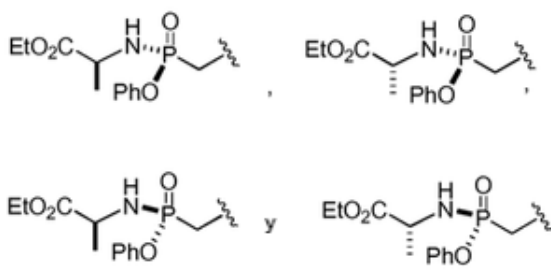
También se debe entender que para ciertos compuestos, los enlaces, o una porción de los enlaces, pueden no tener estereoquímica representada en la estructura química. Por ejemplo, para el compuesto 13b:



el resto representado por la siguiente estructura:



incluye todas las posibles combinaciones estereoquímicas para este fragmento. Por lo tanto, la invención incluye moléculas en las que este fragmento es:



La invención también incluye combinaciones de moléculas que se derivan de mezclas de cualquiera de estas formas isoméricas.

Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos, son únicamente para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, (C₁-C₆)alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, 3-pentilo, o hexilo.

Específicamente, (C₃-C₇)cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Un valor específico para R¹ es benzoílo.

Un valor específico para R² es etilo.

Un valor específico para R³ es I.

Un valor específico para R⁴ es fenilo.

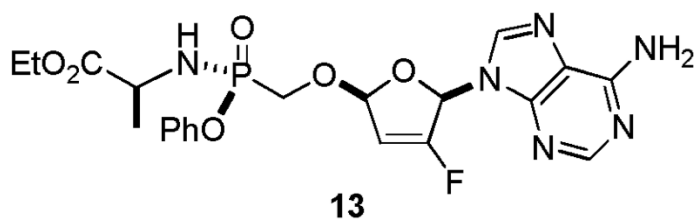
Un valor específico para Bn es feniloCH₂.

Otro valor específico para R¹ es -C(=O)arilo, donde -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (C₁-C₆)alquilo.

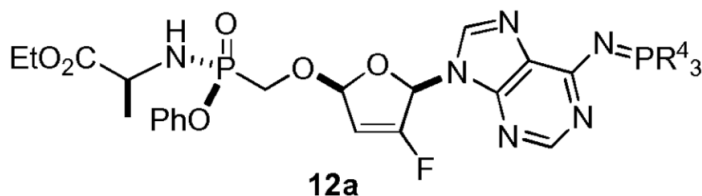
Otro valor específico para R² es (C₁-C₆)alquilo.

Otro valor específico para R⁴ es arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de (C₁-C₆)alquilo.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13:

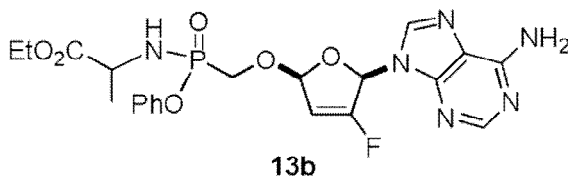


o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 12a:

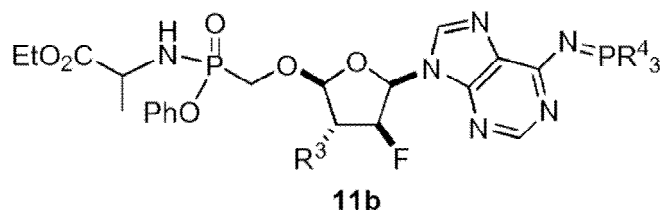


o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo, en donde cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en el que cualquier (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos (C₁-C₆)alquilo.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:



o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 11b:



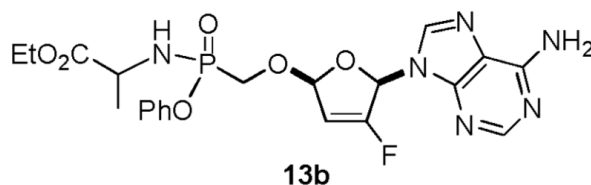
10

15

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, en el que R^3 es I, R^5 Se o R^5 S y cada R^4 y R^5 es independientemente (C_1 - C_6)alquilo, (C_3 - C_7)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o alquilo (C_3 - C_7)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1 - C_6)alquilo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 11a o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

20

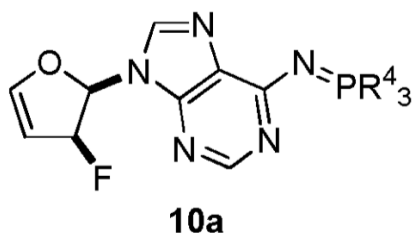


30

35

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 10a:

40



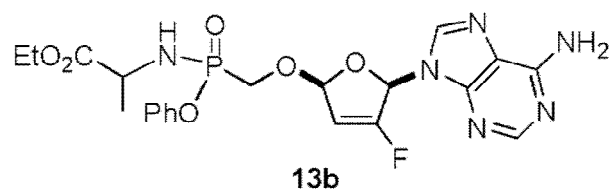
45

50

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, en donde cada R^4 es independientemente (C_1 - C_6)alquilo, (C_3 - C_7)cicloalquilo o arilo, donde arilo o cicloalquilo (C_3 - C_7) está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos de (C_1 - C_6)alquilo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 10a o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

55

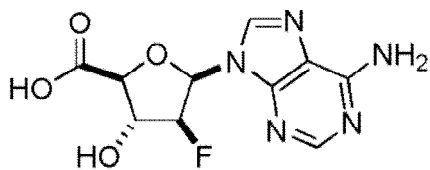


60

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 9:

65

5



10

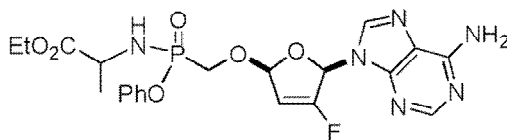
9

15

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o la sal del mismo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 9 o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

20



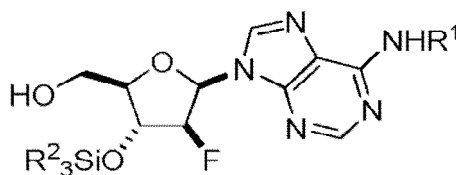
25

13b

30

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 7a:

35



40

7a

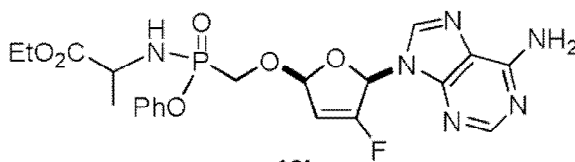
45

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, donde R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en donde -C(=O)arilo o -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente alquilo o (C₁-C₆)arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₅)alquilo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 7a o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

50

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

55



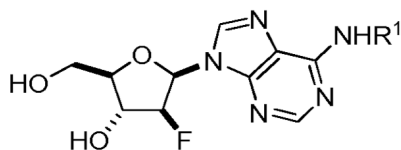
60

13b

65

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 5a:

5



10

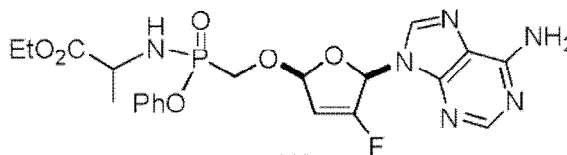
5a

15 o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, donde R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en donde -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 5a o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

20

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

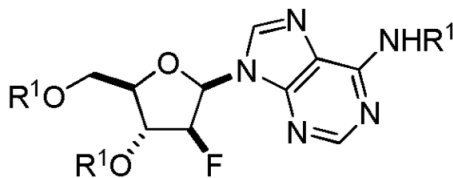
25

**13b**

30

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 4a:

35



40

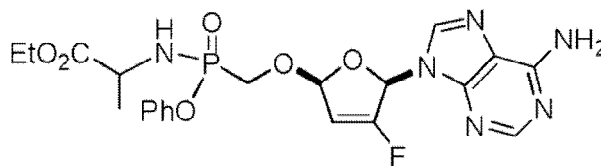
4a

45 o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, en el que cada R¹ es independientemente -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, donde -C(=O)arilo o -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos (C₁-C₆)alquilo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 4a o una sal del mismo, al compuesto de la fórmula 13 o sal del mismo.

50

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

55



60

13b

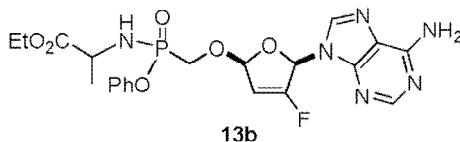
o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 3a:

65

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

En una realización, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13b:

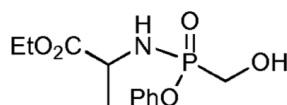
5



10

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 19b:

15



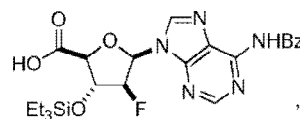
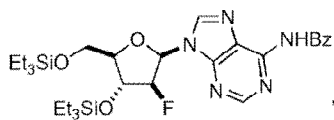
20

19b

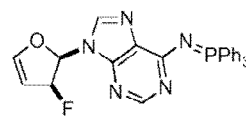
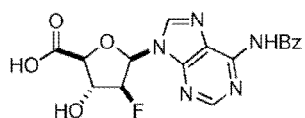
25 en el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo. De una manera similar la descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de la fórmula 19 o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

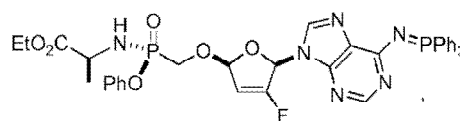
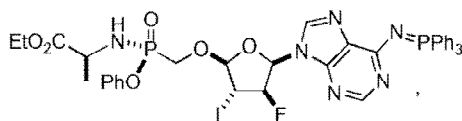
30



35



40

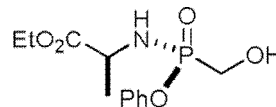
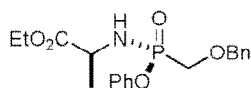
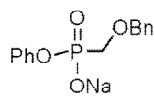


45

50 y sales de los mismos.

En una realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

55



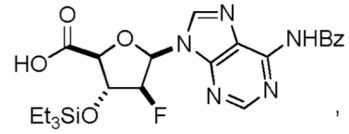
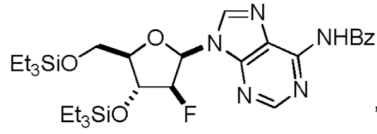
60

y sales de los mismos, cuyos compuestos son intermedios útiles para la preparación del compuesto de fórmula 13 o 13b o sales de los mismos.

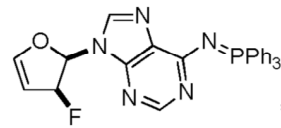
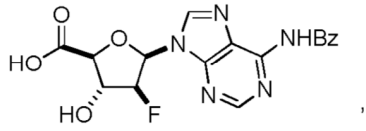
65

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

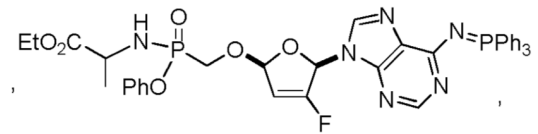
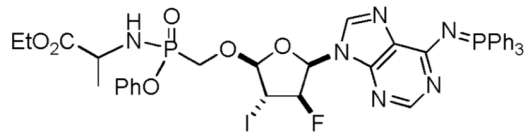
5



10



15



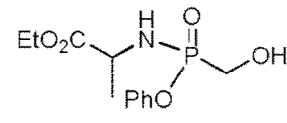
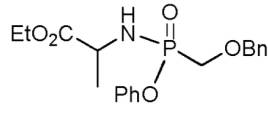
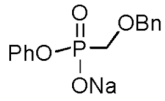
20

y sal del mismo.

25

En una realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

30



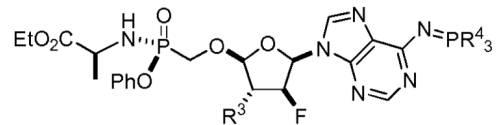
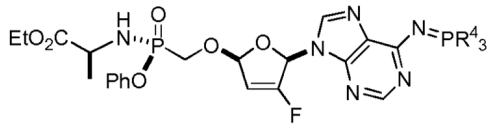
35

y sales de los mismos, cuyos compuestos son intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula 13 o 13b o sales o estereoisómeros de los mismos.

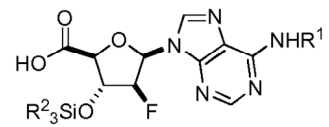
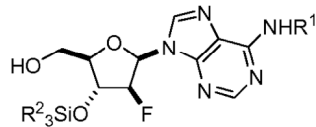
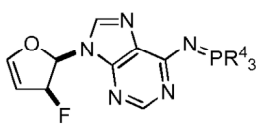
40

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

45

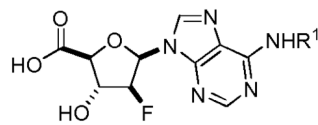


50



55

60



65

donde;

cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

cada R² es independientemente arilo o (C₁-C₆)alquilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

R³ es I, R⁵Se o R⁵S;

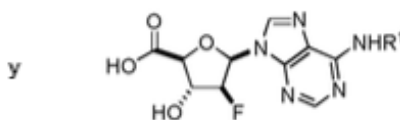
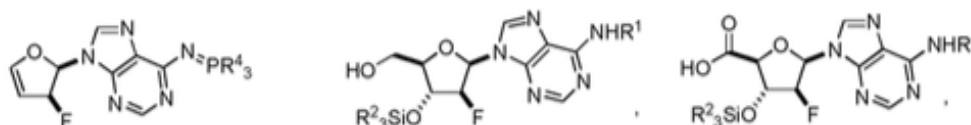
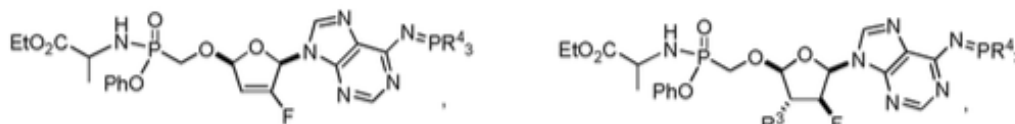
cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de alquilo (C₁-C₆);

y

cada R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de alquilo (C₁-C₆);

y sales de los mismos, cuyos compuestos son intermedios útiles para la preparación del compuesto de fórmula 13 o 13b o sales de los mismos.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:



donde;

cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

cada R² es independientemente arilo -O(C₁-C₆)alquilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

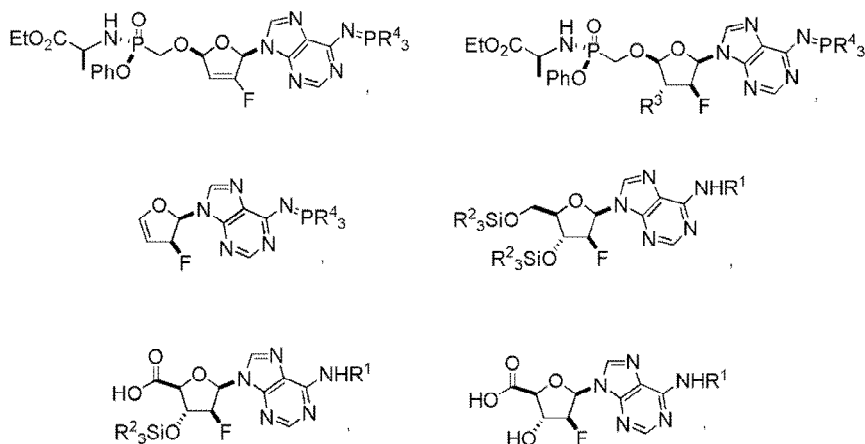
R³ es I, R⁵Se o R⁵S;

cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de alquilo (C₁-C₆); y

cada R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

y sales de los mismos, cuyos compuestos son intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula 13 o 13b o sales o estereoisómeros de los mismos.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:



5

10

15

20 donde;

Bn está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo;

25 cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

30 cada R² es independientemente arilo -O(C₁-C₆) alilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

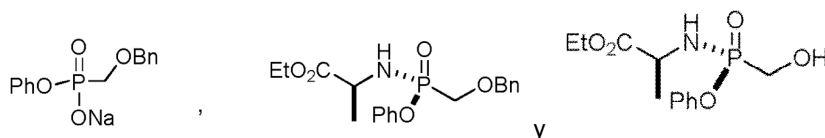
R³ es I, R⁵Se o R⁵S;

35 cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y

40 cada R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos de (C₁-C₆)alquilo;

45 y sales de los mismos, cuyos compuestos son intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula 13 o 13b o sales o estereoisómeros de los mismos.

En una realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:



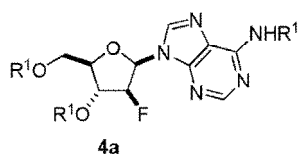
40

45

donde;

50 Bn está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; y sales de los mismos.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 4a:

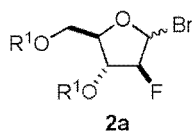


55

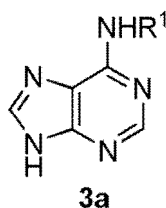
60

o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 2a:

65

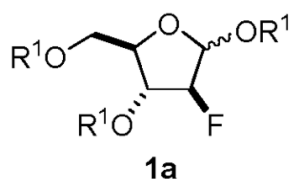


con un compuesto correspondiente de fórmula 3a:



o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de fórmula 4a o sal del mismo, en donde cada R¹ es, independientemente, -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y siempre que el compuesto de fórmula 3a no es una sal sódica de 3a cuando el grupo R¹ del compuesto de fórmula 3a es benzoilo.

El compuesto de fórmula 2a se puede preparar a partir de un compuesto correspondiente de fórmula 1a:



en el que cada R¹ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo -C(=O), en el que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

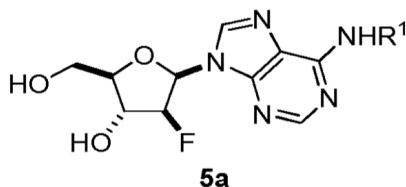
El compuesto de fórmula 1a se puede convertir en un compuesto de fórmula 4a (a través del compuesto 2a) por tratamiento con un agente de bromación (por ejemplo HBr en ácido acético, bromotrimetilsilano o titanio (IV) bromuro) seguido de *N*-glicosilación con un compuesto de fórmula 3a. La bromación y *N*-glicosilación se pueden llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes polares y no polares (por ejemplo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidinona, acetonitrilo, éter de *t*-butilo de metilo, acetato de isopropilo o tolueno) o combinaciones de los mismos. La bromación se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0°C. *N*-glicosilación se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 60°C a 70°C. El documento EP 0428109 describe la preparación del compuesto de fórmula 4a de la condensación del compuesto de fórmula 2a y la sal sódica del compuesto de fórmula 3a (cada R¹ es benzoilo). En contraste, la *N*-glicosilación descrita en este documento puede llevarse a cabo sin necesidad de convertir el compuesto de fórmula 3a a la sal de sodio antes de o durante la reacción de condensación con el compuesto de fórmula 2a. Puesto que este procedimiento no utiliza la sal de sodio del derivado de adenina 3a que evita el uso de reactivos peligrosos tales como hidruro de sodio. El procedimiento también dio lugar a una relación de anómero mejorado significativamente de 24:1 frente a la relación anomérica de 15:1 descrito en el documento EP 0428109. Por lo tanto, este método representa una ventaja significativa sobre la reacción análoga descrita en el documento EP 0428109.

