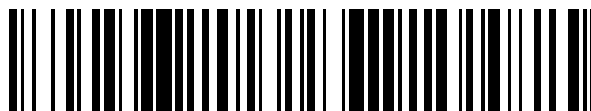


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 698**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/10** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2004** **E 15154759 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018** **EP 2955190**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

**21.07.2003 GB 0317009**

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

**14.05.2018**

73 Titular/es:

**NUCANA PLC (100.0%)  
77-78 Cannon Street  
London EC4N 6AF, GB**

72 Inventor/es:

**MCGUIGAN, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 667 698 T3**

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

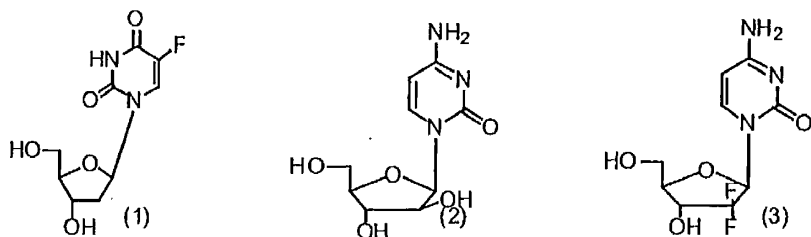
## DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos

5 La presente invención se relaciona con derivados de nucleótidos y su uso en el tratamiento de cáncer.

Los análogos de nucleósidos tales como fluorodesoxiuridina (1), citarabina (2) y gemcitabina (3) están bien probados como agentes contra el cáncer. Funcionan como inhibidores de la síntesis de ADN después de activación a su forma de 5'-fosfato.

10



15 Las formas de fosfatos bioactivos libres no representan generalmente fármacos útiles debido a su pobre permeación de membrana. En un esfuerzo para evitar esto se ha informado de una cantidad de enfoques pro-fármaco de fosfat [Rosowsky y otros, J. Med. Chem.: 1982, 25, 171-8; Hong y otros, J. Med. Chem.: 1985, 28, 171-8; Kodarna y otros, Jpn. J. Cancer Res., 1989, 80, 679-85; Hong y otros, 1979, 22, 1428-32; Ji y otros, J. Med. Chem., 1990, 33, 2264-70; Jones y otros, Nucleic Acids Res., 1989, 17, 7195-7201; Hunston y otros, J. Med. Chem., 1984, 27, 440-4; Lorey y otros, Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 1307-10; Farquhar y otros, J. Med. Chem., 1983, 26, 1153-8; Shuto y otros, Nucleosides Nucleotides, 1992, 11, 437-46; Le Bec y otros, Tet. Letts., 1991, 32, 6553-6; Phelps y otros, J. Med. Chem., 1980, 23, 1229-32].

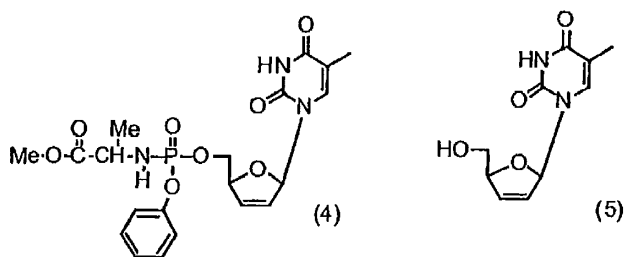
20

Generalmente, los profármacos de fosfato tienen propiedades biológicas y actividades terapéuticas que son similares a, o algo inferiores que, el análogo de nucleósido progenitor.

25 Se ha llevado a cabo un extenso trabajo en esta área desde una perspectiva antiviral, en gran medida sobre nucleósidos didesoxi, y se ha informado de un enfoque de fosforamidato adoptado ampliamente para el suministro de fosfatos bioactivos de nucleósidos antivirales.

30 Un ejemplo es el fosforamidato (4) derivado de anti-VIH d4T (5).

30



35 Se observó el efecto de variaciones en regiones de éster [McGuigan y otros, AVCC, 1998, 9, 473-9], aminoácido [McGuigan y otros, Antiviral Res, 1997, 35, 195-204; AVCC, 2000, 11, 111-6], y arilo [Siddiqui y otros, J. Med. Chem., 1999, 42, 393-9] del fosforamidato, así como el efecto de la estereoquímica de aminoácidos [McGuigan y otros, AVCC, 1996, 7, 184-8], estereoquímica del fosfato [Allender y otros, Analytica Chim. Acta, 2001, 435, 107-13] y nucleósido [Balzarini y otros, BBRC, 1996, 225, 363-9; McGuigan y otros, BioOrg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 2369-62; McGuigan y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10, 645-7].

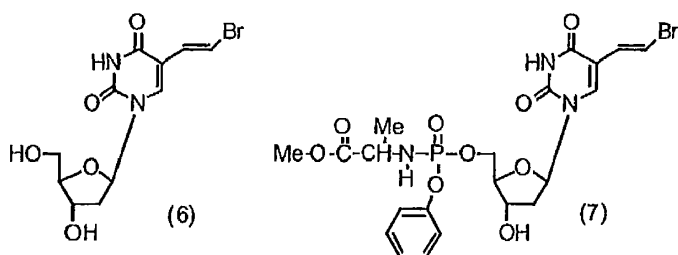
35

40 Este trabajo condujo a la descripción óptima del fosforamidato de fenil metoxialaninilo como la pro-fracción estructural prototipo para el suministro intracelular de nucleótidos bioactivos [Balzarini y otros, PNAS, 1996, 93, 7295-9; McGuigan y otros, J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-53].

40

45 Lackey y otros [Biochem Pharmacol., 2001, 61, 179-89] han reportado la aplicación de nuestro método de profármaco de fosforamidato para nucleósidos antivirales para el agente antiherpético bromovinil-2'-desoxiuridina (BVDU) (6). Particularmente, encontraron que el fosforamidato de fenil metoxialaninilo (7) tiene una actividad significativa contra el cáncer. Esto está en un contraste marcado con el nucleósido (antiviral) progenitor (6).

45

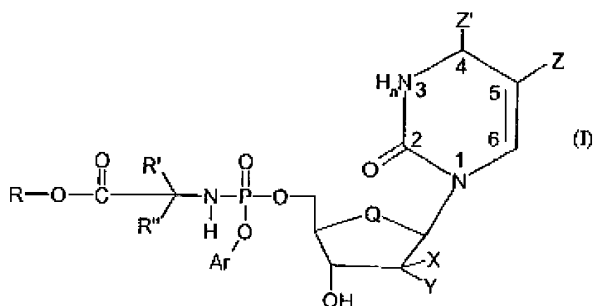


SAR limitado ha sido presentado por este grupo, aunque en sus solicitudes de patente [WO0239952, EP1200455, CA2317505, US6339151, EP116797, AU2451601] reivindican una serie de variaciones generales en la base, y las regiones de fosfato. Sin embargo, basado a nuestra técnica anterior, se podría anticipar que el fosforamidato de fenil metoxialaninilo (7) estaría entre las estructuras más óptimas.

Sorprendentemente, se encontró ahora que otros derivados de análogos de nucleósidos de fosforamidato oxiamino ácido son significativamente más potentes en el tratamiento del cáncer que el fosforamidato de fenil metoxialaninilo (7).

El documento US2003109697 divulga compuestos, composiciones y métodos para tratar el cáncer, enfermedades infecciosas, un trastorno autoinmune o una afección inflamatoria.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I:



en donde:

- R se selecciona del grupo alquilo, arilo y aquilarilo;
- R' y R'' son, independientemente, seleccionados del grupo H, alquilo y aquilarilo, o R' y R'' juntos forman una cadena de alquileo para proporcionar, junto con el átomo de C al que están unidos, un sistema cíclico;
- Q se selecciona del grupo -O- y -CH<sub>2</sub>-;
- X es independientemente seleccionado del grupo H, F, Cl, Br, I, OH y metilo (-CH<sub>3</sub>);
- Y es F;
- Ar es una fracción de anillo aromático monocíclico o una fracción de anillo aromático bicíclico condensado, cualquiera de las fracciones de anillo es carbocíclica o heterocíclica y está opcionalmente sustituida;
- Z se selecciona del grupo H, alquilo y halógeno; y
- n es 0 o 1,

en donde

cuando n es 0, Z' es -NH<sub>2</sub> y un existe enlace doble entre la posición 3 y posición 4; y

cuando n es 1, Z' es ≡O;

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de dicho éster de un compuesto de la Fórmula I.

Por "un derivado farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier sal, éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster o cualquier otro compuesto que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la Fórmula (I).

La referencia en la presente descripción a un grupo alquilo significa un radical hidrocarbilo ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, saturado o insaturado (por ejemplo, alquenoilo o alquinoilo). Cuando es cíclico, el grupo alquileo es preferentemente C<sub>3</sub> a C<sub>12</sub>, más preferentemente C<sub>5</sub> a C<sub>10</sub>, más preferentemente C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>. Cuando es acíclico, el grupo alquilo es preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>16</sub>, más preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

La referencia en la presente descripción a un grupo arilo significa un grupo aromático que contiene 5 a 14 átomos en el anillo, por ejemplo, fenilo o naftilo. El grupo aromático puede ser un grupo heteroaromático que contiene uno, dos, tres o cuatro, preferentemente un heteroátomo seleccionado independientemente, del grupo que consiste en O, N y S. Ejemplos de dichos grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Preferentemente, el grupo arilo comprende fenilo o fenilo sustituido.

Los grupos alquilo y arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando está sustituido, generalmente habrá de uno a tres sustituyentes presentes, preferentemente un sustituyente. Los sustituyentes pueden incluir átomos de halógeno, lo que significa átomos de F, Cl, Br e I, y grupos halometilo tales como CF<sub>3</sub> y CCl<sub>3</sub>; grupos que contienen oxígeno tales como oxo, hidroxilo, carboxi, carboxiC<sub>1-16</sub>alquilo, alcoxi, alcoxilo, alcoxilo, ariloxi, ariloilo y ariloiloilo; grupos que contienen nitrógeno tales como amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, diC<sub>1-6</sub>alquilamino, ciano, azida y nitro; grupos que contienen azufre como tiol, C<sub>1-6</sub>alquiltiol, sulfonilo y sulfóxido; grupos heterocíclicos que pueden estar ellos mismos sustituidos; grupos alquilo como se definieron anteriormente, que pueden estar ellos mismos sustituidos; y grupos arilo como se definieron anteriormente, que pueden estar ellos mismos sustituidos, tales como fenilo y fenilo sustituido. Los sustituyentes en dichos grupos heterocíclicos, alquilo y arilo son como se definieron inmediatamente más arriba.

La referencia en la presente descripción a grupos alcoxi y ariloxi significa, respectivamente, alquil-O- (por ejemplo, donde el alquilo es C<sub>1</sub> a C<sub>16</sub>, preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) y aril-O- (por ejemplo, donde el arilo es una fracción de anillo mono o bifusionado aromático de 5 a 14 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S y N, preferentemente arilo es fenilo).

La referencia en la presente descripción a grupos alcoilo y ariloilo significa, respectivamente, alquil-CO- (por ejemplo, donde el alquilo es C<sub>1</sub> a C<sub>16</sub>, preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) y aril-CO- (por ejemplo, donde el arilo es una fracción de anillo mono o bifusionado aromático de 5 a 14 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S y N, preferentemente arilo es fenilo).