En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de la fórmula 4a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 4a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descritas en el presente documento a continuación.

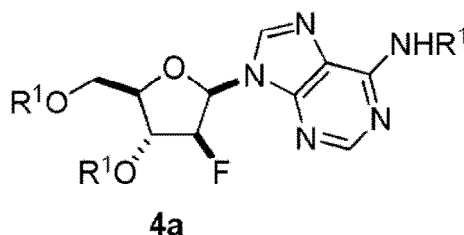
En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 3a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 3a o sal del mismo, en el compuesto de

fórmula 13 o sal del mismo o el compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y se describe en el presente documento a continuación.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 5a:



o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 4a:



o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 5a o sal del mismo, en donde cada R¹ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo -C(=O), en donde -C(=O)arilo o -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

30

35

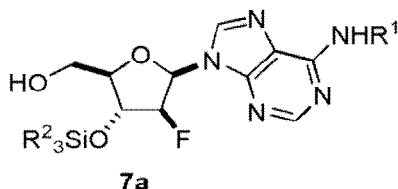
El compuesto de fórmula 4a se puede convertir en un compuesto de fórmula 5a por tratamiento con un agente de desprotección (por ejemplo, hidróxido de sodio, trietilamina, cianuro de potasio o trifluoruro de boro eterato de dietilo). En una realización, el agente de desprotección es una base tal como un (por ejemplo, hidróxido de sodio) de hidróxido de metal. La etapa de desprotección se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo, tetrahidrofurano, alcoholes orgánicos o agua) o combinaciones de los mismos. La desprotección se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0°C a 6°C. En una realización, la etapa de desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 3°C.

40

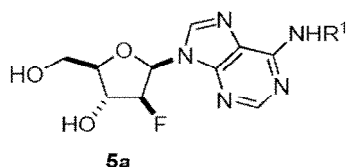
En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 5a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 5a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descrito a continuación.

45

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 7a:



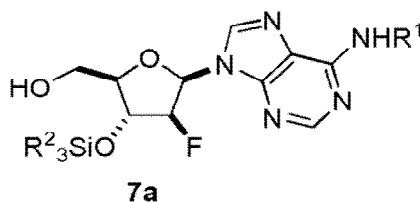
o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 5a:



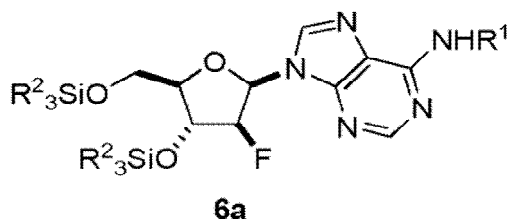
o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 7a o sal del mismo, en el que R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -

C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, donde -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente (C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 7a:

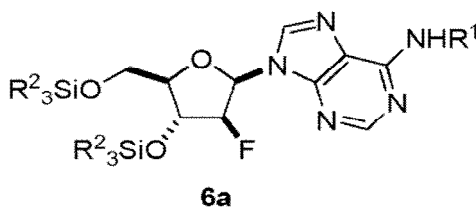


o una sal del mismo, que comprende desililar un compuesto correspondiente de fórmula 6a:

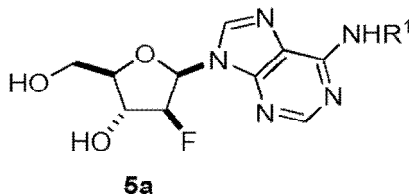


o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 7a o sal del mismo, en el que R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, donde -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente alquilo o (C₁-C₆)arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de alquilo (C₁-C₆).

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 6a:



o una sal del mismo, que comprende la sililación de un compuesto correspondiente de fórmula 5a:



o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 6a o sal del mismo, en el que R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en donde -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente alquilo o (C₁-C₆)arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

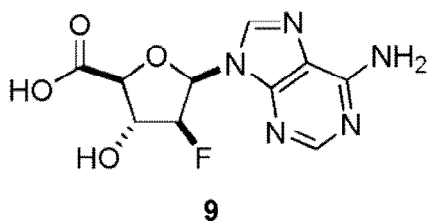
El compuesto de fórmula 5a se puede convertir en el compuesto de fórmula 7a por tratamiento con un agente sililante en presencia de una base adecuada, seguido de tratamiento con un agente de desililación. Los

agentes de siliación adecuados incluyen, pero no se limitan a clortrietilsilano, bromotrietilsilano, trietiliodosilano, trietilsilano, *N*-trietilsililoacetamida y trietilsililodietilamina mientras que las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a diisopropiletilamina, trietilamina, morfolina de *N*-metilo, quinuclidina, *N*-metilpiperidina, pirrolidina de *N*-metilo, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio. Agentes desililantes incluyen pero no se limitan a monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico, fluoruro de tetrabutilamonio, diversos ácidos tales como ácido acético, resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Dowex), fluoruro de hidrógeno, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio o ácido trifluoroacético. La siliación-desililación se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo, tolueno, metanol, acetonitrilo, dimetilformamida, cloruro de metileno o tetrahydrofiran) o combinaciones de los mismos. La siliación se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 50°C a 80°C. En una realización, la siliación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C. La desililación se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a 6°C. En una realización, la desililación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 3°C.

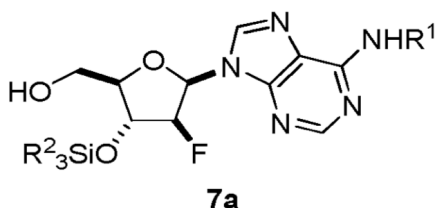
En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 7a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 7a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y se describe en el presente documento a continuación.

En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 6a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 6a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o la sal de del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descritos en este documento.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 9:

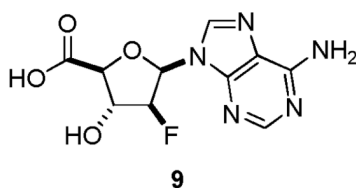


o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 7a:



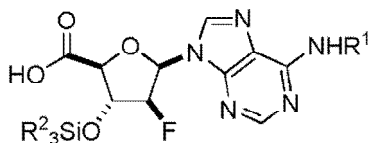
o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 9 o sal del mismo, donde R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en donde -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente alquilo o (C₁-C₆)arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 9:



o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 8a:

5



8a

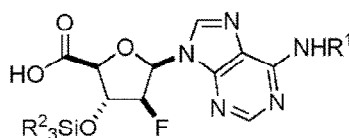
10

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 9 o sal del mismo, donde R¹ es (C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en la que -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente alquilo o (C₁-C₆)arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

15

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 8a:

20

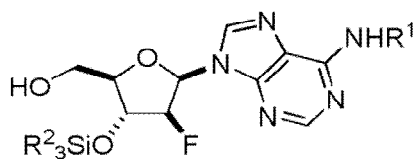


8a

25

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 7a:

30



7a

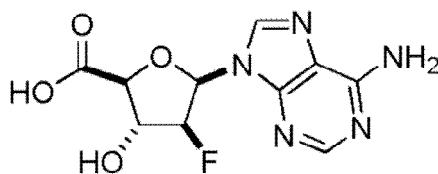
35

o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 8a o sal del mismo, donde R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo, en donde -C(=O)(C₃-C₇)cicloalquilo o -C(=O)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo; y cada R² es independientemente alquilo o arilo (C₁-C₆), en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

40

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 9:

45



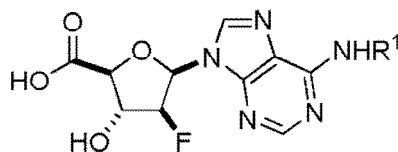
9

50

55

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 8'a:

60



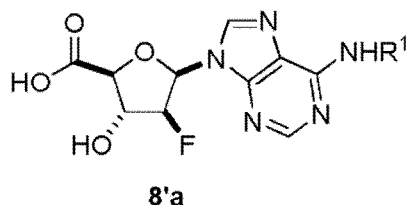
8'a

65

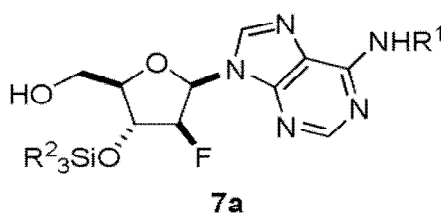
o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 9 o sal del mismo, en el que R¹ es -C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -C(=O)(C₃-

C_7)cicloalquilo o $-C(=O)$ arilo, donde $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo o $-C(=O)$ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_6) alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 8'a:



o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 7a:



o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 8'a o sal del mismo, donde R^1 es $-C(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo o $-C(=O)$ arilo, en donde $-C(=O)(C_3-C_7)$ cicloalquilo o $-C(O)$ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_6) alquilo; y cada R^2 es independientemente alquilo o (C_1-C_6) arilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C_1-C_6) alquilo.

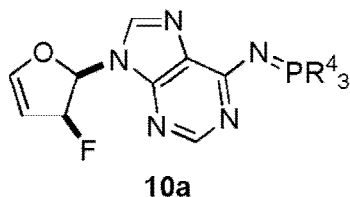
El compuesto de fórmula 7a se puede convertir en el compuesto de fórmula 9 por tratamiento con un oxidante en presencia de una base adecuada seguido de tratamiento con un agente desacilante. Los oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a 2,2,6,6-tetrametilo-1-piperidiniloxi, radical libre (TEMPO) y diacetoxiyodobenceno, hipohalito en presencia de catalizadores o de otros metales en la presencia de oxígeno. Agentes de desacilación adecuados incluyen, pero no se limitan a las bases (por ejemplo, alcóxidos metálicos tales como pero no limitados a metóxido de sodio o hidróxidos de metales). La oxidación puede llevarse a cabo convenientemente en una variedad de disolventes incluyendo pero no limitado a acetonitrilo y agua, así como otros disolventes orgánicos (por ejemplo, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o alcanos halogenados) y agua a una temperatura de aproximadamente 19°C a 45°C . En una realización, la oxidación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. La desacilación se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo, metanol, tolueno, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o alcanos halogenados) a una temperatura de aproximadamente 19°C a 25°C . En una realización, la desacilación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 7a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 7a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o la sal de del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descrito en el presente documento a continuación.

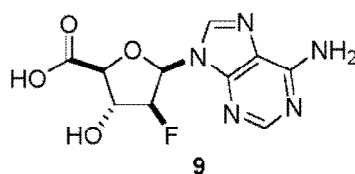
En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 8a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 8a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal de del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descrito en el presente documento a continuación.

En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de la fórmula 8'a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 8'a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descritos en el presente documento a continuación.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 10a:



10 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 9:

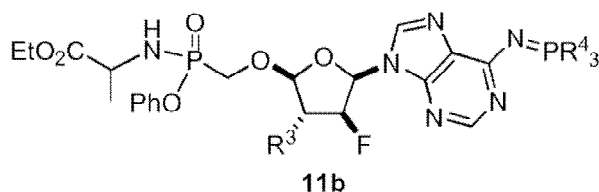


20 o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 10a o sal del mismo, en donde cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, donde arilo o cicloalquilo(C₃-C₇) está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

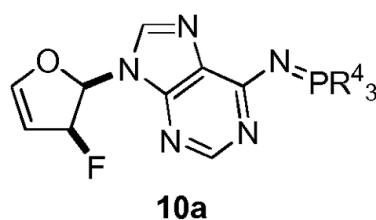
25 El compuesto de fórmula 9 se puede convertir en el compuesto de fórmula 10a por tratamiento con un agente de deshidratación descarboxilativa incluyendo, pero no limitado a, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, así como otras combinaciones de arilo o alquilo fosfinas y diversos azodicarboxilatos. La deshidratación descarboxilativa se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo, tetrahidrofurano, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o alcanos halogenados) a una temperatura de aproximadamente 0°C a 50°C. En una realización, la deshidratación descarboxilativa se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C.

35 En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de la fórmula 10a o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 10a o sal del mismo, en el compuesto de fórmula 13 o la sal de del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y descrito en el presente documento a continuación.

40 En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 11b:



50 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 10a:



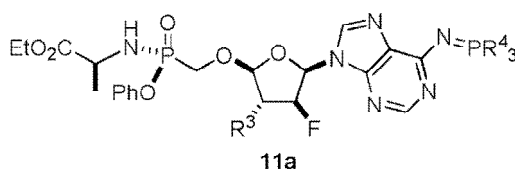
60 o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 11b o sal del mismo, en donde, R³ es 1, R⁵Se o R⁵S y cada R⁴ y R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en el que arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está

opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

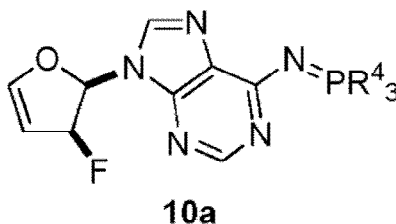
El compuesto de fórmula 10a se puede convertir en el compuesto de fórmula 11b por tratamiento con un agente de eterificación (por ejemplo, yodo, monobromuro de yodo, monoclورو de yodo, *N*-yodosuccinimida, *N*-(fenilseleno)ftalimida y dimetilo(metiltio)sulfonio tetrafluoroborato) y un compuesto de fórmula 19b. La eterificación se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo tetrahidrofurano, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o alcanos halogenados) a una temperatura de aproximadamente -50°C a temperatura ambiente. En una realización, la eterificación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -12°C.

En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 11a o una sal del mismo o un compuesto de 11b o sal del mismo en un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13a o una sal del mismo, respectivamente, que comprende convertir el compuesto de fórmula 11a o una sal del mismo o un compuesto de 11b o sal del mismo en un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13a o una sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 y se describe en el presente documento a continuación.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 11a:



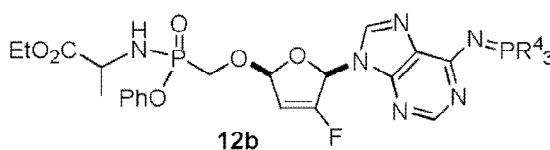
o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 10a:



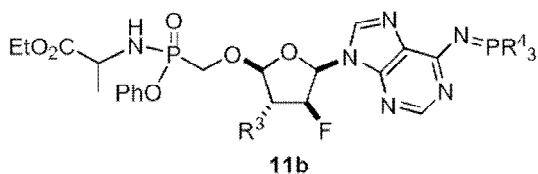
o una sal del mismo, en el compuesto de fórmula 11a o sal del mismo, en donde, R³ es I, R⁵Se o R⁵S y cada R⁴ y R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en el que arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de alquilo (C₁-C₆).

El compuesto de fórmula 10a se puede convertir en el compuesto de fórmula 11a por tratamiento con un agente de eterificación (por ejemplo, yodo, monobromuro de yodo, monoclورو de yodo, *N*-yodosuccinimida, *N*-(fenilseleno)ftalimida y dimetilo(metiltio)sulfonio tetrafluoroborato) y un compuesto de fórmula 19. La eterificación se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo tetrahidrofuran, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o alcanos halogenados) a una temperatura de aproximadamente -50°C a temperatura ambiente. En una realización, la eterificación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -12°C.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 12b:

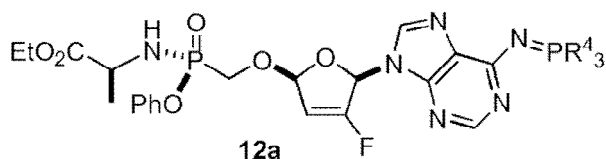


o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 11b:

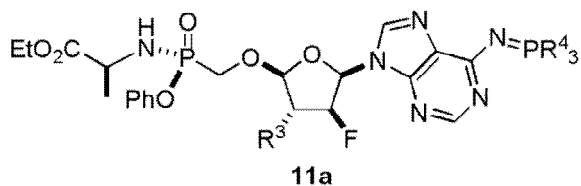


10 o una sal del mismo, al compuesto de fórmula 12b o sal del mismo, en el que R³ es I, R⁵Se o R⁵S y cada R⁴ y R⁵ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en el que arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de alquilo (C₁-C₆).

15 En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 12a:



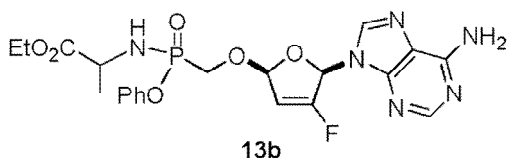
25 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 11a:



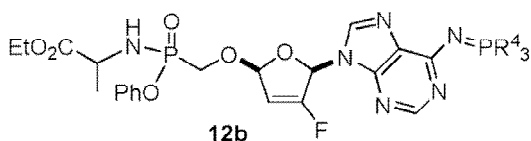
35 o una sal del mismo, al compuesto de fórmula 12a o sal del mismo, en el que R³ es I, R⁵Se o R⁵S y cada R⁴ y R⁵ es independientemente alquilo(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en donde arilo o (C₃-C₇)cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

40 El compuesto de fórmula 11b o 11a se puede convertir en el compuesto de fórmula 12b o 12a, respectivamente, mediante tratamiento con un oxidante (por ejemplo, monopersulfato de potasio, Oxone® (por ejemplo, 2KHSO₅-KHSO₄-K₂SO₄) o ácido 3-cloroperbenzoico). La oxidación puede llevarse a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo 2-butanona, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o cetonas orgánicas (por ejemplo acetona) a una temperatura de aproximadamente 19°C a 25°C. En una realización, la oxidación puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C.

45 En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 13b:



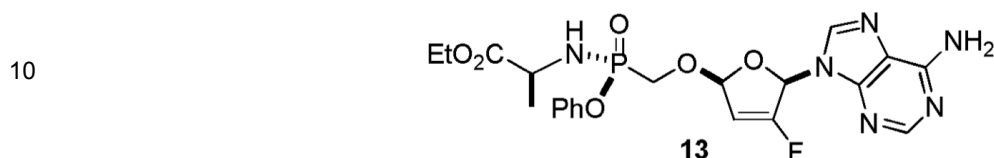
55 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 12b:



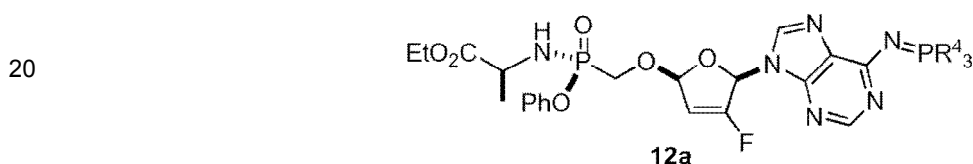
65

o una sal del mismo, al compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, en donde cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en el que cualquier (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

5 En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 13:



15 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto de fórmula 12a:



25 o una sal del mismo, al compuesto de fórmula 13 o sal del mismo, en donde cada R⁴ es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo, en el que cualquier (C₃-C₇)cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos de (C₁-C₆)alquilo.

30 El compuesto de fórmula 12b o 12a se puede convertir en el compuesto de fórmula 13b o 13, respectivamente, mediante tratamiento con un agente de desprotección tal como un ácido (por ejemplo ácido acético o ácido trifluoroacético). La desprotección se puede llevar a cabo convenientemente en una variedad de disolventes (por ejemplo, agua y cloruro de metileno, éteres orgánicos, ésteres orgánicos o alcoholes orgánicos) o combinaciones de los mismos a una temperatura de aproximadamente 19°C a 25°C. En una realización, la desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C.

35

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 16:



45 que comprende convertir un compuesto de fórmula 15:

50



60 en el compuesto de fórmula 16, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -(C₁-C₆)alquilo.

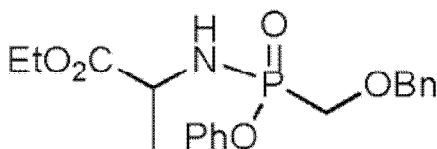
65 El compuesto de fórmula 15 se puede convertir en el compuesto de fórmula 16 por tratamiento secuencial del compuesto de fórmula 15 con (a) un agente de siliación, (b) un agente de alquilación, (c) un agente de hidrólisis, (d) un ácido y (e) cloruro de sodio. La siliación puede llevarse a cabo con una variedad de agentes de siliación (por ejemplo, bis (trimetilsililo) trifluoroacetamida, clorotrimetilsilano, hexametildisiloxano, hexametildisilazano,

5 trimetilsilildietilamina, etilo de trimetilsililacetato, bis(trimetilsililo)sulfato, *N,N*-bistrimetilsililourea, trimetilsilimidazol o trifluoromdimetilosulfonato de trimetilsililo) en ausencia de disolvente (es decir, puro) a una temperatura de aproximadamente 30°C a 50°C. La alquilación puede llevarse a cabo con una variedad de agentes alquilantes (por ejemplo bencilo éter de clorometilo o R'-CH₂-O-Bn en el que R'= Br, I, OTs, OTf o OMs) sin disolvente a una temperatura de aproximadamente 70°C a 80°C. La hidrólisis se puede llevar a cabo con un agente hidrolizante tal como un hidróxido de metal (por ejemplo, hidróxido de potasio) en una variedad de disolventes (por ejemplo tetrahidrofliran, agua, éter de *t*-butilo de metilo, dimetilformamida o tolueno) y mezclas de los mismos. La hidrólisis se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis y la separación de las capas acuosa y orgánica, el pH de la capa acuosa se puede ajustar con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) y posteriormente se convirtió en la sal de sodio con cloruro de sodio.

15 En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de la fórmula 16 a un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 16, en el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en los Esquemas 1, 2,3 o 4 y descritas en el presente documento a continuación.

20 En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 18b:

20



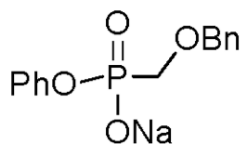
25

18b

30

que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 16:

35



40

16

45 en el compuesto de fórmula 18b, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -(C₁-C₆)alquilo.

50 El compuesto de fórmula 16 se puede convertir el compuesto de fórmula 18b por el tratamiento secuencial del compuesto de fórmula 16 con (a) un agente de cloración y éster de alanina de etilo (b) y una base. La cloración puede llevarse a cabo con una variedad de agentes de cloración (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y oxioruro fósforo) en una variedad de disolventes orgánicos (por ejemplo, derivados de tolueno o tolueno). La cloración puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 10°C a 30°C. En una realización, la temperatura de la reacción de cloración es de aproximadamente 0°C a 15°C. La reacción con éster etílico de alanina puede llevarse a cabo con una variedad de bases (por ejemplo, diisopropilamina, trialquilaminas, tales como trietilamina, morfolina *N*-metilo o DBU, bases de hidruro tales como bases de hidruro de sodio o de organolitio tal como LiHMDS) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente halogenado) a una temperatura de aproximadamente 0°C a 50°C. En una realización la reacción con éster etílico de alanina se lleva a cabo a temperatura ambiente.

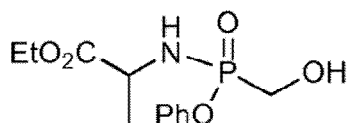
60 En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de una mezcla de un compuesto de la fórmula 17 y un compuesto de fórmula 18:

65

proporcionar el compuesto de fórmula 18. Las técnicas que se pueden utilizar para la separación de un compuesto de fórmula 17 y un compuesto de fórmula 18 incluyen, pero no se limitan a cromatografía de lecho móvil simulado, cromatografía en columna y la hidrólisis de éster estereoselectiva. Una variedad de fases estacionarias se puede utilizar para los métodos de cromatografía incluyendo fases quirales estacionarias (por ejemplo, Chiralpak AS®) y gel de sílice.

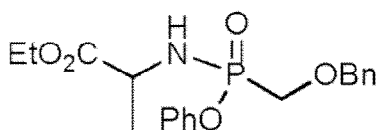
En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de la fórmula 17, 18 o 18b a un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 17, 18 o 18b para el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en los Esquemas 1, 2,3 o 4 y se describen en el presente documento a continuación.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 19b:



19b

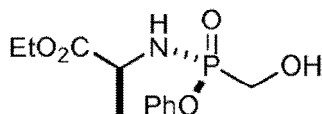
que comprende convertir un compuesto de fórmula 18b:



18b

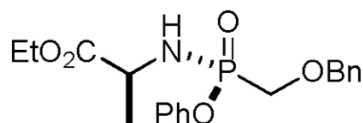
en el compuesto de fórmula 19b, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₆) y -O(C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 19:



19

que comprende convertir un compuesto de fórmula 18:

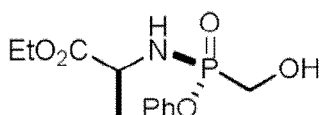


18

en el compuesto de fórmula 19, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

El compuesto de fórmula 18b o 18 se puede convertir en el compuesto de fórmula 19b o 19, respectivamente, por desbencilación incluyendo pero no limitado a hidrogenación catalítica, tal como hidrogenación en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono), hidrogenación por transferencia utilizando ciclohexeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, o formiato de amonio o el tratamiento con trimetilsililiodosilano de níquel Raney, FeCl₃, ozono o BF₃ Et₂O. La reacción de desbencilación se puede realizar en una variedad de disolventes orgánicos (por ejemplo cloruro de metileno, acetonitrilo, éter de t-butilo de metilo o acetato de isopropilo) o mezclas de los mismos. La etapa de desbencilación puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a 30°C. En una realización, la temperatura de desbencilación es de aproximadamente 22°C.

El compuesto de fórmula 17 y el compuesto desbencilado de fórmula 17, el compuesto de fórmula 17':

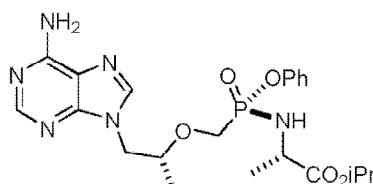


17'

son también parte de la invención. Estos compuestos son útiles ya que pueden ser utilizados para preparar otros compuestos descritos en el documento WO 2006/110157 y WO 2006/015261 cuyos compuestos se han demostrado útiles como agentes anti-VIH.

En otra realización, la descripción proporciona además un método para la conversión de un compuesto de fórmula 17', 19 o 19b a un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o una sal del mismo, que comprende convertir el compuesto de fórmula 17', 19 o 19b para el compuesto de fórmula 13 o sal del mismo o un compuesto de fórmula 13b o sal del mismo, por cualquiera de las etapas descritas en los Esquemas 1, 2,3 o 4 y descritos en el presente documento a continuación.

Los procedimientos e intermedios descritos en este documento también pueden ser útiles para la preparación de un compuesto de fórmula 21. La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO2002008241 y la patente estadounidense número 7.390.791 relacionan el compuesto 21 y informan de que es útil como un agente anti-VIH.

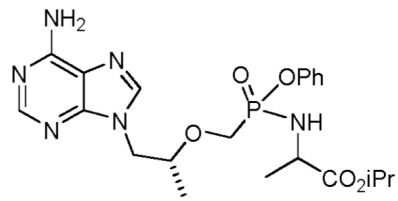


21

Los métodos y productos intermedios descritos en el presente documento a continuación, que son útiles para preparar el compuesto de fórmula 21 o de fórmula 21c o los compuestos de fórmula 21b, representan una mejora sobre los métodos anteriores. Por ejemplo, los métodos previamente reportados requieren el aislamiento del compuesto de fórmula 21 a partir de una mezcla de diastereómeros por cromatografía quiral. Este método de resolución es costoso, ya que se requiere equipo especializado y cantidades significativas de tiempo de producción y trabajo para eliminar eficazmente el compuesto no deseado (por ejemplo, aproximadamente 50%) de la mezcla de producto. Adicionalmente, el uso de este método de resolución de diastereómeros en la etapa final de un proceso sintético es inherentemente ineficiente y no deseable debido a que el rendimiento de transformación del proceso global (es decir, máximo 50%) se ve afectado severamente. La presente síntesis no requiere tal etapa de aislamiento, ya que la síntesis descrita en el presente documento utiliza un seleccionada, fosfonamidato quiral estereo-definido (por ejemplo, compuesto 25) que proporciona el compuesto 21 como un único diastereómero. Por consiguiente, la presente invención proporciona la mejora de productos intermedios para la preparación del compuesto 21, así como el compuesto 21c y los compuestos de fórmula 21b.

Por consiguiente, en una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 21b:

5

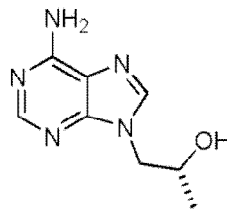


10

21b

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 20:

15



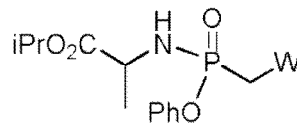
20

20

25

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 25b

30



35

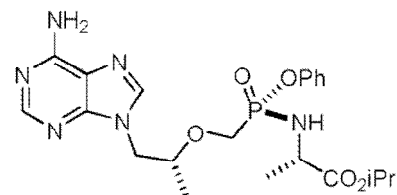
25b

40

para proporcionar el compuesto de fórmula 21b, en el que W es un grupo saliente.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 21:

45



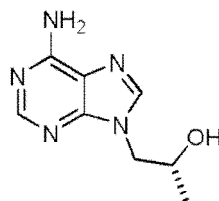
50

21

55

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 20:

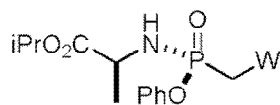
60



20

65

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 25:

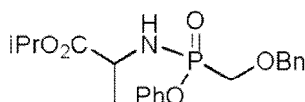


25

para proporcionar el compuesto de fórmula 21, en el que W es un grupo saliente.

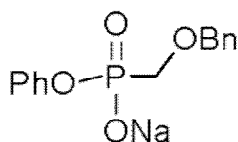
El compuesto de fórmula 20 se puede convertir en el compuesto de fórmula 21b o 21, respectivamente, por reacción con el compuesto de fórmula 25b o 25, respectivamente. En una realización, la reacción implica tratar el compuesto de fórmula 20 con una base. El tratamiento de 20 con una base se puede producir antes, simultáneamente, o después del contacto con el compuesto de fórmula 25b o 25. Las bases incluyen, pero no se limitan a hidróxidos de metal (por ejemplo Li, Na, K, Ca o hidróxidos de Mg), alcóxidos de metal tales como, pero no limitado a un terc-butóxido de metal (por ejemplo LiOtBu, KOtBu) o bases de amina tales como, pero no limitadas a, trietilamina, diisopropilamina y piridina. La reacción puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes orgánicos (por ejemplo cloruro de metileno o disolventes etéreos tales como tetrahidrofiran o éter dietílico) o mezclas de los mismos.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 23b:



23b

que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 16:

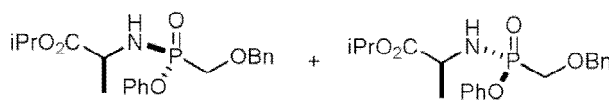


16

en el compuesto de fórmula 23b, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

El compuesto de fórmula 16 se puede convertir en el compuesto de fórmula 23b por el mismo método descrito para la conversión de 16 a 18b, excepto que se utilizó el éster de isopropílico de alanina en lugar de éster etílico de alanina.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de una mezcla de un compuesto de la fórmula 22 y un compuesto de fórmula 23:

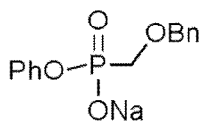


22

23

que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 16:

5



16

10

a la mezcla del compuesto de fórmula 22 y el compuesto de fórmula 23, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

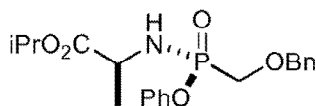
15

El compuesto de fórmula 16 se puede convertir a una mezcla del compuesto de la fórmula 22 y el compuesto de fórmula 23 por el mismo método utilizado para convertir el compuesto de fórmula 16 a la mezcla del compuesto de fórmula 17 y el compuesto de fórmula 18 excepto que éster isopropílico L-alanina se utilizó en lugar de éster etílico L-alanina.

20

En una realización, la divulgación proporciona un método de aislamiento de un compuesto de fórmula 23:

25

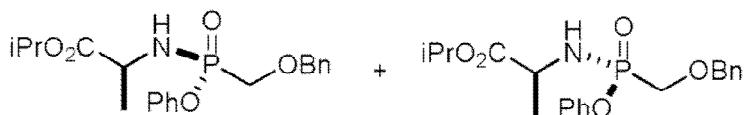


23

30

de una mezcla de un compuesto de fórmula 22 y un compuesto de fórmula 23:

35



40

22

23

45

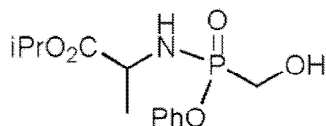
en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

Una mezcla del compuesto de fórmula 22 y el compuesto de fórmula 23 puede ser separada para proporcionar el compuesto de fórmula 23 por el mismo método utilizado para separar la mezcla del compuesto de fórmula 17 y el compuesto de fórmula 18 para proporcionar el compuesto de fórmula 18.

50

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 24b:

55



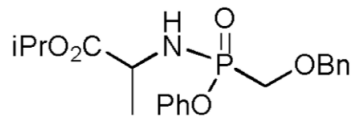
24b

60

que comprende convertir un compuesto de fórmula 23b:

65

5



23b

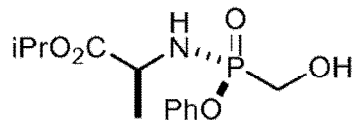
10

en el compuesto de fórmula 24b, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

15

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 24:

20

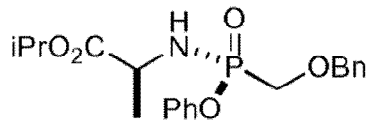


24

25

que comprende convertir un compuesto de fórmula 23:

30



23

35

en el compuesto de fórmula 24, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₅)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

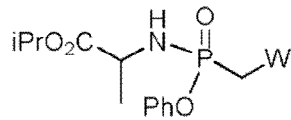
40

El compuesto de fórmula 23b o 23 se puede convertir en el compuesto de fórmula 24b o 24, respectivamente, por el mismo método usado para convertir el compuesto de fórmula 18b o 18 al compuesto de la fórmula 19b o 19, respectivamente.

45

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 25b:

50



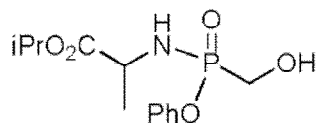
25b

55

que comprende convertir un compuesto de fórmula 24b:

60

65



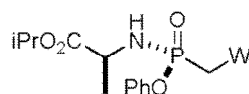
24b

10

en el compuesto de fórmula 25b, en el que W es un grupo saliente.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 25:

15

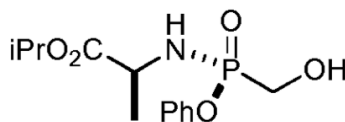


20

25

que comprende convertir un compuesto de fórmula 24:

25



30

24

35

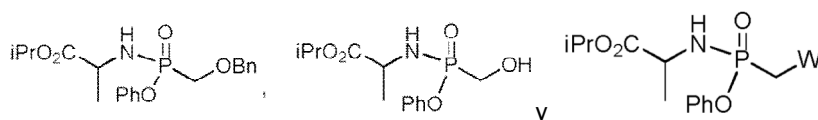
en el compuesto de fórmula 25, en el que W es un grupo saliente.

El compuesto de fórmula 24b o 24 se puede convertir en el compuesto de fórmula 25b o 25, respectivamente, por la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente. En una realización, el grupo saliente ("W") es halo o $-OS(O)_2R^1$ en donde R^1 es (C_1-C_6) alquilo o arilo, en el que (C_1-C_6) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo es opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C_1-C_6) alquilo o NO_2 . Cuando el grupo saliente es un halo la conversión comprende el tratamiento de 24 o 24b con un agente halogenante (por ejemplo CCl_4 , CBr_4 o I_2 con trifenilfosfina). Cuando el grupo saliente es un éster de sulfonato (por ejemplo, $-OS(O)_2R^1$) la conversión comprende el tratamiento de 24 o 24b con un agente de sulfonación tal como, pero no limitado a un cloruro de sulfonilo o un anhídrido sulfónico (por ejemplo, cloruro de dimetilsulfonilo, anhídrido dimetilsulfónico, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico, etc.) y una base tal como, pero limitado a una base de amina (triethylamina, diisopropilamina, piridina, etc). Estas reacciones pueden llevarse a cabo en una amplia variedad de disolventes orgánicos (por ejemplo cloruro de metileno o disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano o éter dietílico) o mezclas de los mismos.