La referencia en la presente descripción a alcoiloilo y ariloiloilo significa, respectivamente, alquil-CO-O (por ejemplo, donde el alquilo es C<sub>1</sub> a C<sub>16</sub>, preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) y aril-CO-O (por ejemplo, donde el arilo es a sistema de anillo aromático mono o bifusionado de 5 a 14 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S y N, preferentemente arilo es fenilo).

La referencia en la presente descripción a grupos heterocíclicos significa grupos que contienen uno o más, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tionaftilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, isoindazolilo, benzopirranilo, cumarinilo, isocoumarinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxadinilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo y carbolinilo.

El grupo Ar comprende un grupo arilo sustituido o no sustituido, en donde el término "grupo arilo" y la posible sustitución de dicho grupo es como se define en la presente descripción. Preferentemente, Ar es un grupo fenilo sustituido o no sustituido. Particularmente los sustituyentes preferidos son grupos aceptores de electrones tales como halógeno (preferentemente cloro o flúor), trihalometilo (preferentemente trifluorometilo), grupos ciano y nitro. Por ejemplo, Ar puede ser fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, *p*-trifluorometil-fenilo, *p*-ciano-fenilo, o *p*-nitro-fenilo. Cuando Ar es un grupo heteroaromático, preferentemente es piridilo opcionalmente sustituido.

Convenientemente, R es un grupo alquilo C<sub>1-16</sub> primario o secundario, un grupo arilo C<sub>5-7</sub>carbocíclico o un grupo C<sub>1-6</sub>alquilC<sub>5-11</sub>arilo. Más adecuadamente, R es un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, un grupo fenilo o grupo C<sub>1-3</sub> alquilC<sub>5-7</sub>arilo. Preferentemente R es no sustituido.

Preferentemente, R es metilo (-CH<sub>3</sub>), etilo (-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), *n*- o *i*-propilo (-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), *n*- o *i*-butilo (-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) o bencilo (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Más preferentemente, R es bencilo. Particularmente, R es preferentemente bencilo cuando uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es metilo (-CH<sub>3</sub>), especialmente cuando Ar es fenilo no sustituido, n es 0 y cada uno de X y Y es F.

Convenientemente, R' y R" se selecciona cada uno independientemente del grupo que comprende H, alquilo C<sub>1-6</sub> primario, secundario o terciario, C<sub>1-3</sub>alquilC<sub>5-7</sub>arilo, o, cuando juntos forman una cadena de alquileo, proporcionan, juntos al átomo de C al que están unidos, un anillo alifático C<sub>3-8</sub> carbocíclico.

Preferentemente, R' y R" son iguales y son alquilo, más preferentemente son ambos metilo, etilo *on*- o *i*-propilo.

Alternativamente, preferentemente, R' y R" son, independientemente, H, metilo (-CH<sub>3</sub>), butil (-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), secundario, bencil(-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) o, junto con el átomo de C al cual están unidos, proporcionan un anillo C<sub>5-6</sub>.

Los compuestos preferidos incluyen aquellos donde R' y R" son ambos metilo, uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es metilo, y R' y R", junto con el átomo de C al cual están unidos, proporcionan un anillo de pentilo.

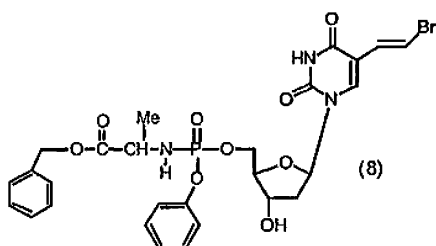
- Quando R y R" son diferentes, el átomo de C al cual están unidos es quiral. Los presentes compuestos pueden ser estereoisómeros L o D o una mezcla de estereoisómeros. Preferentemente son L.
- 5 Se apreciará que la fracción estructural -O-C(O)-CR'R"-NH- corresponde a un  $\alpha$ -aminoácido protegido con carboxi. R' y R" por lo tanto pueden corresponder a las cadenas laterales de un aminoácido de origen natural.
- Por ejemplo, cuando uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es Me o PhCH<sub>2</sub>, la fracción estructural corresponde a alanina o fenilalanina, respectivamente.
- 10 Preferentemente, la estereoquímica en el centro asimétrico -CR'R' corresponde a un L-aminoácido. Sin embargo, la estereoquímica en el centro asimétrico -CR'R" puede corresponder a un D-aminoácido. Alternativamente, las mezclas de los compuestos se pueden emplear con centros asimétricos que corresponden a los aminoácidos L y D.
- 15 En la presente descripción por "aminoácido de origen natural", nos referimos a Alanina, Arginina, Asparagina, Ácido Aspártico, Cisteína, Cistina, Glicina, Ácido Glutámico, Glutamina, Histidina, Hidroxilisina, Hidroxiprolina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Prolina, Serina, Treonina, Triptófano, Tirosina y Valina.
- 20 Sin embargo, la presente invención, no se limita a los compuestos que tienen una fracción estructural que corresponde a un aminoácido de origen natural. La presente invención específicamente incluye compuestos que tienen una fracción estructural que corresponde a un aminoácido de origen no natural, tal como, por ejemplo, aquellos donde R'=R"=alquilo; o, donde junto con el átomo de C al cual están unidos, R' y R" proporcionan una fracción cíclica. Preferentemente con respecto al compuesto de la Fórmula I, la fracción estructural ROCOCR'R"N<sub>n</sub>H- corresponde a, o se deriva, de un aminoácido de origen no natural.
- 25 Con respecto a los compuestos de la Fórmula I cuando n es 1, la fracción estructural ROCOCR'R"N<sub>n</sub>H- preferentemente no corresponde a, ni se deriva de, alanina, más preferentemente no corresponde a, ni se deriva de, ninguno de alanina o triptófano, incluso más preferentemente no corresponde a, ni se deriva de, ningún aminoácido de origen natural.
- 30 Con respecto a los compuestos de la Fórmula I cuando n es 0, la fracción estructural ROCOCR'R"N<sub>n</sub>H- preferentemente no corresponde a, ni se deriva de, alanina, más preferentemente no corresponde a, ni se deriva de, ninguno de alanina o triptófano, incluso más preferentemente no corresponde a, ni se deriva de, ningún aminoácido de origen natural.
- Preferentemente Q es O.
- 35 Preferentemente, X es independientemente, seleccionado del grupo que comprende F, H y OH.
- Quando n es 0, preferentemente cada uno de X e Y es F.
- 40 Cuando Z es H, Q es O, n es 0 y X y Y son cada uno F, la fracción estructural base del compuesto de la Fórmula I corresponde a aquel de gemcitabina, es decir, el compuesto (3) anterior.
- Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde n es 0 y X y Y son F. Particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde n es 0, X e Y son F, Q es O y Z es H, que corresponde a gemcitabina fosforamidada.
- 45 Adecuadamente, Ar es una fracción de anillo aromático de 5 a 14 miembros. El uno o dos anillos pueden incluir 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, preferentemente 1, seleccionados, independientemente, de O, S y N.
- 50 Preferentemente, Ar es una fracción de anillo aromático carbomonocíclico. Más preferentemente, Ar es una fracción de anillo aromático monocíclico de C<sub>6</sub>, es decir, es fenilo opcionalmente sustituido.
- Uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar presentes en Ar y se seleccionan del grupo que comprende halógeno, que puede ser -F, -Cl, -Br o -I; -NO<sub>2</sub>; -NH<sub>2</sub>; -C<sub>1-3</sub>alquilo opcionalmente sustituido; -C<sub>1-3</sub>alcoxi opcionalmente sustituido, preferentemente metoxi (-OCH<sub>3</sub>); -SC<sub>1-3</sub>alquilo opcionalmente sustituido; -CN; -COC<sub>1-3</sub>alquilo opcionalmente sustituido; y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>alquilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales son uno o más hasta seis, preferentemente tres, miembros seleccionados del grupo que comprende halógeno que puede ser F, Cl, Br e I y NO<sub>2</sub>. Los sustituyentes preferidos en Ar incluyen F, Cl, CF<sub>3</sub>, y NO<sub>2</sub>.
- 55 Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición en la fracción del anillo. Cuando la fracción del anillo es C<sub>6</sub>, es decir, fenilo, se prefiere un único sustituyente en la posición 2 (orto) o 4 (para). Cuando Ar es fenilo, se prefiere un único sustituyente en la posición 4.
- 60 Preferentemente, Ar es una fracción de fenilo opcionalmente sustituido. Mas preferentemente, Ar se selecciona del grupo que comprende: Ph-, pCF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, pFC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, pNO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, pClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- y oClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-.
- 65

Convenientemente, Z se selecciona del grupo que comprende H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo sustituido, C<sub>1-6</sub> alquenilo, C<sub>1-6</sub> alquenilo sustituido, C<sub>1-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> alquinilo sustituido y halógeno, donde el halógeno es F, Cl, Br o I. Los sustituyentes que pueden estar presentes en la fracción de alquenilo o alquinilo se seleccionan del grupo que comprende F, Cl, Br, I, y -CO<sub>2</sub>Me. Uno, dos o tres sustituyentes pueden estar presentes. Los grupos alquenilo y alquinilo pueden contener uno o más sitios de insaturación.

Cuando Z es alquenilo o alquinilo sustituido, el sustituyente está preferentemente en el átomo de C terminal.

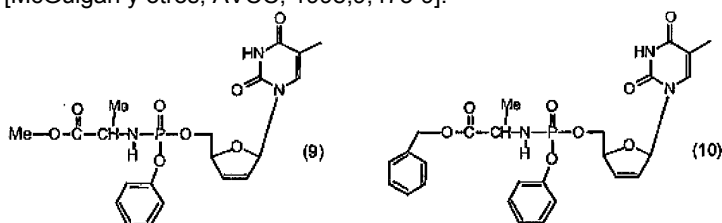
Preferentemente Z se selecciona del grupo que comprende H, F, C<sub>1-6</sub>alquilo opcionalmente sustituido particularmente Me (-CH<sub>3</sub>), C<sub>1-6</sub>alquenilo opcionalmente sustituido y C<sub>1-6</sub>alquinilo opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales son como se mencionaron inmediatamente más arriba.

Sorprendentemente, se encontró que la modificación de la fracción éster en el compuesto (7) muestra un marcado incremento en la potencia con respecto a las líneas de células cancerosas. Un compuesto es el bencil éster (8). Sorprendentemente se encontró que el éster de bencilo (8) es significativamente mucho más potente contra varias líneas de células cancerosas que el éster metílico (7):



El compuesto (8) inhibe el crecimiento de la línea celular de cáncer de colon HT115 en un 50% a 1,4 μM, mientras que (7) requiere una concentración de 244 μM; (8) es así 174 veces más potente. El compuesto (8) es además 8 veces más potente que (7) contra la línea celular de cáncer de próstata PC-3 (19 μM vs. 155 μM).

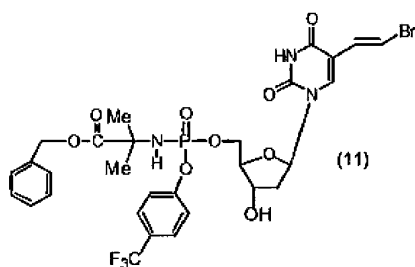
El grado de mejora de la potencia para (8) contra (7) se basa sorprendente en la técnica anterior. Por lo tanto, la comparación de los fosforamidatos equivalentes de d4T revela un aumento de la potencia de 4 veces de (10) sobre (9) [McGuigan y otros, AVCC, 1998,9,473-9].



Esto implicaría que el motivo del fosforamidato de bencilo en (10) es aproximadamente 4 veces más eficiente en la administración intracelular de las formas de fosfato bioactivo libre de d4T que el éster metílico (9). Una persona experta en la técnica anticiparía un grado similar de potenciación para el fosforamidato de bencilo de BVDU (8) sobre el éster metílico (7) mientras que observamos una mejora de casi 200 veces para el cáncer de colon como se indicó anteriormente.

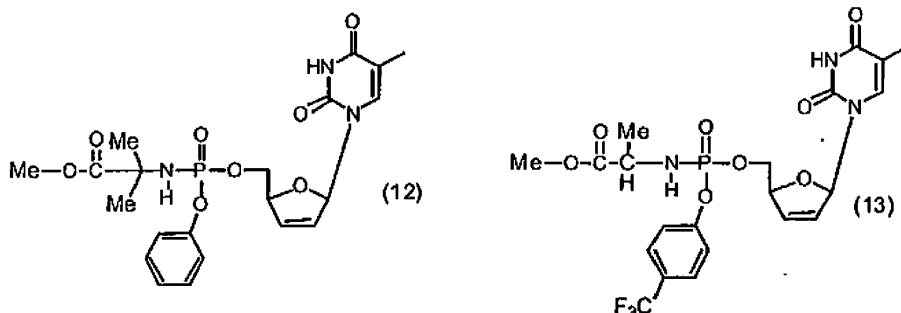
Una sorprendente eficacia de las modificaciones en las fracciones de aminoácido y arilo del fosforamidato de BVDU también se ha encontrado en los compuestos.

Por lo tanto, el compuesto (11) tiene una modificación simultánea en estas dos regiones, que es el p-trifluorometilfenil bencil [α,α-dimetilglicinil] fosforamidato.



El compuesto 11 muestra alta potencia contra una gama de tipos de células cancerosas y es significativamente y sorprendentemente más potente que (7). Por lo tanto, para el cáncer de mama (11) es 60 veces más activo (1.3 μM contra

79  $\mu\text{M}$ ), y para el cáncer de próstata (11) es 254 veces más potente (0.61  $\mu\text{M}$  contra 155  $\mu\text{M}$ ). Contra el cáncer de colon, (11) es 35 veces más potente (7  $\mu\text{M}$  contra 244  $\mu\text{M}$ ). De nuevo, el grado de mejora del análogo (11) contra (7) es sorprendente basado en la técnica anterior. Por lo tanto, comparando (12) [modificación dimetil glicina] y (13) [p-CF<sub>3</sub> modificación de fenilo] a (9) no muestra diferencia significativa en la potencia.



Por lo tanto, 50% de dosis efectivas vs VIH-1 para (9), (12) y (13) son: 0.075, 0.29 y 0.01  $\mu\text{M}$  respectivamente; dentro del error experimental, (12) y (13) son idénticos en potencia a (9). Por lo tanto, una persona experta en la técnica habría predicho que (11) mostraría poca mejora sobre (7) a diferencia de las mejoras de 35 a 254 veces indicadas anteriormente.

Por lo tanto, los compuestos que se incorporan la presente invención y que tienen variaciones en una o más de las regiones éster (R), aminoácido (R', R'') y arilo (Ar) de la estructura de fosforamidato en comparación con el fenil metoxialanilil fosforamidato pueden dar lugar a promotores de potencia sorprendentes y sustanciales de los prótidos derivados de BVDU contra una gama de tipos de células cancerígenas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I de acuerdo con la presente invención para su uso en un método de tratamiento, preferentemente en la profilaxis o tratamiento contra el cáncer.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula I de la presente invención en combinación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto que tiene la Fórmula I de la presente invención con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención es particularmente aplicable para el tratamiento de un paciente que tiene cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de próstata. Ejemplos de tales cánceres incluyen MDA MB231 de mama, HT115 de colon y PC-3 de próstata.

El compuesto que tiene la Fórmula I o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar a un paciente, que puede ser humano o animal, mediante cualquier medio adecuado.

Los medicamentos empleados en la presente invención se pueden administrar por ruta oral o parenteral, incluyendo intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (que incluyen bucal y sublingual).

Para la administración oral, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en forma de comprimidos o cápsulas, como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión acuosa.

Los comprimidos para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

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

5 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pésanos, (ampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo dichos portadores que se conocen en la técnica por ser apropiados.

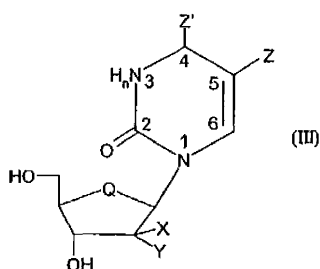
10 Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e Intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringery cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

15 Los compuestos de la invención también se pueden presentar como formulaciones de liposomas.

20 Generalmente, una dosis adecuada estará en el intervalo de 0,1 a 300 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis inferior preferido es de 0,5 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, una dosis inferior más preferida es de 6 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, una dosis baja aún más preferida es de 10 mg por kilogramo de peso corporal por receptor por día. Una dosis adecuada está preferentemente en el intervalo de 6 a 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, y más preferentemente en el rango de 15 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada se presenta preferentemente como dos, tres, cuatro, cinco o seis o más subdosis administradas en intervalos apropiados durante todo el día. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene de 10 a 1500 mg, preferentemente de 20 a 1000 mg, y aún más preferentemente de 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

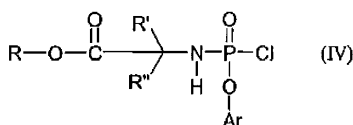
25 También se describe, pero no forma parte de la presente invención, un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la Fórmula I de acuerdo con la presente invención, el proceso comprende la reacción de un compuesto de la Fórmula (III):

30



con un compuesto de la Fórmula (IV):

35



en donde Ar, n, Q, R, R', R'', X, Y, Z' y Z tienen los significados descritos anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

40 Ahora se describirán las modalidades de la presente invención, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los siguientes ejemplos, procedimientos experimentales y datos experimentales. Los datos se presentan para una variedad de estructuras contra los tipos de células tumorales que representan una variedad de cánceres comunes en el hombre con una necesidad clínica no satisfecha: mama MDA MB231, colon HT115, PC-3 de próstata. Los datos de estos ensayos se presentan como la Tabla I.

45 Procedimiento experimental

Para la ausencia de duda, los compuestos a continuación marcados como "Ejemplos ilustrativos" no forman parte de la invención.

50 Métodos generales

Los siguientes solventes anhidros y reactivos se compraron de Aldrich con tapón seguro; diclorometano (DCM), éter de dietilo (Et<sub>2</sub>O), tetrahidrofurano THF), N-metilimidazol (NMI), metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano. La trietilamina se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom.



## Cromatografía de Capa Delgada

5 La cromatografía de Capa Delgada (TLC) se realizó sobre placas Kieselgel 60 F<sub>254</sub> comercialmente disponibles de Merck y se visualizan los componentes separados mediante el uso de luz ultravioleta (254 nm y 366 nm).

## Cromatografía de columna

10 La cromatografía de columna se realizó con el uso de (Kieselgel 60, 35-70 µm, Fluka) como la fase estacionaria. Las muestras se aplican como una solución concentrada en el mismo eluyente, o se adsorbieron previamente sobre gel de sílice.

## Espectroscopia de RMN

15 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P-NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DPX300 con frecuencias operativas de 300MHz, 75MHz and 121MHz respectivamente. <sup>31</sup>P-los espectros de P-RMN se informan en unidades de δ relativas al 85% de ácido fosfórico como patrón externo, los cambios positivos son campo abajo. Se utilizan las siguientes abreviaturas en la asignación de señales de RMN: s (simple), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (múltiple), bs (señal amplia), dd (doblete de doblete), dt (doblete de tripleto). Las señales de estrella se dividen debido a mezclas estereoisómeras.

20

## Procedimientos estándar

Para propósitos prácticos, se proporcionan procedimientos estándar cuando sea aplicable.

25 Procedimiento estándar 1: Síntesis de sales de clorhidrato de ésteres de amino.

A una solución en agitación de alcohol anhidro (10 mol eq.) se añadió cloruro de tionilo (2 mol eq.) a 0 °C, y la solución resultante se agitó durante 1 h. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió el aminoácido apropiado (1 mol eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 6-16 h. La eliminación del disolvente y la recristalización en metanol/éter dieron las sales de clorhidrato de aminoéster.

30

Procedimiento estándar 2: Síntesis de sales de clorhidrato de éster de amino bencilo.

35 El aminoácido apropiado (1.0 mol eq.), ácido p-tolueno sulfónico (1.0 mol eq.) y alcohol bencílico anhidro (4,1 mol eq.) se calentaron a reflujo en tolueno (10 mol eq.) con trampa Dean-Stark durante 24 h. Al enfriar a temperatura ambiente, se añadió Et<sub>2</sub>O y la mezcla se dejó en baño de hielo durante 1 h y luego se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10 % y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite. Esto se solubilizó en acetona y se neutralizó con HCl 1M. Et<sub>2</sub>O se añadió y el sólido se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar un sólido blanco.

40

Procedimiento estándar 3: Síntesis de especies de fosforodichlorurato.

45 Oxidocloruro de fósforo (1.0 mol eq.) y el fenol sustituido apropiado (1.0 mol) se agitaron con dietiléter anhidro (31 mol eq.). A esto se añadió trietilamina anhidra (1.0 mol eq) a -80 °C y se dejó subir a temperatura ambiente durante 16 h. La sal de clorhidrato de trietilamina se separó por filtración, y el filtrado se redujo hasta sequedad para dar el producto bruto como un líquido claro.

45

Procedimiento estándar 4: Síntesis de especies de fosfoclorurato.

50 Fosfodichlorurato (1.0 mol eq.) y la sal de clorhidrato de éster de amino apropiada (1.0 mol eq.) se suspendieron en DCM anhidro. Trietilamina anhidra se añadió en forma de gotas a -80 °C y después de 1 h la reacción se deja elevar a temperatura ambiente. La formación de fosfoclorurato se controló por <sup>31</sup>P-RMN. Después de 2-5 h el solvente se eliminó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter anhidro (2x20 ml), se filtró, y el filtrado se redujo hasta la sequedad para dar los productos como aceite crudo. Estos aceites generalmente se usaban sin purificación adicional.

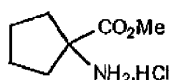
55

Procedimiento estándar 5: Síntesis de derivados de fosforoamidato.

60 Se añadió en forma de gotas una solución en agitación de (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiluridina (1.0 mol eq.) y el fosfoclorurato apropiado (2.0- 3.0 mol eq) en THF anhidro a -80°C durante 1 min NMI (5.0 mol eq.). Después de 15 min se dejó que la reacción se elevara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2-19 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el aceite amarillo obtenido se disolvió en DCM, se lavó con HCl 0.5 M, y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se redujo hasta la sequedad y se purificó mediante cromatografía rápida (Cloroformo/Metanol 97/3, Dichlorometano/Metano 97/3).

60

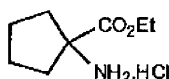
65 Síntesis de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato. C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>, PM=179.68.



5 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 1, mediante el uso de ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (3.876 g, 30 mmol) con cloruro de tionilo (4.44 mL, 45 mmol) y metanol anhidro (15.5 ml). El producto se aisló como un sólido blanco (4.81 g, rendimiento 89 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.1 (3H, bs,  $\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ ), 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.3-2.2 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  26.6 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 38.1 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 54.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.6 ( $\text{C}_q$  ciclopentano), 174.1 ( $\text{COOMe}$ ).