50

En una realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

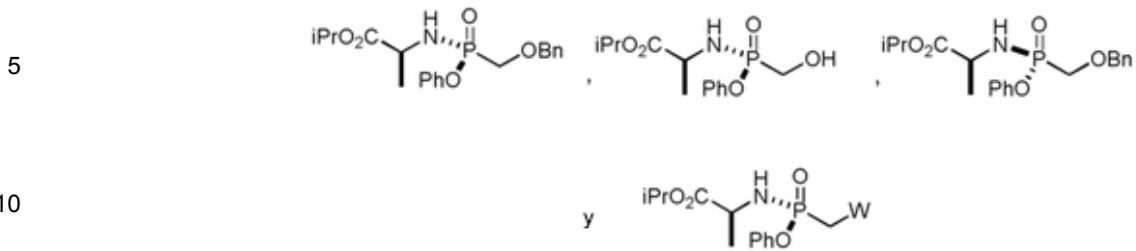
55



60

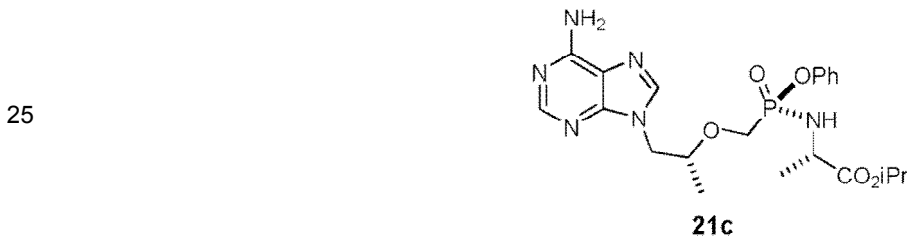
en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C_1-C_6) alquilo y $-O(C_1-C_6)$ alquilo y W es un grupo saliente, cuyos compuestos son intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula 21b.

En otra realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

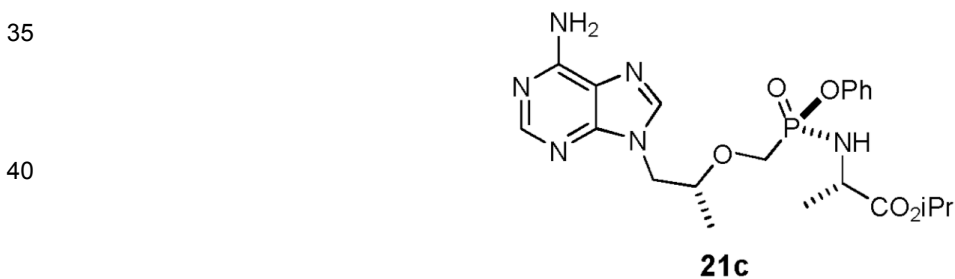


15 en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo y W es un grupo saliente, cuyos compuestos son intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula 21.

20 Solicitud de Patente Internacional Número WO2002008241 y Patente de Estados Unidos número 7390791 relacionan el compuesto 21c y informan de que es útil como un agente anti-VIH.



35 Por consiguiente, en una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 21c:



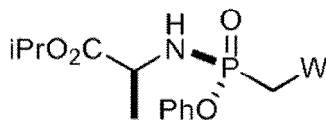
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 20:



60 o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 25c:

65

5



10

25c

para proporcionar el compuesto de fórmula 21c, en el que W es un grupo saliente.

15

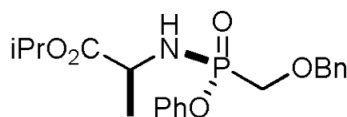
El compuesto de fórmula 20 se puede convertir en el compuesto de fórmula 21c por reacción con el compuesto de fórmula 25c. En una realización, la reacción implica tratar el compuesto de fórmula 20 con una base. El tratamiento de 20 con una base se puede producir antes, simultáneamente, o después del contacto con el compuesto de fórmula 25c. Las bases incluyen, pero no se limitan a hidróxidos de metales (por ejemplo, hidróxidos de Li, Na, K, Ca o Mg), alcóxidos metálicos tales como pero no limitado a un terc-butóxido de metal (por ejemplo LiOtBu, KOtBu) o bases de amina tales como, pero no limitadas a trietilamina, diisopropiletilamina y piridina. La reacción puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes orgánicos (por ejemplo cloruro de metileno o disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano o éter dietílico) o mezclas de los mismos.

20

25

En una realización, la divulgación proporciona un método de aislamiento de un compuesto de fórmula 22:

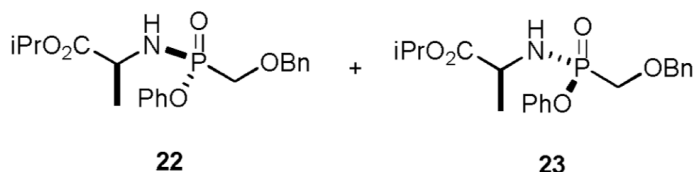
30

**22**

35

de una mezcla de un compuesto de fórmula 22 y un compuesto de fórmula 23:

40



45

22**23**

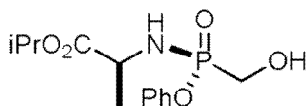
50

en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

55

Una mezcla del compuesto de fórmula 22 y el compuesto de fórmula 23 puede ser separada para proporcionar el compuesto de fórmula 22 por el mismo método utilizado para separar la mezcla del compuesto de fórmula 17 y el compuesto de fórmula 18 para proporcionar el compuesto de fórmula 18.

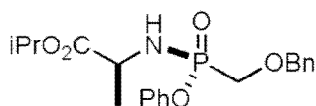
60



65

24c

que comprende convertir un compuesto de fórmula 22:

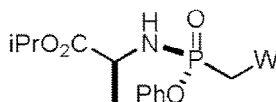


22

en el compuesto de fórmula 24c, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

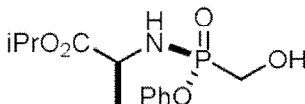
El compuesto de fórmula 22 se puede convertir en el compuesto de fórmula 24c mediante el mismo método utilizado para convertir el compuesto de fórmula 18b o 18 en el compuesto de fórmula 19b o 19, respectivamente.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 25c:



25c

que comprende convertir un compuesto de fórmula 24c:



24c

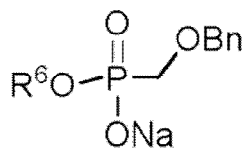
en el compuesto de fórmula 25c, en el que W es un grupo saliente.

El compuesto de fórmula 24c se puede convertir en el compuesto de fórmula 25c mediante la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente. En una realización, el grupo saliente ("W") es halo o -OS(O)₂R¹, en donde R¹ es (C₁-C₆)alquilo o arilo, en el que (C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo es opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂. Cuando el grupo saliente es un halo la conversión comprende el tratamiento de 24c con un agente halogenante (por ejemplo, CCl₄, CBr₄ o I₂ con trifetilfosfina). Cuando el grupo saliente es un éster de sulfonato (por ejemplo, -OS(O)₂R¹) la conversión comprende el tratamiento de 24c con un agente de sulfonación tal como, pero no limitado a un cloruro de sulfonilo o un anhídrido sulfónico (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido dimetilosulfónico, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido trifluorodimetilosulfónico, etc.) y una base tal como, pero limitado a una base de amina (triethylamina, diisopropilamina, piridina, etc). Estas reacciones pueden llevarse a cabo en una amplia variedad de disolventes orgánicos (por ejemplo cloruro de metileno o disolventes etéreos tales como tetrahydrofurano o éter dietílico) o mezclas de los mismos.

Los procesos descritos en el presente documento son útiles para preparar fosfonamidatos adicionales; estos fosfonamidatos adicionales son útiles para preparar compuestos que se han demostrado ser agentes anti-VIH. La solicitud de patente internacional número de publicación WO 2006/110157 y la solicitud de publicación de patente internacional N° WO 2006/015261 describen tales agentes. Por consiguiente, la invención incluye los nuevos fosfonamidatos ilustrados en los Esquemas 9 y el Esquema 10.

Por consiguiente, en una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 26:

5

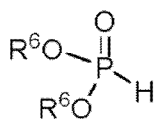


10

26

que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 25:

15



20

25

en el compuesto de fórmula 26, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₅)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo y R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

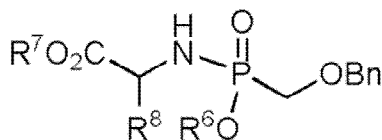
25

El compuesto de fórmula 25 se puede convertir en el compuesto de fórmula 26, mediante el método utilizado para convertir el compuesto de fórmula 15 en el compuesto de fórmula 16.

30

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 28b:

35

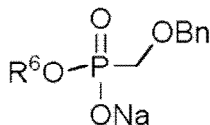


40

28b

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 26:

45



50

26

55

al compuesto de fórmula 28b o sal del mismo, en el que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de alquilo (C₁-C₆) y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, arilo(C₁-C₆)alquilo- o arilo; y R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos.

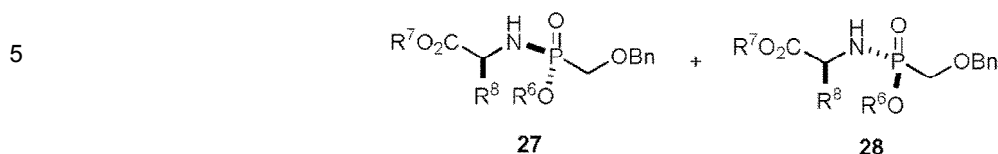
60

El compuesto de fórmula 26 se puede convertir en el compuesto de fórmula 28b por el mismo método descrito para la conversión de 16 a 18b excepto que un aminoácido puede utilizarse en lugar de éster etílico de alanina.

65

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de una mezcla de un compuesto

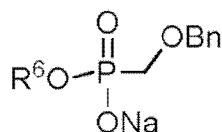
de la fórmula 27 y un compuesto de fórmula 28:



10

que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 16:

15



20

26

25 a la mezcla del compuesto de fórmula 27 y el compuesto de fórmula 28, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, arilo (C₁-C₆) o arilo; y R⁸ es una cadena lateral de aminoácido.

30 El compuesto de fórmula 26 se puede convertir a una mezcla del compuesto de la fórmula 27 y el compuesto de fórmula 28 por el mismo método utilizado para convertir un compuesto de fórmula 16 a una mezcla del compuesto de fórmula 17 y el compuesto de fórmula 18 excepto que un (S)-ácido amino se puede utilizar en lugar de éster etílico L-alanina.

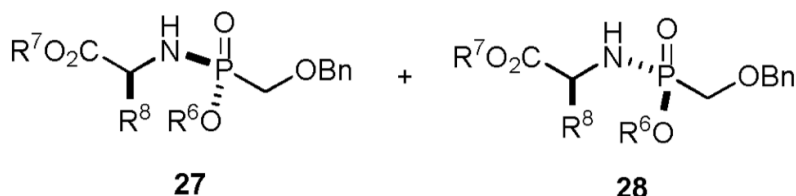
35 En una realización, la divulgación proporciona un método de aislamiento de un compuesto de fórmula 28:



45

o una sal del mismo a partir de una mezcla de un compuesto de fórmula 27 y un compuesto de fórmula 28:

50

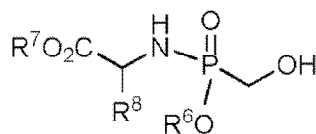


60 o una sal de los mismos, donde Bn está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y alquilo -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, arilo(C₁-C₆)alquilo; y R⁸ es una cadena lateral de aminoácido.

65 Una mezcla del compuesto de fórmula 27 y el compuesto de fórmula 28 puede ser separada para proporcionar el compuesto de fórmula 28 por el mismo método utilizado para separar la mezcla del compuesto de fórmula 17 y el compuesto de fórmula 18 para proporcionar el compuesto de fórmula 18.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 30b:

5

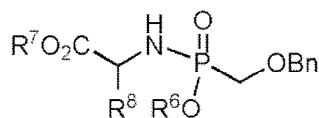


10

30b

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 28b:

15



20

28b

25

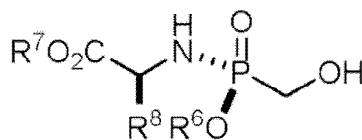
o una sal del mismo en el compuesto de fórmula 30b o sal del mismo, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (cg 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de alquilo (C₁-C₆) y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, arilo(C₁-C₆)alquilo- o arilo; y R⁸ es una cadena lateral de aminoácido.

30

El compuesto de fórmula 28b puede convertirse en el compuesto de fórmula 30b por el mismo método que se indica por la conversión de 18b a 19b.

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 30:

35



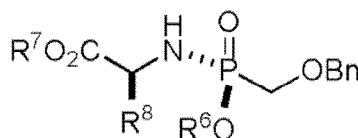
40

30

45

o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 28:

50



55

28

60

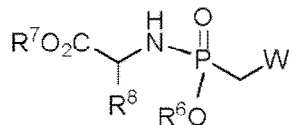
o una sal del mismo en el compuesto de fórmula 30 o sal del mismo, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, arilo(C₁-C₆)alquilo- o arilo; y R⁸ es una cadena lateral de aminoácido.

65

El compuesto de fórmula 28b o 28 se puede convertir en el compuesto de fórmula 30b o 30, respectivamente, por el mismo método usado para convertir el compuesto de fórmula 18b o 18 al compuesto de la fórmula 19b o 19, respectivamente.

En una realización, la divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 31b:

5

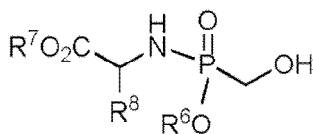


10

31b

15 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 30b:

20



25

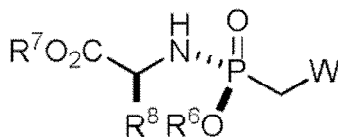
30b

o una sal del mismo en el compuesto de fórmula 31b o sal del mismo, en el que R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo-y -(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es alquilo(C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆), (C₁-C₆)ariloalquilo o arilo; R¹ es una cadena lateral de aminoácido; y W es un grupo saliente.

30

En otra realización, la descripción proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 31:

35

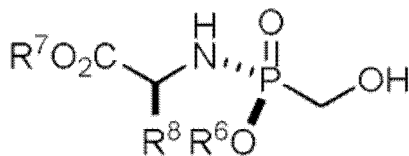


40

31

45 o una sal del mismo, que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula 30:

50



55

30

60 o una sal del mismo al compuesto de fórmula 31 o sal del mismo, en el que R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es alquilo(C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)ariloalquilo o arilo; R⁸ es una cadena lateral de aminoácido; y W es un grupo saliente.

65

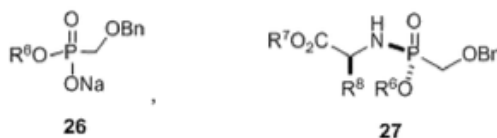
El compuesto de fórmula 30b o 30 se puede convertir en el compuesto de fórmula 31b o 31,

respectivamente, por el mismo método usado para convertir el compuesto de fórmula 24b o 24 al compuesto de la fórmula 25b o 25, respectivamente.

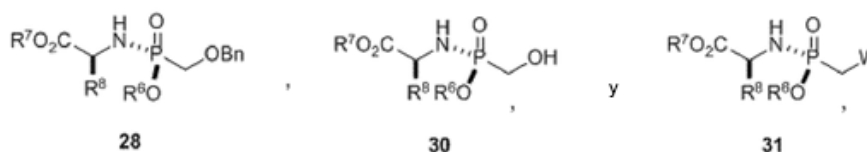
En una realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

5

10



15



20

25

30

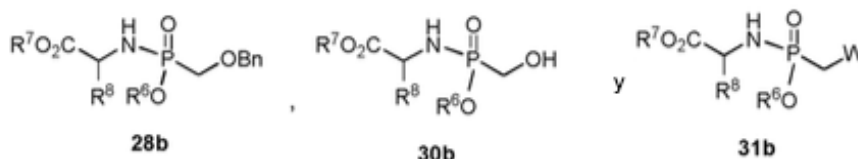
35

o una sal del mismo, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo- o arilo; R⁸ es un grupo seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo-, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo- o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C₁-C₆)ariloalquilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de, oxo, (C₁-C₆)alquilo, -OR_a, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_d, -C(O)R_a, -C(O)OR_a y -C(O)NR_cR_d; cada R_a es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; y R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazina, azetidino, morfolino, o tiomorfolino; y W es halógeno o -OS(O)₂R¹, R¹ es (C₁-C₆)alquilo o arilo, en el punzón está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂, cuyos compuestos son intermedios útiles para la preparación de ciertos compuestos de solicitud de patente internacional número de publicación WO 2006/110157 y la solicitud de publicación de patente internacional número WO 2006/015261, o sales o estereoisómeros de los mismos.

40

En otra realización la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

45



50

55

60

65

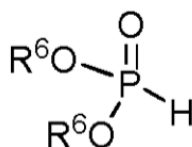
o una sal del mismo, en la que Bn es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo; R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo-, arilo(C₁-C₆)alquilo o arilo; R⁸ es un grupo seleccionado de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo(C₁-C₆)ariloalquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de oxo, (C₁-C₆)alquilo, OR_a, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_d, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, y -C(O)NR_cR_d; cada R_a es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; y R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazina, azetidino, morfolino, o tiomorfolino; y W es halógeno o -OS(O)₂R¹R¹ es (C₁-C₆)alquilo o arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂, cuyos compuestos son intermedios útiles para la preparación de ciertos compuestos de solicitud de patente internacional número de publicación WO 2006/110157 y la solicitud de publicación de patente internacional número WO 2006/015261, o sales o

estereoisómeros de los mismos.

También se describe el compuesto 25:

5

10



15

25

20

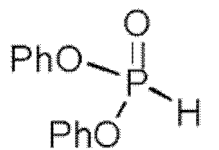
o una sal del mismo, en el que R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

Las siguientes condiciones se refieren a ambas realizaciones de método y compuesto descrito anteriormente.

25

En una realización, el compuesto de fórmula 25 no es:

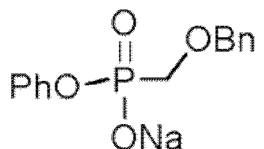
30



35

En una realización, el compuesto de fórmula 26 no es:

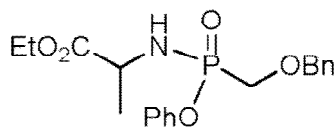
40



45

En una realización, el compuesto de fórmula 27 o 28 no es:

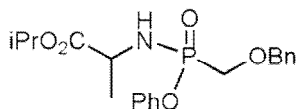
50



55

En una realización, el compuesto de fórmula 27 o 28 no es:

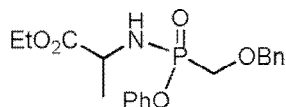
60



65

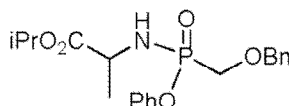
En una realización, el compuesto de fórmula 28b no es:

5



En una realización, el compuesto de fórmula 28b no es:

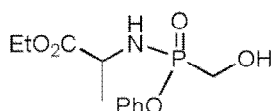
10



15

En una realización, el compuesto de fórmula 30 o 30b no es:

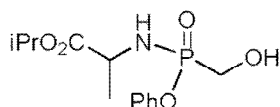
20



25

En una realización, el compuesto de fórmula 30 o 30b no es:

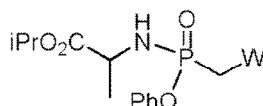
30



35

En una realización, el compuesto de fórmula 31 o 31b no es:

40



45

En los casos en que los compuestos identificados en el presente documento son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas estables, la invención también proporciona sales de tales compuestos. Tales sales pueden ser útiles como intermedios, por ejemplo, para la purificación de tales compuestos. Los ejemplos de sales útiles incluyen las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, tosilato, dimetilsulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. Sales inorgánicas adecuadas también pueden formarse, incluyendo clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y sales de carbonato.