10 Síntesis de sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato.  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ ,  $\text{PM}=193.71$ .

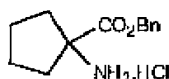


15 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 1, mediante el uso de ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (5.0 g, 38.6 mmol) con cloruro de tionilo (5.72 mL, 58 mmol) y etanol anhidro (29 ml). El producto se aisló como un sólido blanco (6.98 g, rendimiento 93 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.0 (3H, bs,  $\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ ), 4.3 (2H, q,  $^3J=8$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.3-2.2 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano), 1.4 (3H, t,  $^3J=8$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

20  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 25.8 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 37.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 63.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 66.2 ( $\text{C}_q$  ciclopentano), 172.1 ( $\text{COOEt}$ ).

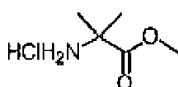
Síntesis de sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ ,  $\text{PM}=255.78$ .



25 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 2, mediante el uso de ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (3.682 g, 28.5 mmol) con monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (5.625 g, 29.55 mmol) y alcohol bencílico anhidro (12 ml, 116 mmol), en tolueno (20 ml). El producto se aisló en forma de un sólido blanco (6.441 g, rendimiento 88.5 %) de sal de clorhidrato.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.05 (3H, bs,  $\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ ), 7.4-7.25 (5H, m, Ph), 5.15 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.3 (4H, m, 4H, ciclopentano), 2.15 (2H, 2H, ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H, ciclopentano).

30  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  25.9 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 37.3 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 66.3 ( $\text{C}_q$  ciclopentano), 68.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 129.2, 129.0, 128.8 ( $o'$ ,  $m'$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.5 ( $p'$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 172.1 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis de sal de clorhidrato de metil-2-amino-2-metilpropanoato  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ ,  $\text{PM}=153.61$ .

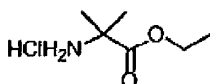


35 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 1, mediante el uso de ácido 2-amino-isobutírico (5.102 g, 48.49 mmol) con cloruro de tionilo (11.538 g: 96.98 mmol, 7.04 ml) y metanol anhidro (19.6 ml). El producto se aisló como un sólido blanco (6.636 g, rendimiento 89.2 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.81 (3H, bs,  $\text{NH}_3\text{Cl}$ ), 3.83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.74 (6H, s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ).

40  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.1, 24.3 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 57.9 ( $\text{C}[\text{CH}_2]_2$ ), 172.4 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de sal de clorhidrato de etil-2-amino-2-metilpropanoato.  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ ,  $\text{PM}=167.63$ .

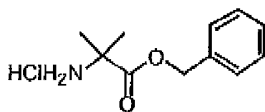


45 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 1, mediante el uso de ácido 2-amino-isobutírico (5.102 g, 48.49 mmol) con cloruro de tionilo (11.772 g: 98.95 mmol, 7.2 ml) y metanol anhidro (29 ml). El producto se aisló como un sólido blanco (7.159 g, rendimiento 86.3 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.93 (3H, bs,  $\text{NH}_3\text{Cl}$ ), 4.3 (2H, q,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.75 (6H, s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 1.33 (3H, 1,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

50  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.3 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 57.9 ( $\text{C}[\text{CH}_3]_2$ ), 63.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 171.6 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

55 Síntesis de sal de clorhidrato de bencil-2-amino-2-metilpropanoato.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ ,  $\text{PM} 229.70$ .

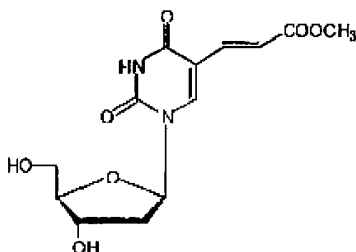


5 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 2, mediante el uso de ácido 2-amino-isobutírico (1.960 g, 19.00 mmol) con ácido *p*-tolueno sulfónico monohidratado (3.750g, 19.7 mmol) y alcohol bencílico (8.360 g, 77.30 mmol, 8 mL), en tolueno (20 ml). El producto se aisló como un sólido blanco (2.556 g, rendimiento 87.4 %).

Sal de *p*-toluenosulfonato: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.40 (3H, bs, NH<sub>3</sub>Cl), 7.79 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, '*m*' *p*-TSA), 7.34 (5H, m, CH<sub>2</sub>Ph), 7.14 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, '*o*' *p*-TSA), 5.16 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub> *p*-TSA), 1.57 (6H, s, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C)  
 10 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): δ 21.8 (CH<sub>3</sub>, *p*-TSA), 23.9 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 57.8 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 68.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 126.55, 128.5, 128.8, 129.0, 129.3 (CH<sub>2</sub>Ph+*p*-TSA), 135.4 ('*ipso*', CH<sub>2</sub>Ph), 140.8 ('*p*', *p*-TSA), 141.9 ('*ipso*', *p*-TSA), 171.9 (COOCH<sub>2</sub>Ph).

sal de clorhidrato: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): δ 9.10 (3H, bs, NH<sub>3</sub>Cl), 7.41-7.31 (5H, m, CH<sub>2</sub>Ph), 5.27 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 1.77 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): δ 24.2 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 58.0 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.62, 129.0, 129.1 ('*o*', '*m*', '*p*', CH<sub>2</sub>Ph), 135.2 ('*ipso*', CH<sub>2</sub>Ph), 171.8 (COOCH<sub>2</sub>Ph).  
 15

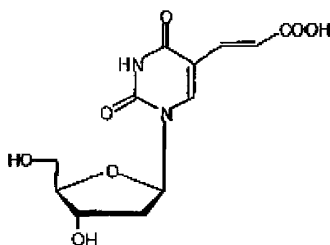
Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil) -2'-desoxiuridina (E)-5-(2-Carbometoxivinil) -2'-desoxiuridina



20 Una mezcla de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.316 g, 1.41 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.741 g, 2.82 mmol) y trietilamina (4.9 ml) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 70 °C hasta que desarrolló un color rojo intenso. A esto se añadió 5-yodo-2'-desoxiuridina (10 g, 28.24 mmol) y metilacrilato (4.862 g, 56.48 mmol, 5.1 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó hasta reflujo durante 30 min. La reacción se filtró mientras aún estaba caliente y el filtrado se enfrió durante la noche a 4 °C. El precipitado amarillo pálido resultante se filtró, se lavó con DCM y se secó *al vacío* para dar el producto como un sólido blanco (6.2 g, rendimiento 70.7%).

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) δ 11.64 (1H, bs, NH-3), 8.42 (1H, s, H-6), 7.37 (1H, d, <sup>3</sup>J=15.8 Hz, H vinílico), 6.86 (1H, d, <sup>3</sup>J=15.8 Hz, H vinílico), 6.13 (1H, t, <sup>3</sup>J=6.5 Hz, H-1'), 5.27-5.20 (2H, 2bs, OH-3', OH-5'), 4.27 (1H, m, H-3'), 3.81 (1H, m, H-4'), 3.68 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.60 (2H, m, H-5'), 2.18 (2H, m, H-2').  
 30 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz): δ 40.4 (C-2'), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 66.7 (C-5'), 70.0 (C-3'), 85.2 (C-4'), 88.0 (C-1'), 108.5 (C-5), 116-5 (C-5b), 138.5 (C-5a), 144.4 (C-6), 149.6, 162.1 (C-2, C-4), 167.6 (COO).

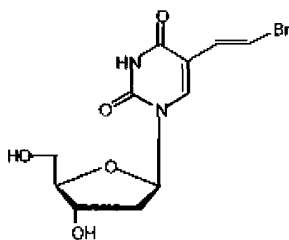
(E)-5-(2-Carboxivinil)-2'-desoxiuridina



35 Se disolvió (E)-5-(2-carbometoxivinil)-2'-desoxiuridina (6.0 g, 19.33 mmol) en 300 ml de NaOH 1 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró y el filtrado se ajustó a pH 2 con HCl 1M. Al enfriar a 4 °C, se formó un precipitado blanco. Se filtró el aceite y se lavó con agua fría (2x20 ml) y acetona (2x20 ml) y se secó para dar un sólido blanco (4.441 g, rendimiento 77.1%).

40 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz): δ 12.18 (1H, bs, CO<sub>2</sub>H), 11.64 (1H, s, NH-3), 8.40 (1H, s, H-6), 7.30 (1H, d, <sup>3</sup>J=15.6 Hz, H vinílico), 6.78 (1H, d, <sup>3</sup>J=15.8 Hz, H vinílico), 6.14 (1H, t, <sup>3</sup>J=6.4 Hz, H-1'). 5.38 -5.08 (2H, bs, OH-3', OH-5'), 4.26 (1H, m, H-3'), 3.80 (1H, m, H-4'), 3.64 (2H, m, H-5'), 2.18 (2H, m, H-2').  
 45 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz): δ 40.1 (C-2'), 61.2 (C-5'), 70.1 (C-3'), 85.1 (C-4'), 88.0 (C-1'), 108.7 (C-5), 118.0 (C-5b), 137.9 (C-5a), 143.9 (C-6), 149.6, 162.1 (C-2, C-4), 168.4 (COOH).

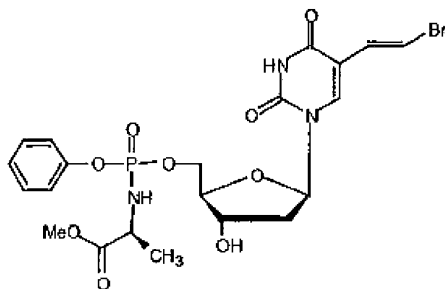
## (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina



- 5 A una solución de (E)-5-(2-carboxivinil)-2-desoxiuridina (5.777 g, 19.37 mmol) en dimetilformamida (29 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (5.890 g, 42.61 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una solución de N-bromosuccinimida (3.655 g, 20.53 mmol) se añadió en forma de gotas durante 30 min a 20 °C. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con DMF. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron hasta la sequedad *al vacío* y el residuo se disolvió en MeOH. A esto se añadió gel de sílice y la suspensión se evaporó hasta la sequedad y el sólido se aplicó a la parte superior de la columna cromatográfica. La columna se eluyó con cloroformo/metanol 92/8 para dar un sólido blanco (5787 g, 71.9%). La cristalización a partir de agua dio un polvo blanco.
- 10  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  11.59 (1H, bs, NH-3), 8,08 (1H, s, H-6), 7,25 (1H, d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 6,85 (1H, d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.13 (1H, t,  $^3J=6.5$  Hz, H-1'), 5.29 (1H, bs, OH-3'), 5.13 (1H, bs, OH-5'), 4.24 (1H, m, H-3'), 3.79 (1H, m, H-4'), 3.66 (2H, m, H-5'), 2.51 (1H, m, H-2'), 2.14 (1H, m, H-2').
- 15  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz):  $\delta$  40.2 (C-2'), 61.3 (C-5), 70.3 (C-4'), 84.8 (C-3'), 87.8 (C-1'), 108,9 (C-5b), 110.0 (C-5), 130.3 (C-5a), 149.6, 162.1 (C-2, C4).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 1).

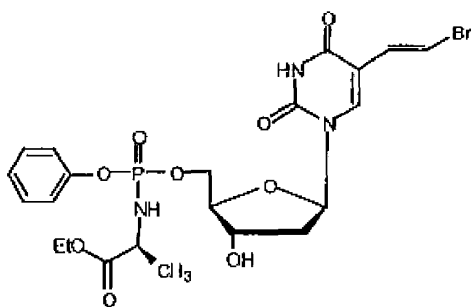
- 20  $C_{21}H_{25}BrN_3O_9P$ , PM=574.32.



- 25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (300 mg, 0.90 mmol), fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (472 mg, 1.7 mmol). NMI (4.5 mmol, 378  $\mu$ L) en THF (9 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $CH_2Cl_2$ / Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (356 mg, rendimiento 69 %).
- 30  $^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.72, 4.40.
- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.9 (1H, bs, H-3), 7,64 (1H, 2xs, H-6), 7,44-7.39 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7,37-7.15 (5H, m, *OPh*), 6.75-6.67 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.30-6.21 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.57-4.29 (3H, m, H-5'+H-3'), 4.2-3.96 (3H, H-4', NH, CHala), 3.72 (3H, s,  $CH_3O$ ), 2.49-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.12-2.01 (1H, m, uno de H-2'), 1.38 (3H, d,  $^3J=7$  Hz,  $CH_3$ ala).
- 35  $^{13}C$ -NMR (DMSO; 75 MHz): 5 22.4 ( $CH_3$ ala), 41.9, 41.8 (C-2'), 51.9 ( $CH[CH_3]$ ), 54.3 ( $CH_3O$ ), 67.5 (C-5'), 72.3, 71.9 (C-3'), 87.3, 87.2, 86.9, 86.8 (C-1', C-4'), 110.6 (C-5b), 113.1 (C-5), 121.7 ( $\sigma'$ , *OPh*), 127.0 ( $\rho'$ , *OPh*), 130.1 (C-5a), 131.5 ( $m'$ , *OPh*), 139.2 (C-6), 150.9 ( $\rho$ iso', *OPh*) 151.9 (C-4), 163.2(C-2), 175.7 ( $\underline{COOCH_3}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 3).

- 40  $C_{22}H_{27}BrN_3O_9P$ , PM=588.34.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU ((150 mg, 0.45 mmol), fenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (249 mg, 0.9 mmol), NMI (2.8 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (4mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (145 mg, rendimiento 55 %).

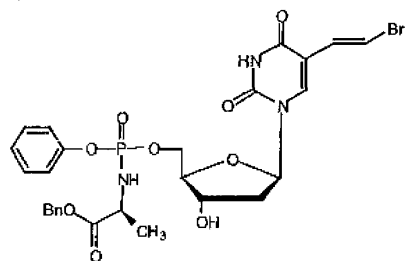
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.48, 4.86.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.44-7.39 (1H, 2d,  $^3J=13$  Hz, H-5b), 7.35-7.10 (5H, m, *OPh*), 6.78-6.65 (1H, 2d,  $^3J=13$  Hz, H-5a), 6.35-6.25 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.62-3.95 (8H, m, H-5', H-3', H-4', CHala, NH,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.49-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.10-2.00 (1H, m, uno de H-2'), 1.40 (3H, d,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 1.25 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ) 21.2, 21.1 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 40.9,40.7 (C-2'), 50.8, 50.7 (CHala), 62.2, 62.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5, 66.3 (C-5'), 70.9, 70.6 (C-3'), 86.0, 85.6 (C-1', C-4'), 110.1 (C-5b), 111.8 (C-5), 120.6 ('o', *OPh*), 125.0 ('p', *OPh*), 129.0 (C-5a), 130.2 ('m', *OPh*), 138.2 (C-6), 149.9 (C-4), 150.7 ('ipso', *OPh*), 162.3 (C-2), 174.2,174.1 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(benzoxil-L-alaninil)]-fosfato (CPF 2).

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=649.08,



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil-(benciloxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (249 mg, 0.9 mmol), NMI (2.8 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (5 ml) durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (228 mg, rendimiento 78 %).

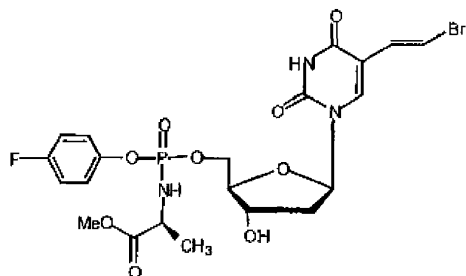
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.74, 4.44.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.31 (1H, bs, H-3), 7-63 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.14 (11H, m, *OPh*+ $\text{CH}_2\text{Ph}$ , H-5b), 6.75-6.66 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.30-6.25 (1H, m, H-1'), 5.18-50.9 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.70-4.04 (6H, m, H-3', H-5',H-4', NH, CHala), 2.42 (1H, m, uno de H-2'), 2.02 (1H, m, uno de H-2'), 1.40 (3H, d,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{ala}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  20.7, 20.8 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 40.4 (C-2'), 50.4 ( $\text{CHala}$ ), 66.0 (C-5'), 67.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.6 (C-3'), 85.4, 85.5, 85.6, 85.8 (C-1', C-4'), 109.9 (C-5b), 111.5 (C-5b), 120.2 ('o', *OPh*), 125.4 ('p', *OPh*), 128.5, 128.6, 129.9 ('m' *OPh*, Bn, C-5a), 135.1 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) 137.8 (C-6), 149.8 (C-4) 150.2 ('ipso', *OPh*), 161.8 (C-2), 173.6 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(metoxi-L-alaninil)]-fosfato(CPF 5).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrFN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=592.31.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (442 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto

puro como un sólido espumoso blanco (177 mg, rendimiento 50 %).

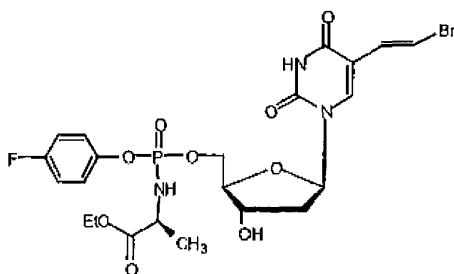
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.10, 4.81.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10.1 (1H, bs, H-3), 7.60 (1H, 2xs, H-6), 7.39-7.32 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.20-6.95 (4H, m, *OPh*), 6.70-6.60 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.30-6.15 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.55-4.29 (3H, m, H-5'+H-3'), 4.15 (1H, NH), 4.05-3.85 (2H, H-4', CHala), 3.72 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.49-2.32 (1H, m, uno de H-2'), 2.15-2.05 (1H, m, uno de H-2'), 1.35 (3H, 2d,  $^3J=6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{ala}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}$ ; 75 MHz):  $\delta$  21.2 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 40.8 (C-2'), 50.8, 50.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 53.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.7, 66.3 (C-5'), 71.9, 71.8 (C-3'), 86.1, 85.7, 85.8 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.9 (C-5), 117.0, 116.7 ('o', *OPh*), 122.0 ('m', *OPh*), 128.2 (C-5a), 138.2 (C-6), 149.0 ('ipso', *OPh*) 149.9 (C-4), 158.5 ('p', *OPh*), 163.2 (C-2), 175.1 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 6).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrFN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=606.33.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (464 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto

puro como un sólido espumoso blanco (240 mg, rendimiento 66 %).

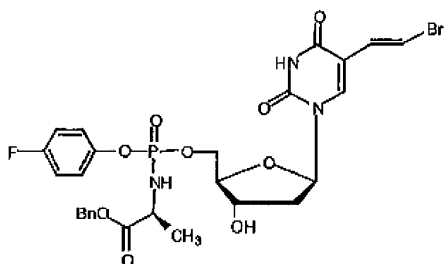
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.14, 4.88,

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.25 (1H, bs, H-3), 7.85 (1H, 2xs, H-6), 7.44-7.39 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.3-7.0 (4H, m, *OPh*), 6.8-6.65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.35-6.25 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.6-4.1 (6H, m, H-5', H-3', CHala, NH,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.02 (1H, m, H-4'), 2.55-2.45 (1H, m, uno de H-2'), 2.20-2.10 (1H, m, uno de H-2'), 1.40 (3H, d,  $^3J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 1.25 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ) 21.3 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 40.8, 40.7 (C-2'), 50.8, 50.7 (CHala), 62.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.7, 66.3 (C-5'), 71.1, 70.7 (C-3'), 86.1, 85.8, 85.6, 85.4 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 117.0 ('o', *OPh*), 122.2 ('m', *OPh*), 128.9 (C-5a), 138.2 (C-6), 146.4 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 158.5 ('p', *OPh*), 162.2, 161.8 (C-2), 174.2 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 7).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrFN}_3\text{O}_9\text{P}$  PM=668.40.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(benziloxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (556 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (256 mg, rendimiento 64 %).

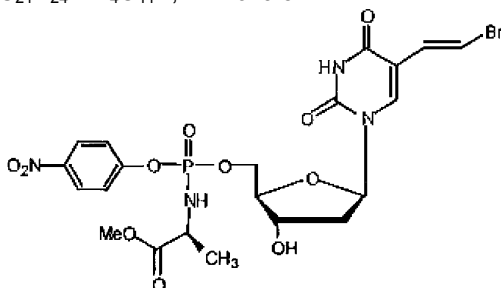
<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz): δ 4.74, 4.44.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.69 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.39 (1H, 2d, <sup>3</sup>J=14 Hz, H-5b), 7.37-7.00 (9H, m, OPh+CH<sub>2</sub>Ph), 6.75-6.65 (1H, 2d, <sup>3</sup>J=14 Hz, H-5a), 6.30-6.2 (1H, 2t, <sup>3</sup>J=6Hz, H-1'), 5.2 (1H, 2s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.85-4.00 (6H, m, H-3',H-5',H-4', NH, CHala), 2.47 (1H, m, uno de H-2'), 2.0-2.15 (1H, m, uno de H-2'), 1.38 (3H, d, <sup>3</sup>J=7 Hz, CH<sub>3</sub>ala).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 21.2, 21.1 (CH<sub>3</sub>ala), 40.7 (C-2'), 50.4 (CHala), 66.7, 66.4 (C-5'), 67.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.1, 70.7 (C-3'), 86.0, 85.7, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 117.0 (o', OPh), 122.0 (m', OPh), 128.7, 128.6 (Bn, C-5a), 135.4 (ipso', CH<sub>2</sub>Ph) 138.2 (C-6), 146.5 (ipso', OPh), 149.9 (C-4), 158.5 (p' OPh), 162.2 (C-2), 173.9 (COOBn).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'- [para-nitrofenil-(metoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 10).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>11</sub>P, PM=619.31.



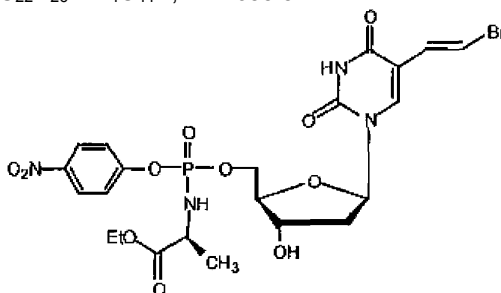
Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (483 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (211 mg, rendimiento 57 %).