50

Las sales pueden obtenerse usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporciona un anión. Metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, o litio) o sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio o magnesio) de ácidos carboxílicos, por ejemplo, puede también hacerse.

55

60

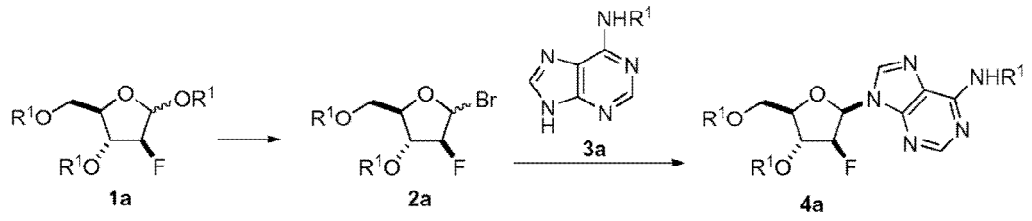
El Esquema 1 ilustra el método que se utilizó para preparar el compuesto de fórmula 13. El esquema 2 ilustra un método que se puede utilizar para preparar otros isómeros de un compuesto de fórmula 13 (por ejemplo, un compuesto de fórmula 13b) a partir del compuesto de fórmula 10a. El Esquema 3 ilustra el método que se utilizó para preparar el compuesto de fórmula 19. El esquema 4 ilustra un método que se puede utilizar para preparar otros isómeros de un compuesto de fórmula 19 (por ejemplo, un compuesto de fórmula 19b). El compuesto de fórmula 19 se usa como un intermedio para preparar el compuesto de fórmula 13 como se describe en el Esquema 1. Los métodos sintéticos utilizados en los Esquemas 14 son aquellos métodos descritos anteriormente.

65

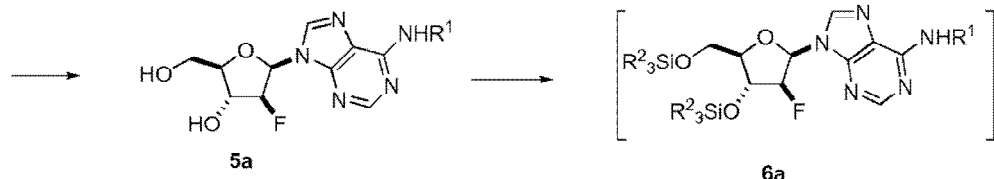
Esquema 1

5

10

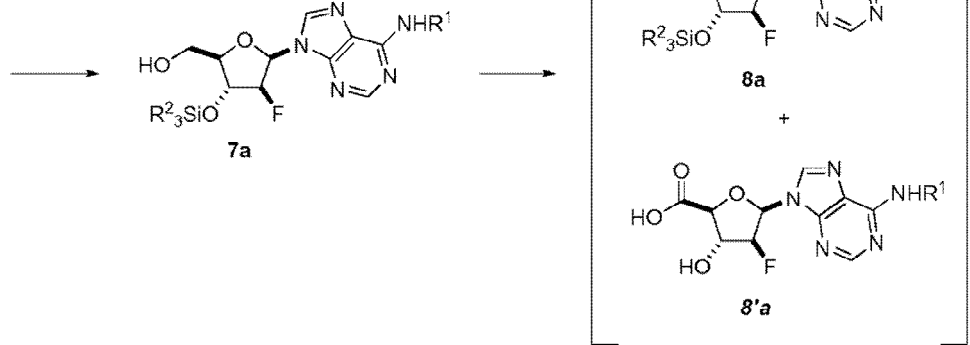


15



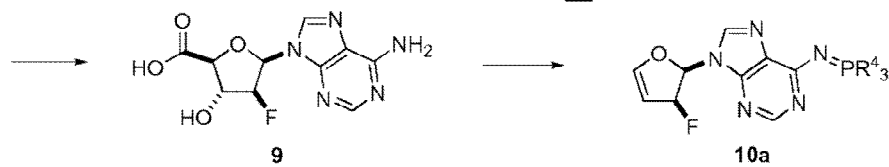
20

25



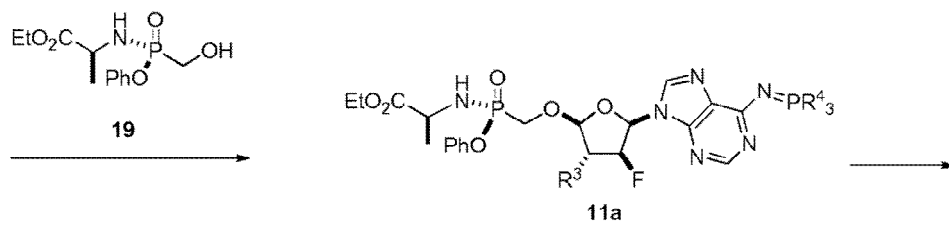
30

35



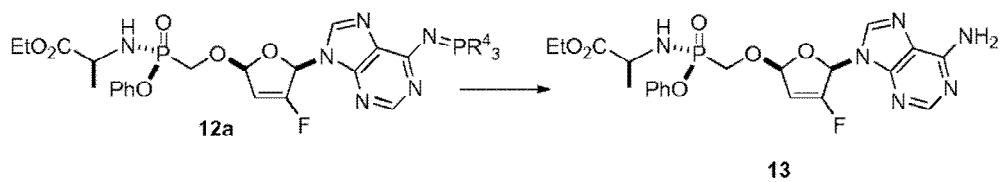
40

45



50

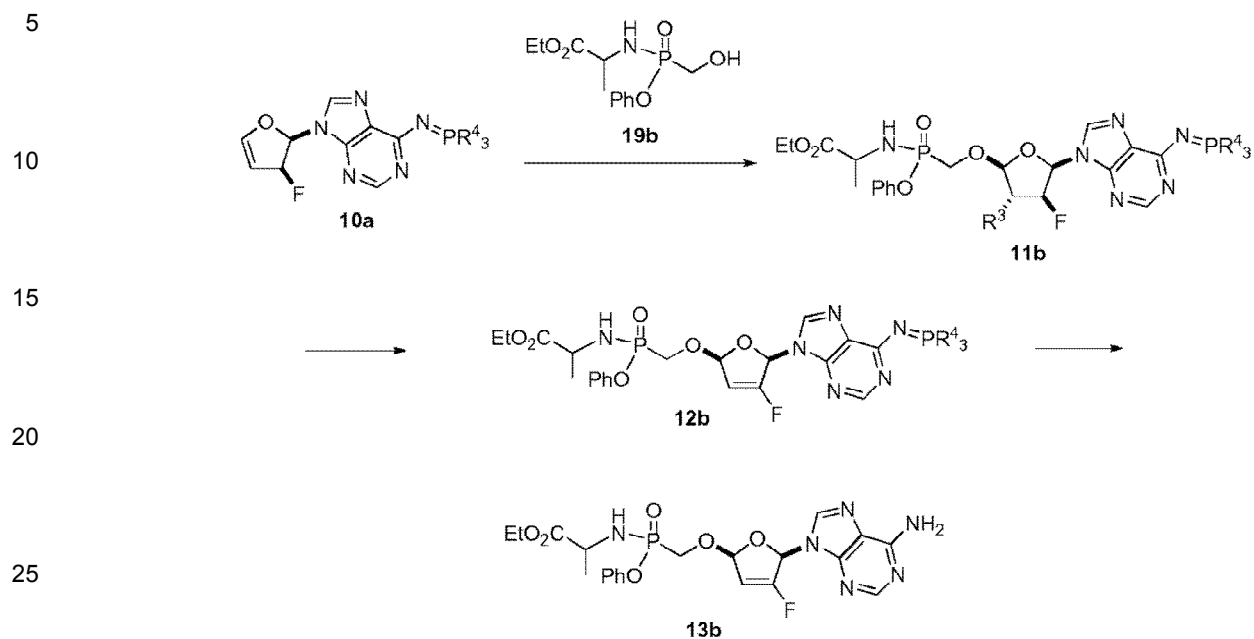
55



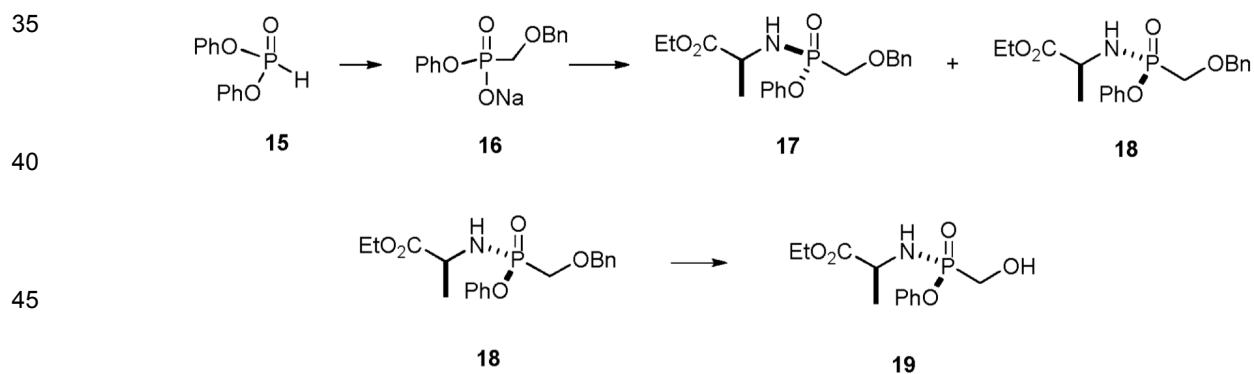
60

65

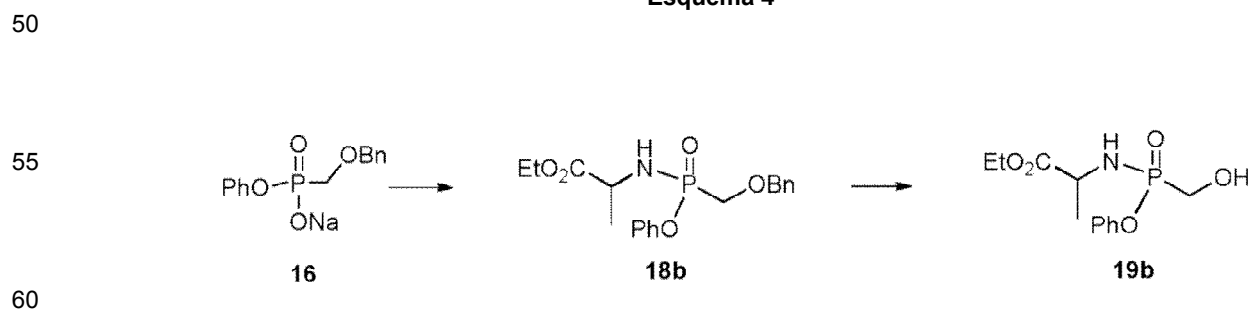
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

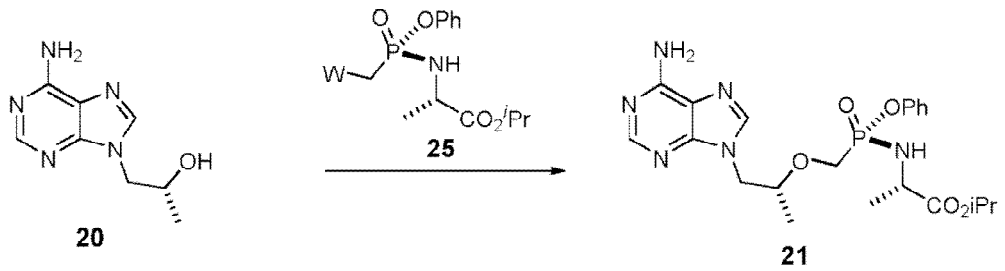


El Esquema 5 ilustra una síntesis que se puede utilizar para preparar un compuesto de fórmula 21 a partir de compuesto de la fórmula 20. La patente estadounidense número 7.390.791 describe la síntesis del compuesto 20. El esquema 6 ilustra un método que se puede utilizar para preparar otros isómeros de un compuesto de fórmula

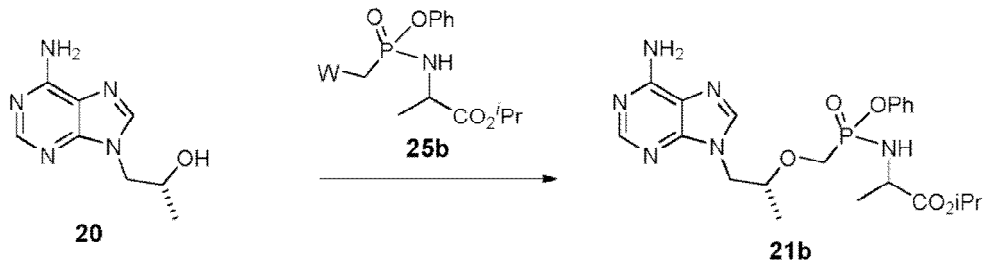
21 (por ejemplo un compuesto de fórmula 21b) del compuesto de fórmula 20. El esquema 7 ilustra un método que puede ser utilizado para preparar el compuesto de fórmula 25. El esquema 8 ilustra un método que se puede utilizar para preparar otros isómeros de un compuesto de fórmula 24 (por ejemplo, un compuesto de fórmula 25b). El compuesto de fórmula 25 se puede usar como un intermedio para preparar el compuesto de fórmula 21 como se describe en el Esquema 5.

5

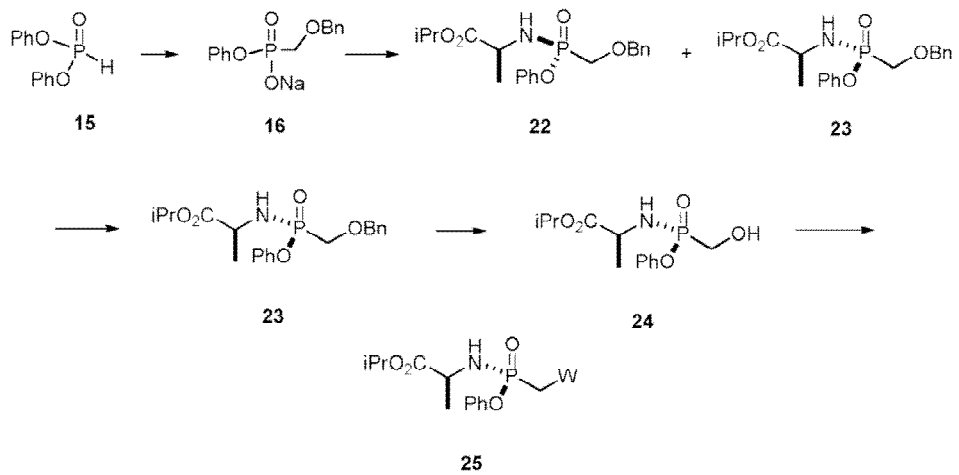
Esquema 5



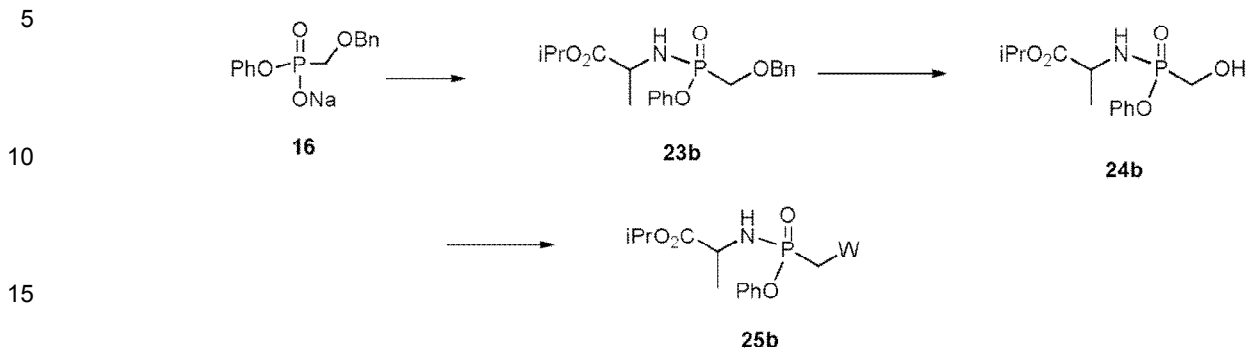
Esquema 6



Esquema 7

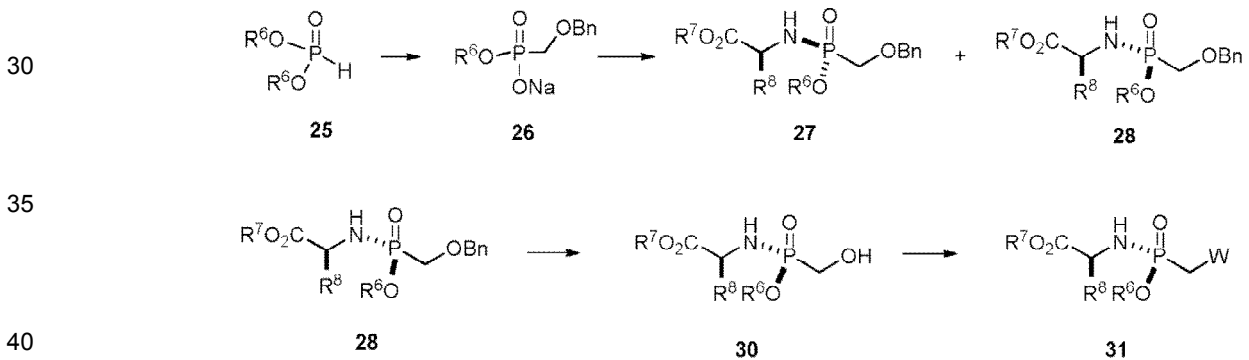


Esquema 8

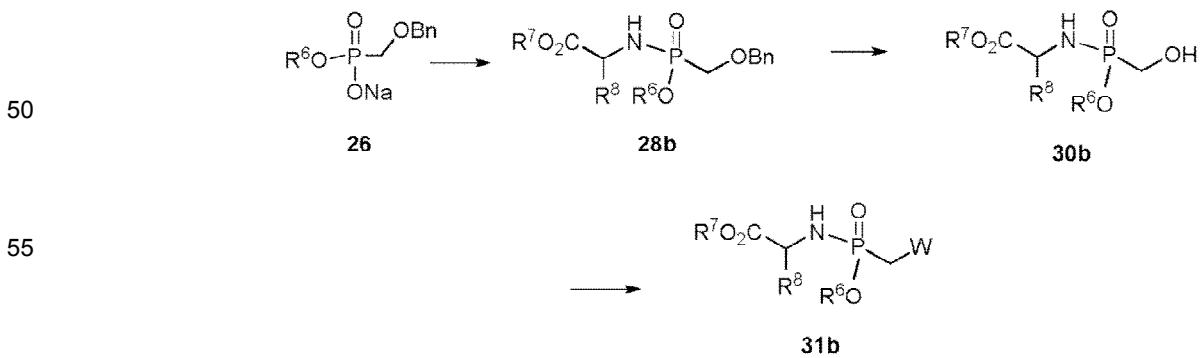


20 Los procesos descritos en el presente documento son útiles para preparar fosfonamidatos adicionales; estos fosfonamidatos adicionales son útiles para preparar compuestos que se han demostrado ser agentes anti-VIH. La solicitud de patente internacional número de publicación WO 2006/110157 y la solicitud de patente internacional número de publicación WO 2006/015261 describen tales agentes. Por consiguiente, la invención incluye los nuevos fosfonamidatos ilustrados en los Esquemas 9 y el Esquema 10.