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz): δ 4.95.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD; 300 MHz): δ 8.3-8.2 (2H, m, OPh) 7.8-7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.35-7.30, 7.55-7.4 (2H, m, OPh), 7.35-7.30 (1H, 2d, <sup>3</sup>J=14 Hz, H-5b), 6.80-6.70 (1H, 2d, <sup>3</sup>J=14 Hz, H-5a), 6.30-6.2 (1H, 2t, <sup>3</sup>J=6 Hz, H-1'), 4.5-4.3 (3H, m, H-5',H-3'), 4.2-4.0 (2H, m, H-4', CHala), 3.72 (3H, 2s, CH<sub>3</sub>O), 2.35-2.15 (2H, m, 2 H-2'), 1.35 (3H, 2d, <sup>3</sup>J=7Hz, CH<sub>3</sub>ala). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO, 75 MHz): δ 20.9 (CH<sub>3</sub>ala), 41.6, 41.5 (C-2'), 52.0, 51.9 (CH[CH<sub>3</sub>]), 53.4 (CH<sub>3</sub>O), 68.5 (C-5), 72.4, 72.3 (C-3'), 87.7, 87.4, 87.0, 86.9 (C-1', C-4'), 109.8 (C-5b), 112.8 (C-5), 122.6 (o', OPh), 127.1 (m', OPh), 130.8 (C-5a), 140.3 (C-6), 146.5 (ipso', OPh), 151.4 (C-4), 157.2 (p', OPh), 163.9 (C-2), 175.8, 175.5 (COOCH<sub>3</sub>).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 9).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>11</sub>P, PM=633.34.



Este se sintetizó de acuerdo al Procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (504 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) por 1 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (232 mg, rendimiento: 61 %).

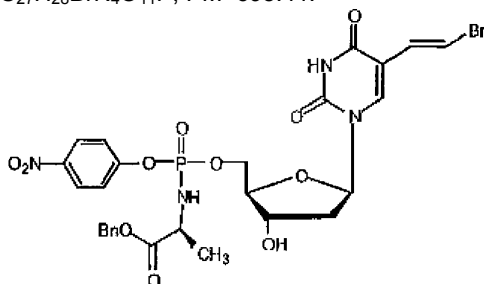
<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz): δ 4.28,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10.25 (1H, bs, H-3), 8.25-8.2 (2H, 2d, <sup>3</sup>J=9Hz OPh), 7.7 (1H, 2xs, H-6), 7.5-7.45 (2H, 2d, <sup>3</sup>J=9Hz, OPh), 7.4-7.35 (1H, 2d, <sup>3</sup>J=14 Hz, H-5b), 6.7-6.65 (1H, 2d, <sup>3</sup>J=14 Hz, H-5a), 6.3-6.2 (1H, 2t, <sup>3</sup>J=6 Hz, H-1'), 4.8-4.1 (7H, m, H-5', H-4', H-3', CHala, NH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.45-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.20-2.10 (1H, m, uno de H-2'), 1.40 (3H, d, <sup>3</sup>J=8 Hz, CH<sub>3</sub>ala), 1.3 (3H, 2t, <sup>3</sup>J=7 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) 21.1 (CH<sub>3</sub>ala), 40.6 (C-2'), 50.8, 50.7 (CHala), 62.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.9, 66.8 (C-5'), 71.2, 70.9 (C-3'), 86.3, 85.9, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.8 (C-5), 121.3 (o', OPh), 126.1 (m', OPh), 128.8 (C-5a), 138.4 (C-6), 145.1 (ipso', OPh), 149.9 (C-4), 155.5 (p', OPh), 162.3 (C-2), 174.0, 173.9 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil- (benciloxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 8).

$C_{27}H_{28}BrN_4O_{11}P$ , PM=695.41.



5

Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(benciloxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (597 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $CH_2Cl_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (228 mg, rendimiento 55 %).

10

$^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.74, 4.44.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.4-10.3 (1H, bs, H-3), 8,2-8,1 (2H, m, *OPh*), 7,69 (1H, 2xs, H-6), 7,4-7,2 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7,37-7,00 (7H, m, *OPhCH\_2Ph*), 6,75-6,65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6,25-6,15 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 5,2 (1H, d, *CH\_2Ph*), 4,87 (1H, m, H-3'), 4,6-4,2 (3H, m, H-5', *CHala*) 4,2-4,00 (2H, m, H-4', *NH*), 2,55-2,45 (1H, m, uno de H-2'), 2,2-2,05 (1H, m, uno de H-2'), 1,38 (3H, d,  $^3J=7$  Hz, *CH\_3ala*).

15

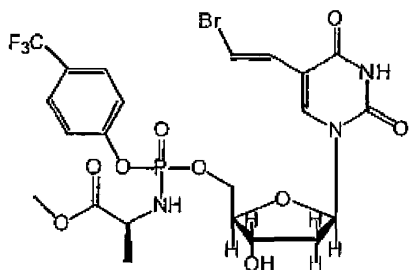
$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21,2, 21,1 (*CH\_3ala*), 40,6 (*C-2'*), 50,9 (*CHala*), 67,1, 67,0 (*C-5'*), 68,0 (*CH\_2Ph*), 71,3, 70,9 (*C-3'*), 86,3, 86,0, 85,3, 85,2 (*C-1'*, *C-4'*), 110,4 (*C-5b*), 111,9, 111,8 (*C-5*), 121,3 (*o'*, *OPh*), 126,2-126,1 (*m'*, *OPh*), 129,1, 128,7, 128,6 (*Bn*, *C-5a*), 135,4 (*ipso'*, *CH\_2Ph*), 138,3 (*C-6*), 145,1 (*ipso'*, *OPh*), 149,9 (*C-4*), 155,6 (*p'* *OPh*), 162,2 (*C-2*), 173,8, 173,7 (*COOBn*).

20

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-(trifluorometil)-fenil-(metoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 15).

$C_{22}H_{24}BrF_3N_3O_9$ , PM=642.31.

25



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (518.8 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239  $\mu$ L) en THF (5 ml) durante 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (211.1 mg, rendimiento 54.7 %).

30

$^{31}P$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  5,23, 5,07.

$^1H$ -NMR (MeOD, 300 MHz):  $\delta$  7,80 (1H, s, H-6), 7,70 (2H, d,  $^3J=8,7$  Hz, *OPh*), 7,47-7,42 (2H, m, *OPh*), 7,37 (1H, d,  $^3J=13,6$  Hz, H-5b), 6,82-6,78 (1H, d,  $^3J=13,6$  Hz, H-5a), 6,30-6,23 (1H, m, H-1'), 4,52-4,29 (3H, m, H-3'+H-5'), 4,17-4,13 (1H, m, H-4'), 4,05-3,91 (1H, m, *CHCH\_3*), 3,67 (3H, s, *OCH\_3*), 2,35-2,32 (1H, m, uno de H-2'), 2,23-2,16 (1H, m, uno de H-2'), 1,37-1,34 (3H, d,  $^3J=7,1$  Hz, *CHCH\_3*).

35

$^{13}C$ -NMR (MeOD, 75 MHz):  $\delta$  20,6, 20,7, 20,8, 20,9 (*CHCH\_3*), 41,5, 41,7 (*C-2'*), 51,9, 52,0 (*CHCH\_3*), 68,2, 68,3 (*C-5'*), 72,4, 72,5 (*C-3'*), 87,1, 87,2, 87,4, 87,6 (*C-1'*, *C-4'*), 109,7 (*C-5b*), 112,6 (*C-5*), 122,5, 122,7 (*o'*, *OPh*), 125,8 (*CF\_3*,  $J=269$  Hz), 128,7 (*m'*, *OPh*), 128,8 (*p'*,  $J=33$  Hz, *OPh*), 130,9 (*C-5a*), 140,3 (*C-6*), 151,4, 151,5 (*ipso'*, *OPh*), 155,1, 155,2 (*C-4*), 164,0 (*C-2*), 175,6, 175,9, (*COOCH\_3*).

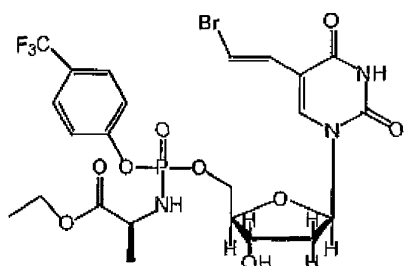
40

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-(trifluorometil)-fenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 25).

45

$C_{23}H_{26}BrF_3N_3O_9P$ , PM=656.34





Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(etoxi-L-alaninil)- fosforoclorurato (539.5 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239  $\mu$ L) en THF (5 ml) durante 20 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (172.6 mg, rendimiento 43.8 %).

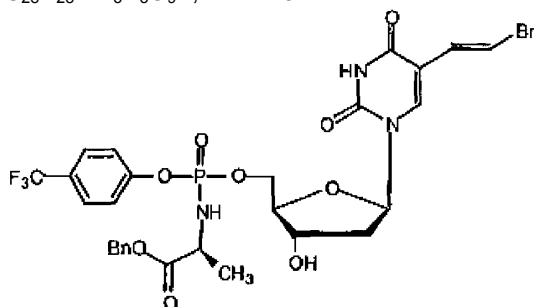
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.65, 4.35.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.05 (1H, s, H-3), 7.69-7.64 (3H, m, H-6+OPh), 7.46-7.39 (3H, m, OPh+H-5b), 6.76-6.68 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.34-6.25 (1H, m, H-1'), 4.57-4.35 (4H, m, H-3'+H-5'+NH), 4.27-4.13 (4H, m, H-4'+OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+OH-3'), 4.12-3.98 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>), 2.53-2.47 (1H, m, uno de H-2'), 2.21-2.12 (1H, m, uno de H-2'), 1.43-1.40 (3H, d,  $^3J=7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.28, 1.27 (3H, 2t,  $^3J=7.0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 21.2, 21.3 (CHCH<sub>3</sub>), 40.7 (C-2'), 50.8, 50.9 (CHCH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.3, 66.7 (C-5'), 70.7, 71.1 (C-3'), 85.3, 85.4, 85.8, 86.1 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 112.0 (C-5), 122.0 (o', OPh), 124.2 (CF<sub>3</sub>,  $J=271$  Hz), 127.7, 127.8, 128.7 (m', p', OPh), 128.8 (C-5a), 138.0 (C6), 149.7 (ipso', OPh), 153.2 (C-4), 161.9 (C-2), 174.0, 174.1 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-trifluorometil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 4).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P, PM=718.41.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-trifluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (632 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (6 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (308 mg, rendimiento 71%).

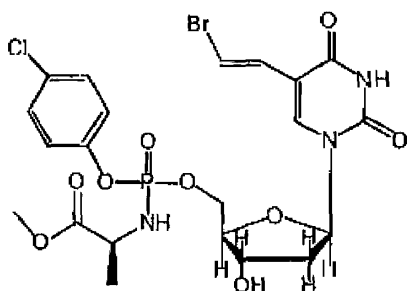
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.31, 4.87.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.05 (1H, bs, H-3), 7.7, 7.25 (11H, m, H-5b, H-6 OPh+CH<sub>2</sub>Ph), 6.75-6.65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.35-6.2 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 5.15 (1H, 2s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.6-4.25 (4H, m, H-5', H-3', CHala) 4.2-4.00 (2H, m, H-4', NH), 2.55-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.2-2.05 (1H, m, uno de H-2'), 1.38 (3H, d,  $^3J=7$  Hz, CH<sub>3</sub>ala).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21.2, 21.1 (CH<sub>3</sub>ala), 40.7 (C-2'), 50.9, 50.8 (CHala), 67.1, 67.0 (C-5'), 68.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.2, 70.9 (C-3'), 86.1, 85.8, 85.5, 85.4 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.9, 111.8 (C-5), 121.1 (o', OPh), 125.1 (d,  $J=270$  Hz, CH<sub>3</sub>), 127.6 (m', OPh), 129.1, 128.7, 128.6 (Bn, C-5a), 130.1 (p', q,  $J=32$  Hz, OPh) 135.4 (ipso', CH<sub>2</sub>Ph) 138.2 (C-6), 150.2, 150.1 (C-4), 153.6 (ipso' OPh), 162.7 (C-2), 173.9, 173.6 (COOBn).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(metoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 13).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P, PM=608.76.



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), 4-clorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (374.5 mg, 1.2 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239  $\mu$ L) en THF (8 mL) por 5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con cloroformo/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (139.0 mg, rendimiento 38.0 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.81, 4.54.

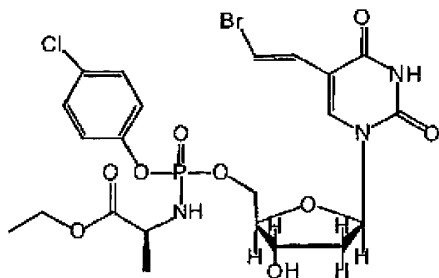
10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.11 (1H, bs, H-3), 7.68 (1H, s, H-6), 7.46-7.40 (1H, d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 7.35-7.20 (4H, m, *OPh*), 6.76-6.67 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.34-6.24 (1H, m, H-1'), 4.58-4.40 (5H, m, H-3'+H-5'+NH), 4.36-4.19 (1H, m, H-4'), 4.07-3.99 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.75 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.49-2.48 (1H, m, uno de H-2'), 2.17-2.15 (1H, m, uno de H-2'), 1.42-1.39 (3H, d,  $^3J=7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).

15  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 40.7, 40.8 (C-2'), 50.6, 50.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 53.2, 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.4, 66.7 (C-5'), 70.8, 71.2 (C-3'), 85.4, 85.5, 85.8, 86.2 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 111.9, 112.0 (C-5), 122.0 (*o'*, *OPh*), 128.9 (C-5a), 130.3 (*m'*, *OPh*), 131.1 (*p'*, *OPh*), 138.2 (C-6), 149.1, 149.2 (*ipso'*, *OPh*), 149.8 (C-4), 162.1, 162.2 (C-2), 174.5, 174.6 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 11).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=622.79.

20



25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (300 mg, 0.90 mmol), 4-clorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (557,7 mg, 1.71 mmol), NMI (221.7 mg, 2.7 mmol, 215  $\mu$ L) en THF (10 ml) durante 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (163.4 mg, rendimiento 30.0 %).

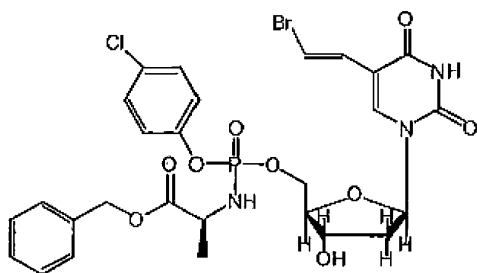
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.88, 4.65.

30  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9.51 (1H, bs, H-3), 7.69-7.68 (1H, 2s, H-6), 7.49-7.43 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5h), 7.37-7.22 (4H, m, *OPh*), 6.79-6.71 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.33-6.24 (1H, m, H-1'), 4.62-4.34 (3H, m, H-3'+H-5'), 4.28-3.89 (5H, m, H-4'+ $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ + $\text{CHCH}_3$ +NH), 2.59-2.45 (1H, m, uno de H-2'), 2.22-2.14 (1H, m, uno de H-2'), 1.43-1.41 (3H, d,  $^3J=7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.33-1.28 (3H, 2t,  $^3J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

35  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 21.2, 21.3 ( $\text{CHCH}_3$ ), 40.7 (C-2'), 50.7, 50.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 62.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.7 (C-5'), 70.8, 71.2 (C-3'), 85.4, 85.8, 86.1 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 112.0 (C-5), 122.0, 122.1 (*o'*, *OPh*), 128.9 (C-5a), 130.3 (*m'*, *OPh*), 131.1 (*p'*, *OPh*), 138.2 (C-6), 149.2 (*ipso'*, *OPh*), 150.0 (C-4), 162.2 (C-2), 174.1, 174.2 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF 12).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=622.79.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (300 mg, 0.90 mmol), 4-clorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (698.7 mg, 1.80 mmol), NMI (369.5 mg, 4.5 mmol, 358.7  $\mu$ L) en THF (10 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco ((310.0 mg, rendimiento 50.3 %).

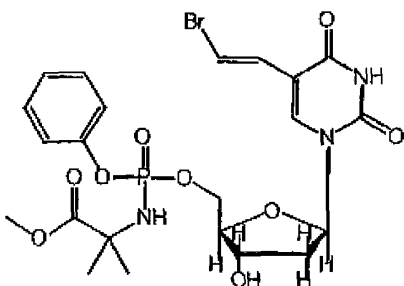
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.81, 4.53,

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.10 (1H, bs, H-3), 7.65-7.63 (1H, 2s, H-6), 7.69-7.68 (1H, 2s, H-6), 7.46, 7.41 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 7.40-7.17 (9H, m, *OPh*), 6.75-6.66 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.33-6.23 (1H, 2t,  $^3J=6.0$  Hz, H-1'), 5.17 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.60-4.23 (4H, m, H-3'+H-5'+NH), 4.20-3.97 (2H, m, H-4'+  $\text{CHCH}_3$ ), 2.48-2.44 (1H, m, uno de H-2'), 2.15-2.05 (1H, m, uno de H-2'), 1.43-1.40 (3H, d,  $^3J=7.0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 40.7 (C-2'), 50.8, 50.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 66.6 (C-5'), 67.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.7, 71.1 (C-3'), 85.4, 85.5, 85.8, 86.1 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 111.9, 112.0 (C-5), 122.0, ('*o*', *OPh*), 128.7, 129.0, 129.1, 130.3 ('*m*', *OPh*+C-5a), 131.1 ('*ipso*',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.4 ('*p*', *OPh*), 138.2 (C-6), 149.1 ('*ipso*', *OPh*), 150.0 (C-4), 162.1 (C-2), 173.9, 174.0 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 26).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM 588.34



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)- fosforoclorurato (437.5 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239.1  $\mu$ L) en THF (5 ml) durante 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (117 mg, rendimiento 33.1 %).

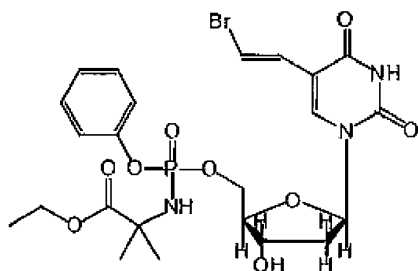
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.36, 3.14

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.91 (1H, bs, H-3), 7.73, 7.65 (1H, 2s, H-6), 7.50-7.43 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 7.41-7.02 (5H, m, *OPh*), 6.81-6.71 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.34-6.28 (1H, m, H1'), 4.55-4.17 (6H, m, H-5'+H-4'+H-3', NH, OH-3'), 3.78 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.53-2.39 (1H, m, uno de H-2'), 2.25-1.99 (1H, m, uno de H-2'), 1.60 (6H, s, [ $\text{CH}_3$ ] $_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  27.5, 27.4, 27.2 ([ $\text{CH}_3$ ] $_2\text{C}$ ), 40.7, 40.6 (C-2'), 53.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.6 ( $\text{C}[\text{CH}_3]_2$ ), 66.5, 66.2 (C-5'), 70.7, 71.1 (C-3'), 85.4, 85.6, 85.5, 85.9 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 120.5, 120.6 ('*o*', *OPh*), 125.7 ('*p*', *OPh*), 128.9 (C-5a), 130.3 ('*m*', *OPh*), 138.0, 138.3 (C-6), 149.8 ('*ipso*', *OPh*) 150.9, 150.8 (C-4), 162.0, 162.1 (C-2), 176.4, 176.2 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 27).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=602.37



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)- fosforoclorurato (458.0 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239.1  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (106 mg, rendimiento 29.3%).

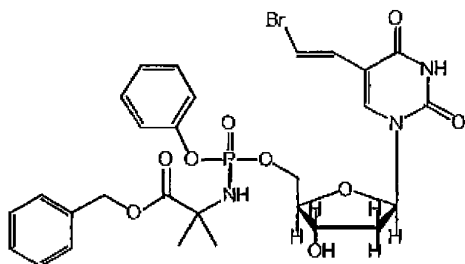
$^{31}\text{P}$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  3.91, 3.85

$^1\text{H}$ -NMR (MeOD, 300 MHz):  $\delta$  7.84, 7.81 (1H, 2s, H-6), 7.44-7.20 (6H, m, *OPh*+H-5b), 6.88-6.81 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.34-6.28 (1H, m, H-1'), 4.50-4.34 (3H, m, H-5'+H-3'), 4.23-4.15 (3H, m, H-4'+CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.38-2.28 (1H, m, uno de H-2'), 2.22-2.09 (1H, m, uno de H-2'), 1.51 (6H, s, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 1.29 (3H, t,  $^3J=7$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)

$^{13}\text{C}$ -NMR (MeOD, 75 MHz):  $\delta$  14.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) 27.9, 28.3 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 41.5 (C-2'), 58.51 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.2 (C-5'), 72.6 (C-3'), 87.1, 87.4 (C-1', C-4'), 109.6 (C-5b), 112.7 (C-5b), 122.0, 122.1, 122.2, ('o', *OPh*), 126.7 ('p', *OPh*), 131.0, 131.2 (C-5a, 'm' *OPh*), 140.4 (C-6), 151.4 ('ipso', *OPh*) 152.5 (C-4), 164.0 (C-2), 177.2 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 14).

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P, PM=664.44.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (242 mg, 0.73 mmol), fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (533.0 mg, 2.0 mmol), NMI (298.0 mg, 3.63 mmol, 289  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (129.0 mg, rendimiento 26.7%).

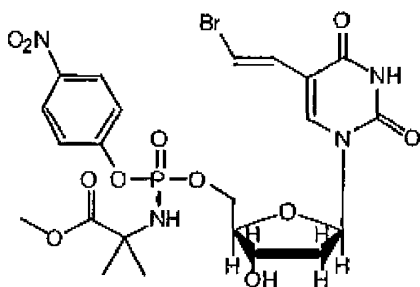
$^{31}\text{P}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz):  $\delta$  3.39, 3.12.

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  9.92 (1H, bs, H-3), 7.67-7.60 (1H, 2s, H-6), 7.48-7.41 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 7.40-7.16 (10H, m, *OPh*+CH<sub>2</sub>*Ph*), 6.78-6.67 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.31-6.25 (1H, m, H-1'), 5.18 (1H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50-4.09 (6H, m, H-3'+H-5'+H-4', NH, OH-3'), 2.48-2.25 (1H, m, uno de H-2'), 2.16-1.82 (1H, m, uno de H-2'), 1.60 (6H, s, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C).

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  27.3, 27.4, 28.5 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 40.6, 40.7 (C-2'), 57.6, 57.6 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 66.2, 66.5 (C-5'), 68.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.6, 71.1 (C-3'), 85.4, 85.5, 85.6, 85.8 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 112.0 (C-5), 120.4, 120.5, 120.6, 125.7, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 130.3 (*OPh*, C-5a), 135.7 ('ipso', CH<sub>2</sub>*Ph*) 138.1, 138.3 (C-6), 149.8, 150.8, 150.9 ('ipso' *OPh*, C-4), 162.1 (C-2), 177.5, 175.7 (COOCH<sub>2</sub>Ph).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-nitrofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 45).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>11</sub>P, PM=633.34.



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-nitrofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (378.8 mg, 1.13 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (145.7 mg, rendimiento 50.9 %).