25 **Esquema 9**



45 **Esquema 10**



65 Los compuestos de los Esquemas 11-13 son útiles para preparar compuestos de fórmulas 13 y 13b.

Esquema 11

5

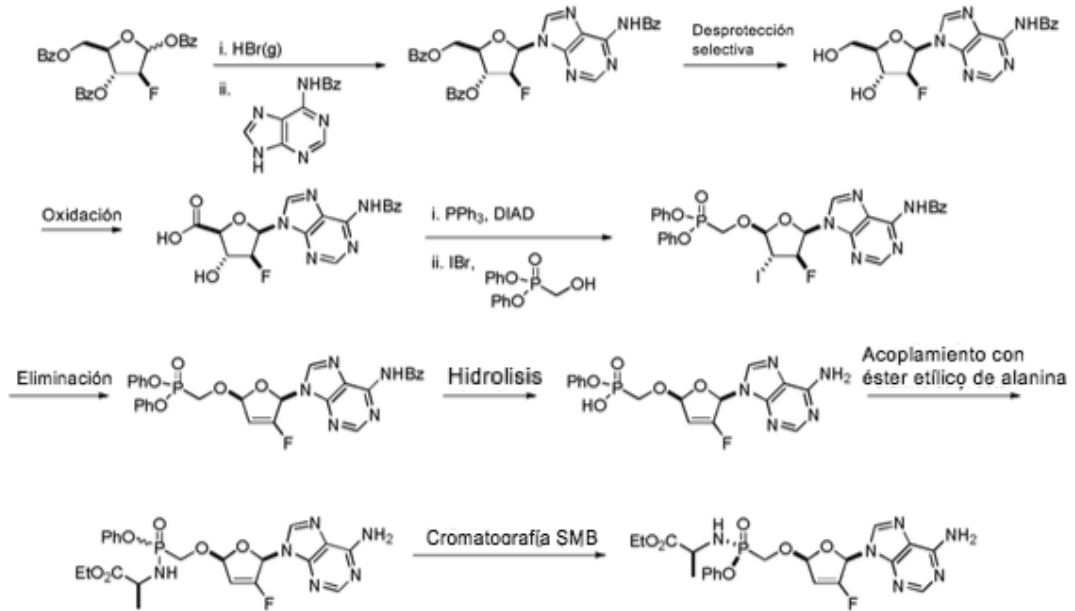
10

15

20

25

30

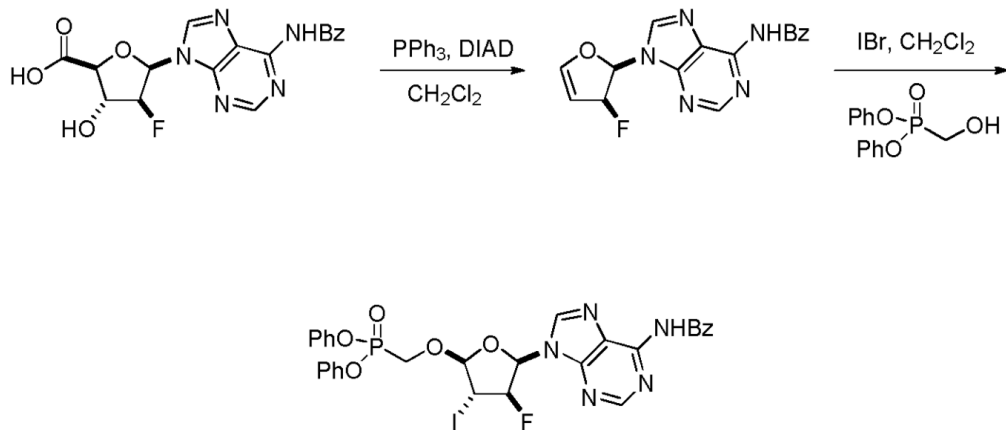


35

40

45

Esquema 12



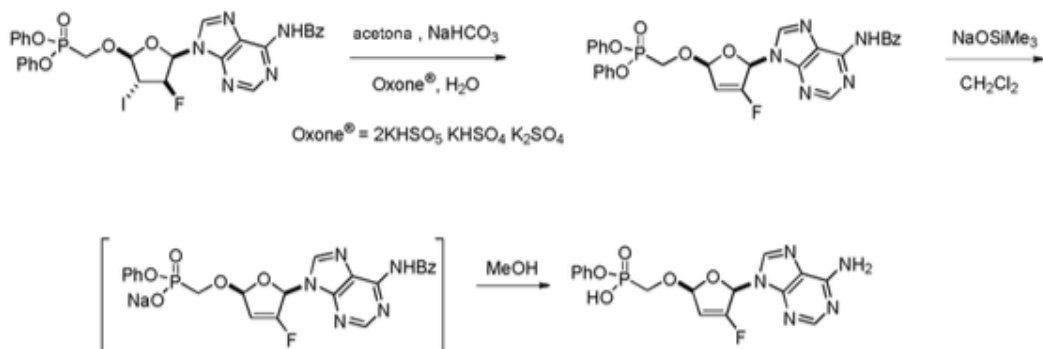
50

Esquema 13

55

60

65



La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto 4.

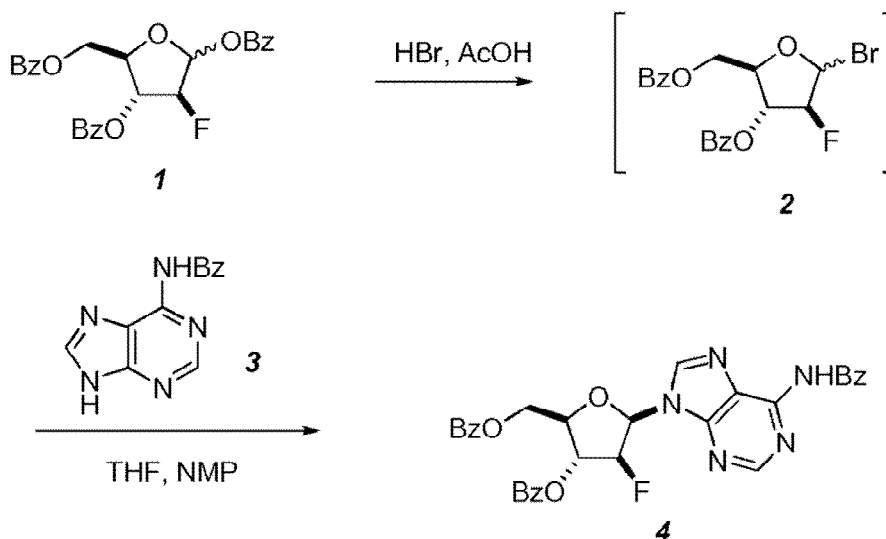
5

10

15

20

25

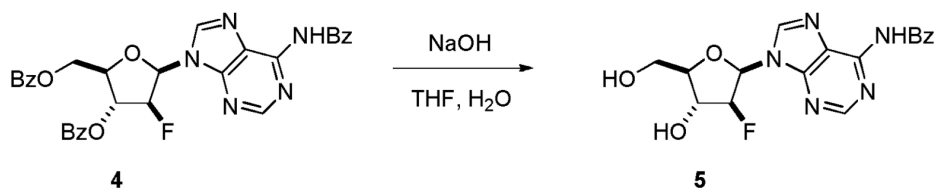


Un reactor se cargó con el compuesto **1** (195 kg, 1,0 mol eq.) (US599431; Tann, C.H.J. Org. Chem., 1985, 50, 36443647) y cloruro de metileno (936 kg). Los contenidos se ajustaron a ca. 0°C. Una solución de HBr/HOAc (33% en peso) (410 kg, 4,0 mol eq.) se cargó, manteniendo la temperatura a ca. 0°C. Los contenidos se agitaron a ca. 0°C hasta que la reacción se consideró completa por ¹⁹F RMN. La mezcla de reacción se lavó con agua (975 kg) dos veces en ca. 0°C. Después, la capa orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 10% en peso (975 kg). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ (97,5 kg) a ca. 22°C durante alrededor de 30 min y se filtró y se enjuagó con cloruro de metileno (98 kg). Los filtrados combinados se concentraron a 400 litros bajo presión reducida a la temperatura máxima de la camisa de 40°C, seguido de dos codistilaciones con tetrahidrofurano (585 kg cada uno) a ~400 litros bajo presión reducida a la temperatura máxima de la camisa de 40°C. El tetrahidrofurano (2,730 kg) se cargó al concentrado seguido por el compuesto **3** (222 kg, 2,2 mol eq.) (Rec. Trac. Chim PaysBas 105, 528-537, 1986), y NMP (98 kg). Los contenidos se agitaron a reflujo hasta que la reacción se había completado por ¹⁹F RMN. La mezcla de reacción se filtró y se aclaró con tetrahidrofurano (195 kg). El filtrado y enjuagado se concentraron a 400 litros bajo presión reducida a la temperatura máxima de camisa 40°C. El cloruro de metileno (975 kg) se cargó en el reactor seguido de una solución de HCl de 3,5% en peso (585 kg) y agua (780 kg). Los contenidos se agitaron a ca. 22°C durante 30 min. La capa orgánica separada se lavó con agua (585 kg) dos veces en ca. 22°C, después se concentró hasta 400 litros bajo presión reducida a la temperatura máxima de la camisa de 40°C, seguido por codistilaciones con tetrahidrofurano (975 kg) dos veces a ~1.000 litros. La solución se descargó y el reactor se enjuagó con tetrahidrofurano (98 kg). El compuesto **4** se obtiene en forma de una solución de tetrahidrofurano en un rendimiento del 80% (196 kg) con una pureza HPLC de 92,2% AN (3,9% α-anómero). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,3 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2 - 8,0 (m, 6H), 7,8 - 7,4 (m, 9H), 6,8 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 4,6 - 4,9 (m, 3H).

Ejemplo 2: Preparación del compuesto 5.

55

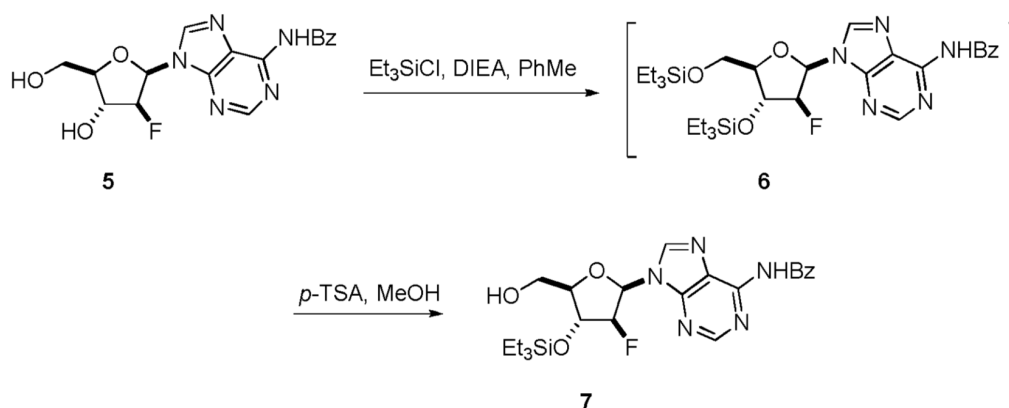
60



Compuesto **4**-(252 kg, 1 mol eq.) Se cargó en un reactor como una solución en tetrahidrofurano (1,049 kg) y la temperatura se ajustó a ca. 3°C. Una solución acuosa al 7,4% en peso de NaOH (1,026 kg) se cargó lentamente al reactor mientras se mantenía la temperatura a ca. 3°C. Una muestra de reacción se comprueba para asegurar que el pH no era inferior a 12. La mezcla de reacción se agitó a 3°C hasta completarse la reacción. Al finalizar, la mezcla de reacción se lavó con tertbutiléter de metilo (756 kg) a ca. 3°C. Una solución en HCl (1,260 kg)

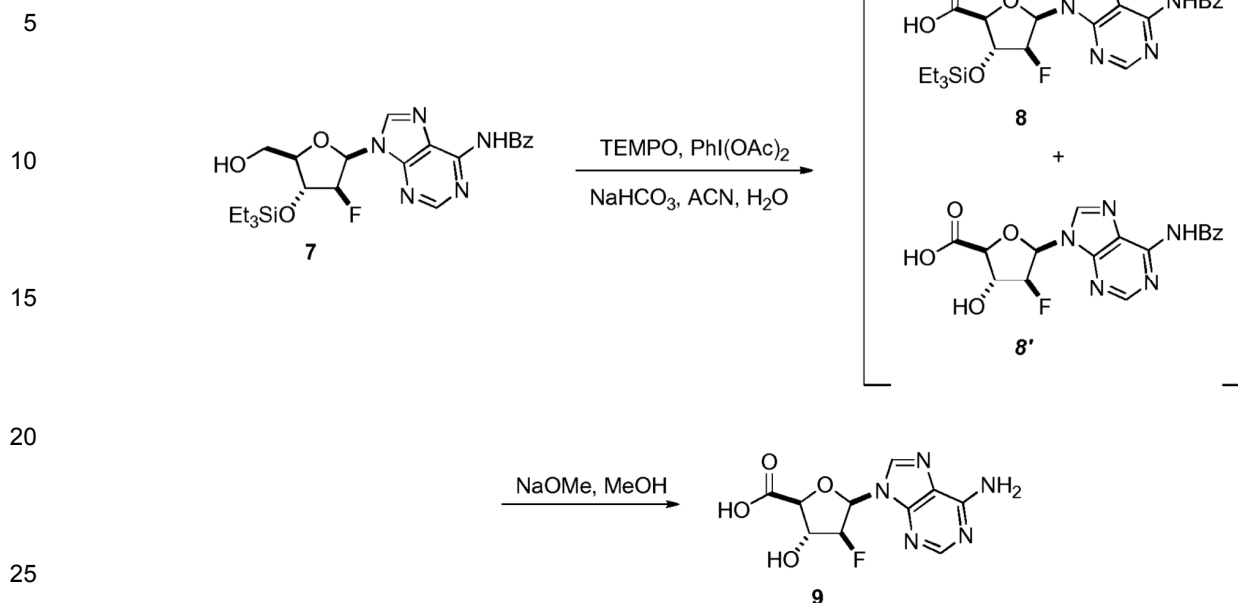
se cargó lentamente para ajustar el pH a 6 a 7 mientras que se mantenía la temperatura de ca. 3°C. La mezcla se ajustó a 22°C y se cargó el tetrahidrofurano (3,780 kg). Después de agitarse el contenido durante 1 h, se cargó cloruro de sodio (756 kg) y la capa acuosa se separó y se extrajo con tetrahidrofurano (1,512 kg). Las capas orgánicas combinadas se concentraron en una temperatura de la camisa máxima de 40°C a 2500 litros. Una solución de cloruro de sodio (NaCl 479 kg; agua 1436 kg) se cargó, manteniéndose la temperatura a ca. 40°C. Después de agitarse durante 30 min, las fases se separaron y la capa orgánica se concentró a ~500 litros a temperatura máxima de camisa de 45°C. El concentrado se coevaporó con metanol (1,260 kg) a 500 litros a temperatura máxima de camisa de 45°C hasta que el contenido de THF era NMT 5% por RMN. La mezcla se ajustó a ca. 22°C y se agitó durante 4 h. Después de ajustarse la temperatura a aproximadamente 3°C y agitarse durante 2 h, la suspensión se filtró y se aclaró con metanol previamente enfriado (252 kg). El producto se secó bajo vacío a 45°C. El compuesto 5 se obtuvo en un rendimiento del 64% (102,8 kg) con una pureza HPLC de 97,6% AN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 4,8, 13,6 Hz, 1H), 6,05 (br s, 1H), 5,31 (ddd, J = 4,4, 52,4 Hz, 1H), 5,16 (br s, 1H), 4,50 (ddd, J = 4,4, 4,4, 18,8 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 4,4, 4,4, 4,4 Hz, 1H), 3,69 (m, 2H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 6,19 - 6,08 (ddd, J = 14,4, 19,6, 54,8 Hz, 1F).

Ejemplo 3: Preparación del compuesto 7.



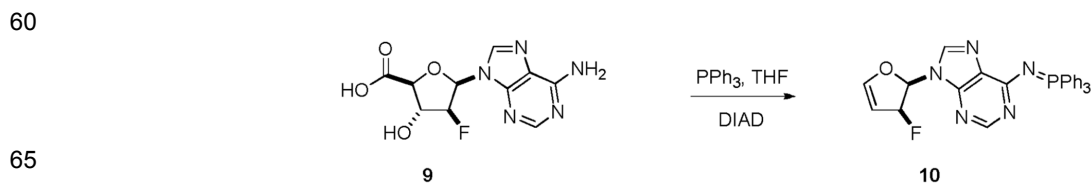
El compuesto 5 (79,5 kg, 1,0 mol eq.) se cargó en un reactor y se suspendió en tolueno (324 kg). Entonces se cargó diisopropiletilamina (81 kg, 2,9 mol eq.) mientras que la temperatura interna se mantuvo a no más de 50°C seguido de un enjuague con tolueno (107 kg). Entonces se cargó clorotrietilsilano (84 kg, 2,9 mol eq.), manteniéndose la temperatura interna a no más de 50°C seguido de un enjuague con tolueno (16 kg). La mezcla de reacción se calentó a ca. 50°C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a ca. 0°C y se filtró para eliminar la sal de HCl de diisopropiletilamina, seguido de un enjuague con tolueno (162 kg). El filtrado se concentró a ca. 250 litros para eliminar la diisopropiletilamina residual. La solución de tolueno rica en producto se enfrió a ca. 0°C y se cargó lentamente una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (5,7 kg, 0,13 mol eq.) en metanol (1,130 kg) mientras que la temperatura de reacción se mantuvo a ca. 0°C, seguido de un enjuague con metanol (81 kg). La solución resultante se agitó a ca. 0°C hasta considerarse la reacción completa. Una vez completa, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de 0,5% de bicarbonato de sodio (811 kg), seguido de la adición de cloruro de metileno (564 kg). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (564 kg). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se intercambió a acetato de isopropilo. Después de concentrarse a 240 litros, la suspensión resultante se enfrió a ca. 0°C y se agitó a esa temperatura durante 2 h y después se filtró, seguido de un enjuague con acetato de isopropilo (79,5 kg). El producto sólido, compuesto 7, se secó bajo vacío a una temperatura máxima de 40°C. El compuesto 7 se obtuvo con un rendimiento de 77,8% (81 kg) con una pureza HPLC de 94% AN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 4, 17,2 Hz, 1H), 5,07 (ddd, J = 2,4, 4, 52 Hz, 1H), 4,66 (ddd, J = 2,4, 4, 17,6 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 4, 4, 4 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 0,97 (t, J 8 Hz, 9H), 0,66 (q, J = 8 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 195,19 (ddd, J 18,5, 18,5, 56,0, 1F).

Ejemplo 4: Preparación del compuesto 9.



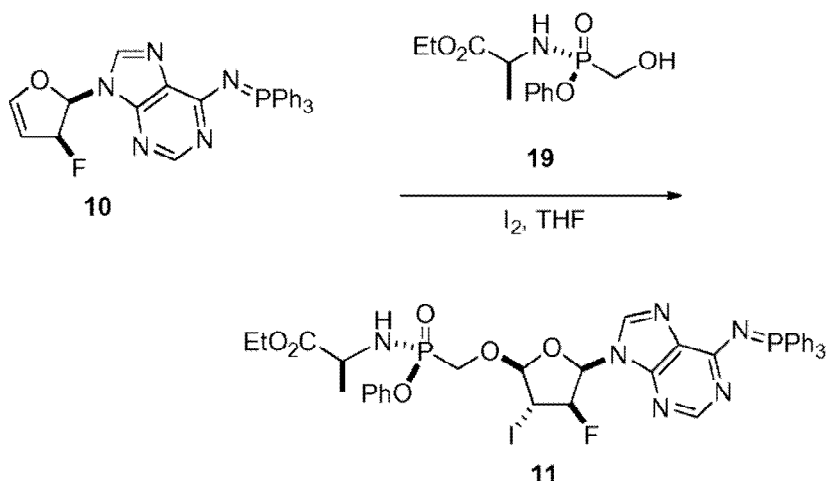
30 El compuesto 7 (86,4 kg, 1,0 mol eq.) se cargó en un reactor seguido de la adición de acetonitrilo (778 kg). Los contenidos se ajustaron a 40°C y se agitaron durante ~15 min, luego se ajustaron a 22°C. Agua (778 kg), NaHCO₃ (104 kg), y TEMPO (9,5 kg, 0,34 mol ec.) se cargaron en el reactor para asegurar que el pH no fuera menor que 8. Diacetoxiyodobenceno (173 kg, 3,03 mol eq.) Se cargó al reactor en 10 porciones iguales mientras que se mantenía la temperatura a ca. 22°C, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min entre cada porción. Según fuera necesario, se añadió 30% de ácido acético para mantener el pH a 6,5 a 7,0. Una solución 1 N NaHCO₃ se añadió a la parte posterior para ajustar el pH según fuera necesario. La mezcla de reacción se agitó a ca. 22°C hasta considerarse la reacción completa. Al finalizar, se cargó una solución de sulfito de sodio al 10% (104 kg) manteniendo la temperatura interna a ca. 22°C y se agitó durante ~15 min. Se realizó una prueba de papel KI; de obtenerse un resultado positivo en la prueba, se cargó una solución de sulfito de sodio adicional 10% (26 kg). 2-Metiltetrahidrofurano (691 kg) y agua (259 kg) se cargaron para extraer el compuesto intermedio 8. La fase acuosa separada se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (302 kg). Solución de 12 N HCl (101 kg) se cargó lentamente a la capa acuosa a ca. 22°C para ajustar el pH a 3,0 a 3,5, seguido de adición de cloruro de sodio (86 kg) y tetrahidrofurano (346 kg) para extraer el compuesto intermedio 8'. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (346 kg). Las soluciones orgánicas combinadas se cargaron en un reactor, seguido de NaHCO₃ (138 kg). La mezcla se agitó a ca. 22°C durante 1H, y se concentró a ca. 170 litros a temperatura máxima de camisa de 60°C. El concentrado se evaporó conjuntamente con tolueno (432 kg) tres veces. Tolueno (432 kg) se cargó al residuo resultante y se llevó a cabo un análisis en proceso de KF (KF NMT 0,5%), la mezcla se concentró a continuación hasta ca. 170 litros a temperatura máxima de camisa de 60°C. Metanol (437 kg y 86 kg) y una solución de NaOMe al 25% en metanol (82 kg) se cargó en el reactor, y la mezcla de reacción se agitó a ca. 22°C hasta completarse la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a ca. 10°C y una solución de 6 N HCl, se cargó lentamente para ajustar el pH a 3,0 (2,8 a 3,2), manteniéndose la temperatura a NMT 25°C. Agua (173 kg) se cargó, manteniéndose la temperatura a NMT 25°C. Los contenidos se ajustaron a ca. 22°C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La suspensión se filtró y se aclaró con agua (86 kg) dos veces y tetrahidrofurano (43 kg) dos veces. El producto (compuesto 9) se secó a la temperatura máxima de camisa de 60°C hasta que el KF no era más que 1,0%. Se obtuvo el compuesto 9 con un rendimiento del 71,8% (33,8 kg) con una pureza HPLC de 98,2% AN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,53 (d, ³J_{H-F} 23,2 Hz, 1H), 5,07 (d, ²J_{H-F} 50,8 Hz, 1H), 4,63 (d, ³J_{H-F} 9,99 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ - 198,19 (m, 1F).

Ejemplo 5: Preparación del compuesto 10.



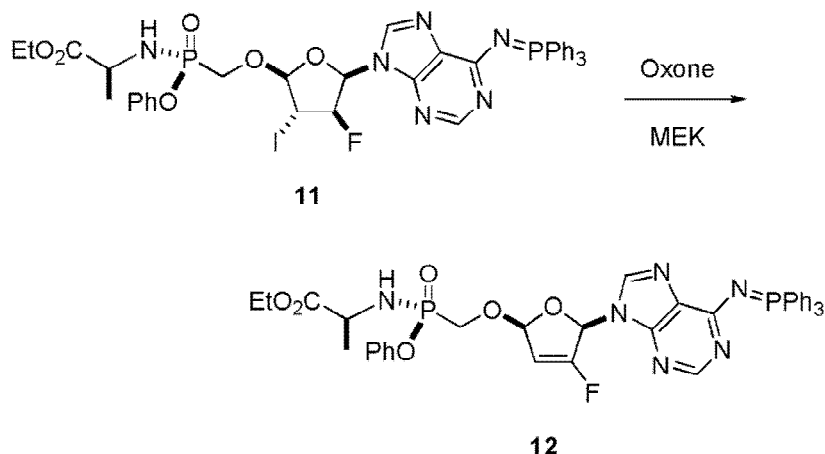
Compuesto **9** (30 kg, 1,0 mol eq.) se cargó en un reactor seguido de trifenilfosfina (90 kg, 3,3 mol eq.) y los sólidos se suspendieron en tetrahidrofurano (150 kg). Azodicarboxilato de diisopropilo (72 kg, 3,4 mol eq.) se cargó lentamente a la suspensión durante un mínimo de 120 min y manteniendo la temperatura de reacción no más de 35°C. Después completarse la adición, las líneas se enjuagaron con tetrahidrofurano (15 kg). Los contenidos se agitaron durante ca. 12 h a 22°C hasta que la reacción se consideró completa por ¹⁹F RMN. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de pulido en otro reactor seguido de un enjuague con tetrahidrofurano (30 kg). La mezcla de reacción filtrada se enfrió a ca. -22°C. *tert*-butiléter de metilo (150 kg) se cargó durante un mínimo de 1 h y luego heptanos (600 kg) durante un mínimo de 8 h, manteniéndose un máximo de 22°C. Después, la suspensión resultante se agitó durante ca. 10 h a 10 °C y se filtró. La torta del filtro se enjuagó con dos porciones de metilo de *tert*-butiléter frío (-10°C) (60 kg). La torta húmeda se transfirió al reactor y se volvió a suspender en *tert*-butiléter de metilo (3,000 kg), a ca. 35°C durante alrededor de 20 h. La mezcla de reacción se ajustó a 18°C, y luego se agitó durante un mínimo de 3 h. La suspensión se filtró y se aclaró con dos porciones de *tert*-butiléter de metilo (60 kg). Antes del secado, se obtuvo una muestra de la torta de filtro para contenidos DIAD-H₂ y TPPO (TPPO por ³¹P RMN ≤8%, DIAD-H₂ por ¹H RMN). Si es necesario, se repitió el resuspensión de *tert*-butiléter de metilo. El producto (compuesto **10**) se secó a vacío a un máximo 40°C. El compuesto **10** se obtuvo en un rendimiento del 77% (39,4 kg, corregido para pureza y contenido de MTBE por análisis de RMN). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 6H), 7,66 - 7,52 (m, 9H), 7,24-(s, 1H), 6,72 (dd, J_{H-H} 5,6 Hz, ³J_{H-H} 28,4 Hz, 1H), 5,80 (dd, J_{H-H} 3,6 Hz, ²J_{H-F} 59,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 167,88 (dd, ³J_{H-F} 28,6 Hz, ²J_{H-F} 59,4 Hz, 1F). ³¹P RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 17,36 (s, 1P).

Ejemplo 6: Preparación del compuesto **11**.



Yodo (165 kg, 8,0 mol eq.) y tetrahidrofurano (236 kg) se cargaron en un reactor. La mezcla se agitó durante ca. 1 h a ca. 22°C seguido de la adición de tamices moleculares 4Å (9,9 kg). Los contenidos se ajustaron a ca. 12°C, y el compuesto **19** (26,0 kg, 1,1 mol eq.) y tetrahidrofurano (39 kg) se cargaron. El compuesto **10** (38,8 kg, corregido para la pureza, 1,0 mol eq.) se añadió a ca. 12°C (Nota: la adición es ligeramente exotérmica; la primera porción debe ser inferior a 10% del peso total), seguido de tetrahidrofurano (39 kg). Los contenidos se agitaron durante ca. 18 h a ca. 12°C después a ca. 22°C hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el reactor se enjuagó con dos porciones de tetrahidrofurano (79 kg). El cloruro de metileno (197 kg) se cargó en el filtrado y la temperatura se ajustó a ca. 15°C, seguido de adición de una solución de sulfato de sodio (197 kg) en agua (1036 kg) (Para la primera ca. 50% de la adición, la temperatura interna se mantuvo a NMT 0°C. Para el resto de la adición, la temperatura interna se mantuvo a no más de 10°C; la adición de la primera 20% es muy exotérmica). Después de ajustarse la temperatura interna a aproximadamente 15°C, se tomó una muestra para confirmar que el pH era de 6 a 7. El tolueno (1,180 kg) se cargó y se separaron las capas. La capa orgánica se concentró a un volumen de ca. 250 litros a la temperatura máxima de camisa de 40°C. El cloruro de metileno (39 kg) se cargó y el contenido se ajustó a ca. 30°C y se agitó hasta conseguirse una solución transparente. La solución se cargó lentamente a heptano (985 kg) que se había enfriado previamente a ca. 0°C durante un mínimo de 30 min. La suspensión resultante se agitó durante 2 h y después se filtró y se enjuagó con dos porciones de heptano (79 kg). La torta del filtro se secó a temperatura interna máxima de 35°C. El compuesto **11** se obtuvo en un rendimiento del 81% (58,5 kg, corregido para la pureza y la LOD) con una pureza HPLC de 80,9% AN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 6H), 7,51 - 7,55 (m, 3H), 7,41 - 7,44 (m, 6H), 7,23 - 7,35 (m, 5H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 7,04 (dd, J 3,6, 19,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 4,0, 52,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,25 (m, 3H), 3,92 (t, J = 10,8, 1H), 3,87 (dd, J = 10,4, 13,6 Hz, 1H), 1,22 - 1,29 (m, 6H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 163,93 (dddd, J = 4,0, 20,8, 20,8, 56,4 Hz, 1F) ³¹P RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 18,4 (s, 1P), 19,1 (s, 1P).

Ejemplo 7: Preparación del compuesto **12**.



20

25

30

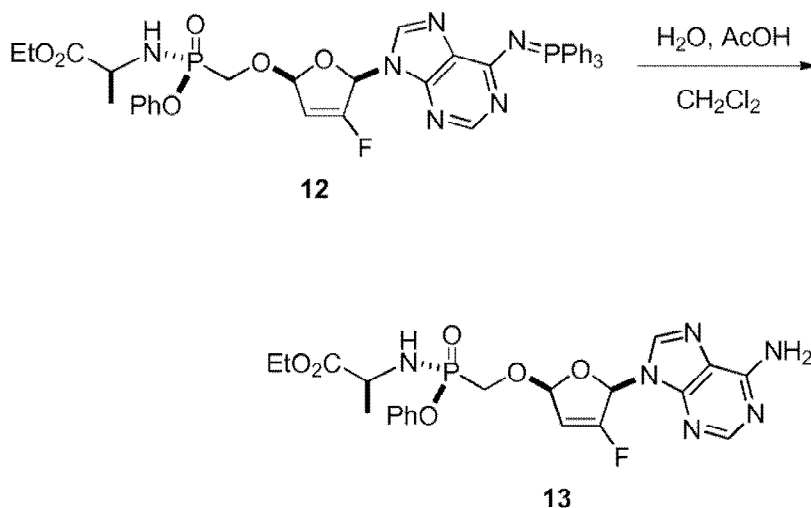
35

40

45

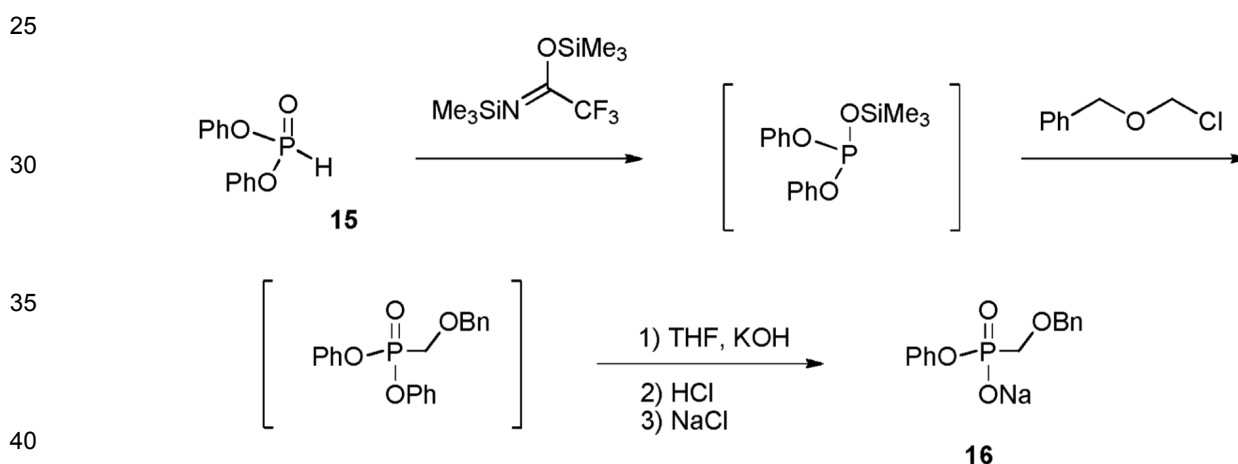
Compuesto **11** (42 kg, corregidos por LOD, 1,0 mol eq.) Se cargó en un reactor seguido de 2-butanona (504 kg) y una solución de tampón de fosfato de sodio [$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,6 kg), Na_2HPO_4 (22 kg y agua (420 kg)]. Una solución de peroximonosulfato de potasio al 20% (2310 kg, 20 mol eq.) y una solución de 10% de hidróxido sódico (882 kg) se cargaron simultáneamente a la mezcla de reacción, durante un mínimo de 4 h, a 20°C manteniéndose el intervalo de pH de 6,0 a 7,0. Durante la reacción, el pH debe ser ajustado con la solución de hidróxido de sodio al 10% para mantener un pH de 6,0 a 7,0. Después de considerarse la reacción completa, se añadieron agua (630 kg) y acetato de etilo (420 kg). El contenido se enfrió a aproximadamente 10°C y se cargó una mezcla de metabisulfito de sodio (101 kg) y sulfito de sodio (46 kg) en agua (265 L) sobre un mínimo de 1 h, manteniéndose un intervalo de temperatura de ca. 10°C y un intervalo de pH (6.58.0). La mezcla se agitó durante un mínimo de 10 min, entonces la ausencia de oxidante se confirmó con papel K1 húmedo (la muestra se acidificó con 1 N HCl Hasta $\text{pH} \leq 2$). Agua (420 kg) se cargó y el contenido se calentó a ca. 20°C. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (420 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera [cloruro de sodio (21 kg) de agua (84 kg)] y, a continuación, se separaron las capas. La capa orgánica se concentró hasta ca. 200 litros a temperatura máxima de 40°C. El concentrado se evaporó conjuntamente con acetato de etilo (420 kg) hasta que el $\text{KF} \leq 0,5\%$. El concentrado se filtró a través de un filtro de pulido seguido de un enjuague con acetato de etilo (84 kg). El concentrado de acetato de etilo rico en producto se añadió a una mezcla de *terc*-butiléter de metilo (210 kg) y *n*-heptano (1,500 kg) durante un mínimo de 1 h y la suspensión resultante se agitó durante un mínimo de 1 h a ca. 20°C. La suspensión se enfrió a ca. 10°C durante 2 h y se agitó durante al menos 1 h. El contenido se filtró y la torta del filtro se lavó con dos porciones de *n*-heptano frío (15 a 5°C) (200 kg). El producto (compuesto **12**), se secó a vacío a un máximo de 30°C. El compuesto **12** se obtuvo en un rendimiento del 62% (22 kg) con una pureza HPLC del 72% AN. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, LH), 7,93 - 7,87 (m, 3H), 7,55 - 7,51 (m, 3H), 7,46 - 7,42 (m, 6H), 7,24 - 7,20 (m, 3H), 7,15 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 3H), 3,91 (dd, $J = 9,2, 14,0$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 130,13 (br, s, 1F). ^{31}P RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 19,96 (s, 1P), 17,89 (s, 1P).

Ejemplo 8: Preparación del compuesto **13**.



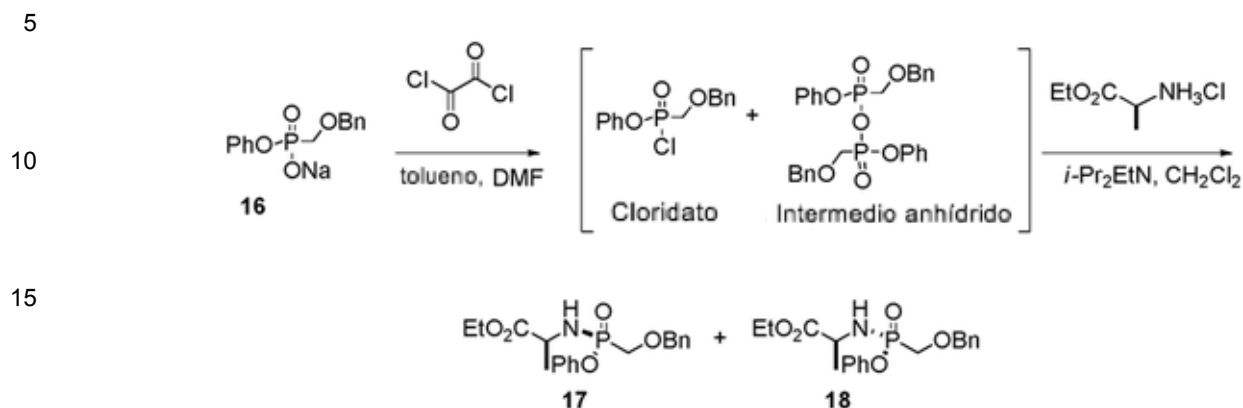
Compuesto **12** (22 kg, 1,0 mol eq.) Se cargó en un reactor y se disolvió en cloruro de metileno (66 kg). Los contenidos se agitaron a una temperatura interna de 20°C. El ácido acético (11 kg) se cargó a la solución a una velocidad para mantener la temperatura interna de no más de 25°C. Entonces se cargó agua (5,5 kg) a la reacción. La reacción se agitó a ca. 22°C hasta que no más del 5% del compuesto **12** se mantuvo por HPLC. Al finalizarse, la temperatura interna se enfrió a ca. 3°C. Una solución de bicarbonato de sodio de 7,7 % en peso [NaHCO₃ (20 kg), agua (242 kg)], se cargó hasta un valor de pH de ca. 7,0 se logró mediante el mantenimiento de una temperatura máxima de ca. 10°C. Se añadieron cloruro de metileno (88 kg), metilo de *terc*-butiléter (44 kg) y agua (110 kg) y la mezcla se agitó a una temperatura máxima de 6°C. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de cloruro de metileno (110 kg) y metilo de *terc*-butiléter (44 kg), después una vez con una mezcla de cloruro de metileno (25 kg) y metilo de *terc*-butiléter (18 kg) a una temperatura máxima de 6°C. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio (22 kg) hasta conseguirse un valor KF de NMT 0,3%. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El concentrado resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (165 kg). La columna se acondicionó con cloruro de metileno y el concentrado rico en producto se eluyó con una mezcla de metanol y acetato de etilo. Se recogieron las fracciones y se concentraron a vacío con una temperatura máxima de camisa de 30°C. La solución de compuesto resultante **13** se almacenó a condiciones de congelación. La solución contenía el compuesto **13** en un rendimiento del 54% (7,7 kg) con una pureza HPLC de 95% AN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 68,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46 (br, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,0, 12,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,83 (m, 5H), 1,14 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 131,62 (s, 1F). ³¹P RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 21,68 (s, 1P).

Ejemplo 9. Preparación de ácido benciloximetilfosfónico, éster de monofenilo, sal monosódica (Compuesto **16**).



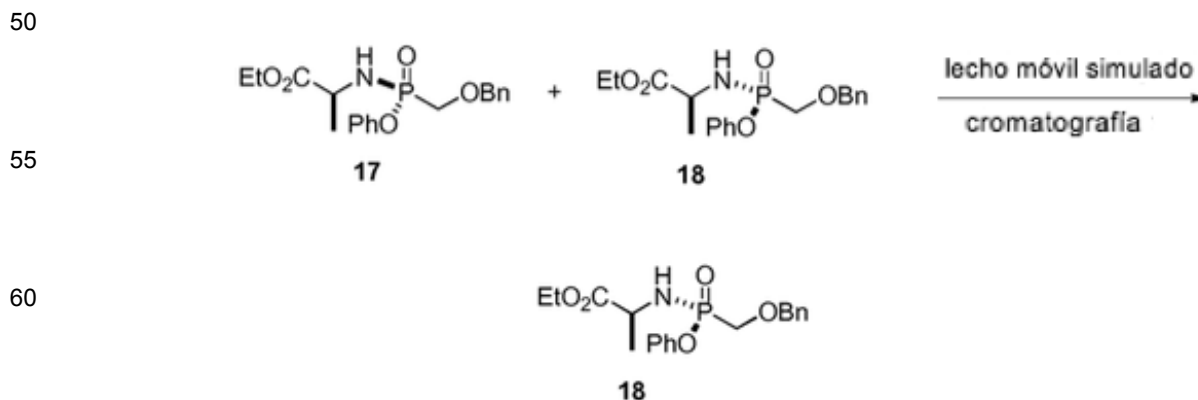
Fosfito de difenilo **15** (406,7 kg, 1 mol eq.) se cargó en un reactor. La temperatura interna se ajustó a 32 a 38°C, seguido de la adición de bis(trimetilsililo)trifluoroacetamida (BSTFA) (459 kg, 1,03 mol eq.) mientras que se mantiene la temperatura interna dentro de este rango. La mezcla resultante se agita a esta temperatura hasta que se completa por ³¹P RMN (normalmente 1 a 3 h). Tras la finalización de la reacción, éter de clorometilo de bencilo (BOMCl) (327 kg, 1,17 mol eq.) se cargó y la mezcla de reacción se calentó a ca. 75°C y se agitó hasta completarse mediante ³¹P RMN. Una vez completa, la mezcla de reacción se enfrió a ca. 22°C y se añadió tetrahydrofurano (731 kg). Después, la mezcla se inactivó con agua (3,289 kg) mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 40°C (se observó exotermia). A continuación la temperatura se ajustó a ca. 22°C y 45% en peso (1,289 kg), una solución de KOH se añadió y la mezcla se agitó a ca. 22°C hasta que la reacción se juzgó completa por TLC (típicamente de 10 a 14 h). La capa orgánica se separó y el pH de la capa acuosa se ajustó a 6,8 a 7,2 con HCl concentrado. La capa acuosa neutra se lavó con acetato de etilo (1,462 kg) en el intervalo de temperatura de 40 a 46°C. La capa de acetato de etilo se cargó con heptano (154 kg) y la mezcla resultante se extrajo de nuevo con agua (548 kg) en el intervalo de temperatura de 40 a 46°C. Las capas acuosas se combinaron y se lavaron dos veces con una mezcla de heptano (406 kg) y acetato de etilo (544 kg) en el intervalo de temperatura de 40 a 46°C. La capa acuosa se concentró bajo vacío a ca. 5.000 litros con la temperatura de la camisa ajustada a un máximo de 65°C. Se cargó agua (812 kg), seguido de adición en porciones de cloruro de sodio (844 kg) mientras que la temperatura del recipiente se mantuvo a la gama entre 62 y 68°C. Una suspensión espesa se formó y la temperatura del recipiente se ajustó lentamente a ca. 3°C durante un período de 4 h. Después de agitarse a ca. 3°C durante ca. 2 h, el producto se filtró en frío y se enjuagaron primero con una solución de salmuera (2 a 8°C) frío (20 kg de NaCl en 146 kg de agua), a continuación, heptano (ca.700 kg). Después de secado en horno bajo vacío a ca. 70°C, el compuesto **16**, se obtuvo en un rendimiento del 82% (427,5 kg, corregidos para la pureza HPLC y KF) como un sólido blanco con una pureza HPLC de 98,9% AN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,4 - 6,9 (m, 10H), 4,49 (s, 2H), 3,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ³¹P RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 18,74 (s, 1P).

Ejemplo 10: Preparación de N-(benciloximetilphenoxiphosphonylidene)-L-alanina éster etílico (compuesto **17** y el compuesto **18**)



El compuesto **16** (216,8 kg, 1,0 mol eq.), se cargó en un reactor, seguido de *N,N*-dimetilformamida (11 kg) y tolueno (1.037 kg). La temperatura se ajustó a 0 a 6°C, seguido por la adición lenta de una solución de cloruro de oxalilo (108 kg, 1,18 mol eq.) en tolueno (216 kg) durante un período mínimo de 4 h mientras que la temperatura se mantuvo a un máximo de 15°C. El reactor se enjuagó con tolueno (65 kg). La temperatura se ajustó a 37 a 43°C y la mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se juzgó completa por ³¹P RMN. Una vez que la reacción se había completado, la temperatura se ajustó a 19 a 25°C y el subproducto de cloruro de sodio se filtró, seguido de un enjuague con tolueno (216,8 kg). El filtrado que contiene el intermedio deseado se concentró al vacío a sequedad y se coevaporó dos veces con tolueno (432 kg) para eliminar el cloruro de oxalilo residual con una temperatura máxima de camisa de 60°C. Una solución previamente secada (con sulfato de sodio) de L-alanina éster etílico HCl (126 kg, 1,11 mol eq.) en cloruro de metileno (1,306 kg) se añadió al concentrado de tolueno rico en producto a 19 a 25°C y la temperatura de la mezcla resultante se ajustó a 7 a 13°C. Diisopropiletilamina (212 kg, 2,28 mol eq.) Se añadió lentamente a la mezcla de reacción mientras que la temperatura se mantenía a no más de 25°C. Una vez que la adición se completó, la mezcla de reacción se ajustó a 19 a 25°C y se agitó hasta que la reacción se juzgó completa por ³¹P RMN. La mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución de tampón (432 kg) KH₂PO₄/NaOH, 0,05M (pH 7) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (86 kg). El sulfato de sodio se filtró y la torta del filtro se lavó con cloruro de metileno (108,4 kg). Después, el filtrado se trató con gel de sílice (130 kg) en heptano (907 kg) a 19 a 25°C. El gel de sílice se filtró y se aclaró con dos porciones de una mezcla de cloruro de metileno (216 kg) y heptano (151 kg). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad bajo vacío con una temperatura de camisa máxima de 60°C, seguido por una evaporación conjunta dimetilol absoluto (648 kg). Dimetilol absoluto (216 kg) se cargó en el concentrado y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución homogénea. La concentración de la solución de producto se ajustó a 50% en peso para la separación posterior de SMB. El producto (mezcla de compuestos **17** y **18**) se obtuvo como una solución etanólica en un rendimiento del 87% (237,6 kg) con una pureza de HPLC de 87,8% AN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 - 7,1 (m, 10H), 4,7 - 4,4 (m, 2H), 4,2 - 3,9 (m, 3H), 3,9 - 3,6 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 6H). ³¹P RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 23,72 (s, 1P), 22,78 (s, 1P).

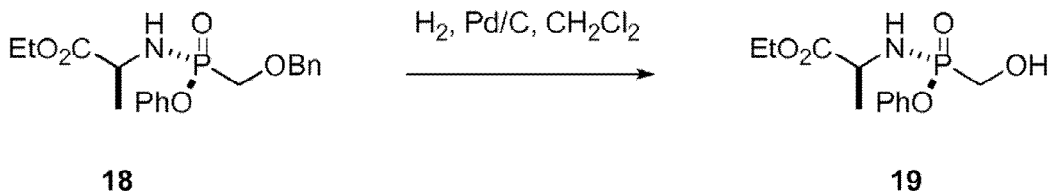
Ejemplo 11: Resolución del compuesto **18**.



La resolución se realizó en Chiralpak AS con una mezcla de dimetilol y la fase móvil de heptano utilizando

una cromatografía de lecho móvil simulado (SMB). La mezcla del compuesto **17** y el compuesto **18** (238 kg) se resolvió para proporcionar el compuesto **18** como una solución etanólica (104 kg de compuesto **18**) en un rendimiento del 44% con una pureza de HPLC de 98,1% de AN y un de de 99,8%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,5 - 7,1 (m, 10H), 4,64 (s, 2H), 4,3 - 4,0 (m, 3H), 3,9 - 3,7 (m, 2H), 3,7 - 3,5 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{31}P RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 22,74 (s, 1P).

Ejemplo 12: Preparación del compuesto **19**.



20 El compuesto **18** (103 kg, 1,0 mol eq.) como una solución etanólica (254 kg) se cargó a un reactor seguido de la adición de cloruro de metileno (311 kg). El agua (208 kg) se cargó, manteniendo una temperatura máxima de 25°C (la adición es exotérmica). El contenido del reactor se ajustó a 22°C seguido de la separación de fases. La capa orgánica se lavó con agua (208 kg) una vez más a 22°C. El cloruro de metileno (208 kg) se cargó en la capa orgánica. La solución resultante se hidrogenó a una temperatura máxima de ca. 22°C usando ca. 50 psi de hidrógeno con agitación en presencia de 10% Pd/C (10,4 kg), hasta NMT 1% de compuesto **18** mantenido por HPLC%AN. La mezcla de reacción se ajustó a ca. 0°C y el catalizador se eliminó por filtración, enjuagándose con cloruro de metileno frío (146 kg) dos veces. El filtrado se lavó con agua (208 kg), manteniéndose una temperatura máxima de ca. 13°C. La capa orgánica se concentró bajo vacío para ca. 104 litros y metilo de *terc*-butiléter (520 kg) se cargó en el concentrado. El contenido del reactor se concentró hasta ca. 416 L. *Terc*-butiléter de metilo (312 kg) se cargó en el concentrado. El contenido del reactor se concentró hasta ca. 520 L, produciéndose una suspensión líquida. La suspensión se ajustó a ca. 20°C y se agitó a esa temperatura durante un mínimo de 3 h. El producto se filtró y se aclaró con MTBE frío (70 kg). El producto se secó bajo vacío hasta alcanzarse un valor de LOD de máximo 1%. El compuesto **19** se obtuvo en un rendimiento del 83% (64,8 kg) con una pureza HPLC de 99,8% de AN y un de de 99,8% y se almacenó a condiciones de refrigeración. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 5,55 - 5,49 (dd, $J = 12,0, 10,4$ Hz, 1H), 5,37 (dt, $J = 11,6, 6,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,02 (ddd, $J = 14, 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,91 (ddd, $J = 14, 7,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 6,4, 2\text{H}$), 1,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2, 3\text{H}$). ^{31}P RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 25,86 (s, 1P).

35

40 La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

40

45

50

55

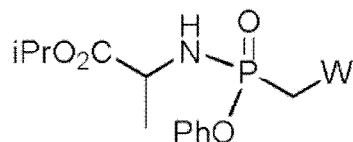
60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto que es:

5



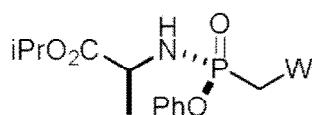
10

en la que W es halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{L}}$, R^{L} es $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o arilo, en el que $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o NO_2 .

15

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

20



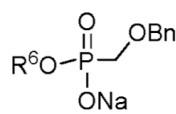
25

en la que W es halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{L}}$, R^{L} es $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o arilo, en el que $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o NO_2 .

30

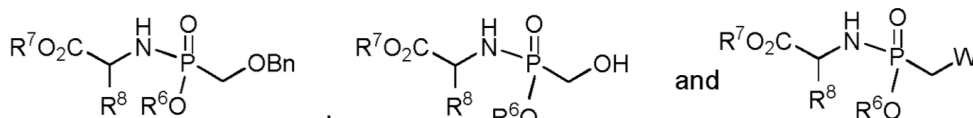
3. Un compuesto seleccionado de:

35



26

40



28b

30b

31b

45

y sales de los mismos, en donde

50

Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo y $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo; R^6 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo y $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo; R^7 es $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, arilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o arilo;

55

R^8 es un grupo seleccionado de H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, heteroarilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, en el que cualquier $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, heteroarilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo- o $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo- está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $-\text{OR}_a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$;

cada R_a es independientemente $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

cada R_b es independientemente $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenoilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

y

60

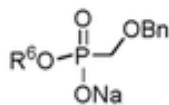
R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazinao, azetidino, morfolino, o tiomorfolino; y

W es halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{L}}$, R^{L} es $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo o NO_2 .

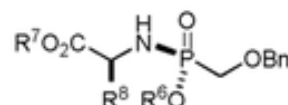
65

4. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado de:

5

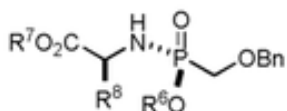


26

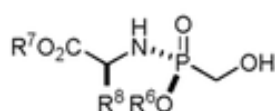


27

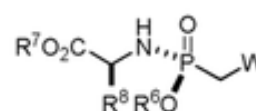
10



28



30



31

15

20 y sales de los mismos, en el que

25

Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y alquilo -O(C₁-C₆); R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) y -O(C₁-C₆)alquilo;

30

R⁷ es (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo o arilo; R⁸ es un grupo seleccionado de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₁₀)alquilo, heteroarilo(C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)alquilo (C₁-C₆)alquilo, en el que cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo), arilo, heteroarilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, hetero(C₁-C₆)ariloalquilo o alquilo (C₃-C₇)(C₁-C₆)alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos seleccionados de oxo, (C₁-C₆)alquilo, -OR_a, -OC(O)R_b, -OC(O)NR_cR_d, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, y -C(O)NR_cR_d;

35

cada R_a es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo; cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo;

y

40

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidino, piperidino, piperazinao, azetidino, morfolino, o tiomorfolino; y

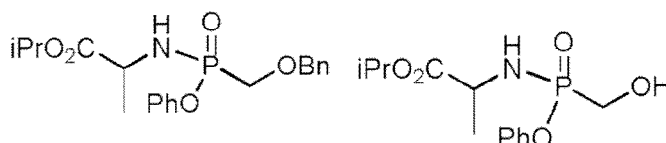
45

W es halógeno o -OS(O)₂R^l, R^l e (C₁-C₆)alquilo o arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, (C₁-C₆)alquilo o NO₂.

50

5. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado de:

55



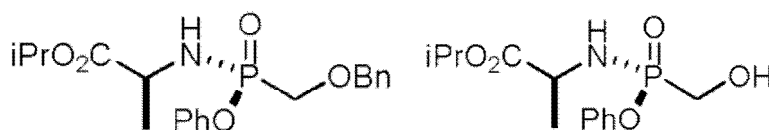
y

60

en la que Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado de:

65



y

en la que Bn está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo y -O(C₁-C₆)alquilo.

66