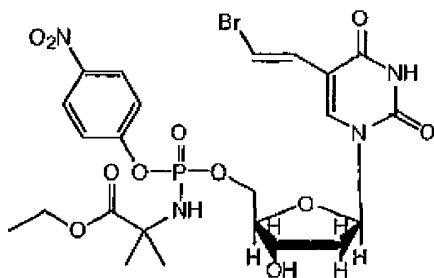
$^{31}\text{P}$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  3.61, 3.56.

10  $^1\text{H}$ -NMR (MeOD, 300 MHz):  $\delta$  8,30-8,25 (2H, 2d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7,79-7,78 (1H, 2s, H-6), 7,49-7,46 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7,37-7,32 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 6,79-6,72 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6,32-6,25 (1H, m, H-1'), 4,48-4,35 (3H, m, H-3'+H-5'), 4,15-4,14 (1H, m, H-4'), 3,71 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,41-2,17 (2H, m, H-2'), 1,51 (6H, s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28,0, 28,1, 28,2, 28,3 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 41,4, 41,5 (C-2'), 53,6 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 58,7 ( $[\text{C}][\text{CH}_3]_2$ ), 68,5 (C-5'), 72,3, 72,4 (C-3'), 86,9, 87,0, 87,4, 87,5 (C-1', C-4'), 109,7 (C-5b), 112,6 (C-5), 122,8, 122,9 ('o', *OPh*), 127,0 ('m', *OPh*), 130,9 (C-5a), 140,5 (C-6), 146,5 ('p', *OPh*), 151,5 ('ipso', *OPh*), 157,3 (C-4), 164,0 (C-2), 177,5 ( $\text{COOCH}_3$ ).

15 Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxyuridina-5'-[4-nitrofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 46).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$ , PM=647.3.



25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-nitrofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (442.1 mg, 1.26 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (152.9 mg, rendimiento 52.5 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.00, 2.96.

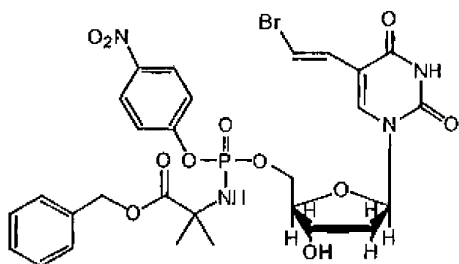
30  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10,28 (1H, bs, H-3), 8,25-8,12 (2H, 2d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7,68-7,67 (1H, 2s, H-6), 7,46-7,32 (3H, m, *OPh*+H-5b), 6,69-6,67 (1H, 2d,  $^3J=13.5$  Hz, H-5a), 6,32-6,26 (1H, m, H-1'), 4,75-4,36 (5H, m, H-3'+H-5'+OH-3'+NH), 4,25-4,17 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , H-4'), 2,60-2,98 (1H, m, uno de H-2'), 2,31-2,10 (1H, m, uno de H-2'), 1,58 (6H, s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 1,30-1,28 (3H, 2t,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14,5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 27,1, 27,2, 27,3, 27,4 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 40,6 (C-2'), 57,7 ( $[\text{C}][\text{CH}_3]_2$ ), 62,7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 67,0 (C-5'), 71,0, 71,2 (C-3'), 85,4, 85,9, 86,1 (C-1', C-4'), 110,3 (C-5b), 111,9 (C-5), 121,2, 121,3 ('o', *OPh*), 126,2 ('m', *OPh*), 128,8 (C-5a), 138,4 (C-6), 145,0 ('p', *OPh*), 150,0 (C-4), 155,7-155,9 ('ipso', *OPh*), 162,2 (C-2), 175,0-175,1 ( $\text{CDOCH}_2\text{CH}_3$ ).

35 Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxyuridina-5'-[4-nitrofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 47).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$ , PM=709.44

45



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (100 mg, 0.30 mmol), 4-nitrofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (309.6 mg, 1.07 mmol), NMI (123.7 mg, 1.5 mmol, 120,1  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (160.2 mg, rendimiento 50.2 %).

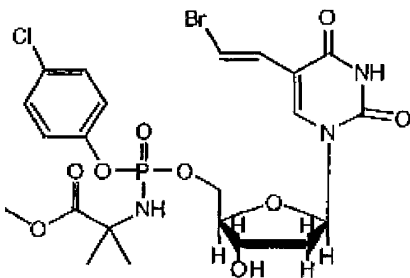
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  2.95, 2.89.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.16 (1H, bs, H-3), 8,26-8,24 (2H, 2d,  $^3J=9.1$  Hz, *OPh*), 7,71-7.69 (1H, 2s, H-6), 7,48-7.37 (8H, m, *OPh*+*CH}\_2\text{Ph}*, H-5b), 6.75-6.72 (1H, 2d,  $^3J=13.5$  Hz, H-5a), 6.36-6.29 (1H, m, H-1'), 5.24 (2H, s, *CH}\_2\text{Ph}*), 4.81-4.40 (5H, m, H-3'+H-5'+OH-3', *NH*), 4.22-4.21 (1H, m, H-4'), 2.57-2.36 (1H, m, uno de H-2'), 2.27-2.22 (1H, m, uno de H-2'), 1.64 (6H, s, [*CH}\_3*]<sub>2</sub>C).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  27.4 ([*CH}\_3*]<sub>2</sub>C), 40.6 (C-2'), 57.8 (*C*[*CH}\_3*]<sub>2</sub>), 67.0 (C-5'), 68,2 (*CH}\_2\text{Ph}*), 71.1, 71.2 (C-3'), 85.3, 86.2 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 111.9 (C-5), 121.2, 126.2, 128,5, 128,8, 129.0, 129.1 ('*o*', '*m*', '*p*', *CH}\_2\text{Ph}*+*OPh*+C-5a), 135.5 ('*ipso*', *CH}\_2\text{Ph}*), (C-5a), 138,4 (C-6), 145.0 ('*p*', *OPh*), 150.0 (C-4), 155.7 ('*ipso*', *OPh*), 162.2 (C-2), 175.4-175.5 (*COOCH}\_2\text{Ph}*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-nitrofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 42).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ ,  $\text{PM}=622.79$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-clorofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (440.2 mg, 1.35 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 6 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (146.7 mg, rendimiento 56.5 %).

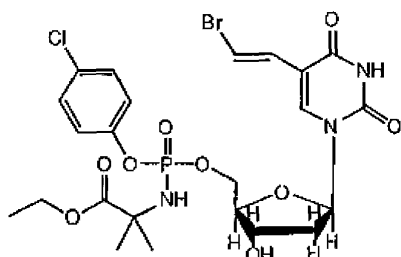
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{McOD}$ , 121 MHz):  $\delta$  3.98 (s).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{McOD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,71-7.69 (III, 2s, H-6), 7,31-7.13 (5H, m, *OPh*+H-5b), 6.73-6.66 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.23-6.16 (1H, m, H-1'), 4.39-4.22 (3H, m, H-3'+H-5'), 4.05-4.03 (1H, m, H-4'), 3.61 (3H, s, *CH}\_3\text{O}*), 2.29-2.19 (1H, m, uno de H-2'), 2.15-2.05 (III, m, uno de H-2'), 1.38 (6H, s, [*CH}\_3*]<sub>2</sub>C).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  28,0, 28,2, 28,3, 28,4 ([*CH}\_3*]<sub>2</sub>C), 41,5, 41,6 (C-2'), 53,5, 53,6 (*CH}\_3\text{O}*), 58,6 (*C*[*CH}\_3*]<sub>2</sub>), 68,2 (C-5'), 72,4, 72,5 (C-3'), 87,1, 87,2, 87,3, 87,4 (C-1', C-4'), 109,7 (C-5b), 112,7 (C-5), 123,7, 123,8 ('*o*', *OPh*), 130,9, 131,1 ('*m*', *OPh*+C-5a), 131,9 ('*p*', *OPh*), 140,4 (C-6), 151,1, 151,2, 151,4 ('*ipso*', *OPh*+C-4), 164,0 (C-2), 177,6, 177,7 (*COOCH}\_3*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(etoxy- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 43).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ ,  $\text{PM}=636.81$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-clorofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (413.3 mg, 1.22 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.3  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano / metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (74 mg, rendimiento 25.8 %).

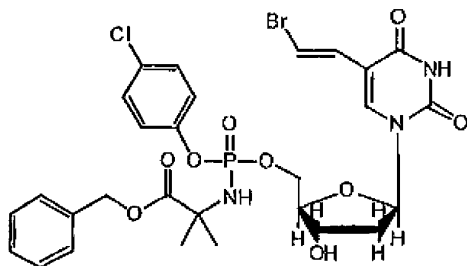
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.47, 3.33.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.03-9.99 (1H, 2bs, H-3), 7.70-7.67 (1H, 2s, H-6), 7.47-7.43 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5b), 7.35-7.20 (4H, m, *OPh*), 6.77-6.68 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.33-6.27 (1H, m, H-1'), 4.55-4.29 (5H, m, H-3'+11-5'+ OH-3'+NH), 4.22-4.17 (2H, q,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ +H-4'), 2.53-2.42 (1H, m, uno de H-2'), 2.22-2.08 (1H, m, uno de H-2'), 1.57-1.54 (6H, 2s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 1.31-1.30 (3H, 2t,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 27.2, 27.3, 27.4 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 40.7 (C-2'), 57.6 ( $[\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5, 66.6 (C-5'), 70.8, 71.1 (C-3'), 85.5, 85.74, 86.0 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 112.0 (C-5), 121.9, 122.0, 122.1 ('o', *OPh*), 128.9, 130.2 ('m', *OPh*+ C-5a), 130.9 ('p', *OPh*), 138.3 (C-6), 149.4 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 162.1, 162.2 (C-2), 175.7-175.9 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 44).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=698.88.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-clorofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (505.0 mg, 1.25 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.3  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (134.8 mg, rendimiento 42.9 %).

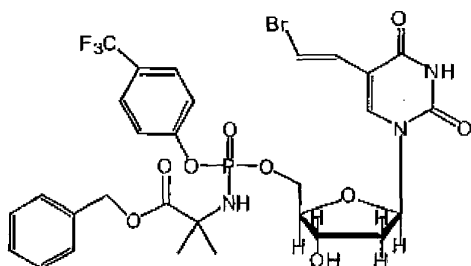
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.44, 3.26.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9.96-9.93 (1H, 2bs, H-3), 7.66-7.65 (1H, 2s, H-6), 7.47-7.41 (1H, 2d,  $^3J=13.5$ , H-5b), 7.39-7.18 (9H, m, *OPh*+ $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.74-6.69 (1H, 2d,  $^3J=13.5$  Hz, H-5a), 6.31-6.25 (1H, m, H-1'), 5.19 (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.51-4.29 (4H, m, H-3'+H-5'+NH), 4.15-4.12 (2H, m, H-4'+OH-3'), 2.48-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.18-2.05 (1H, m, uno de H-2'), 1.60-1.59 (6H, 2s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  27.1, 27.5 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 40.7 (C-2'), 57.7 ( $[\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.4, 66.6 (C-5'), 68.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.7, 71.1 (C-3'), 85.4, 85.5, 85.7, 86.0 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 112.0 (C-5), 121.9, 122.0, 128.4, 128.5, 128.9, 129.1 ('o', 'm', 'p',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ +*OPh*+C-5a), 131.0 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.6 ('p', *OPh*), 138.1 (C-6), 149.3 ('ipso', *OPh*), 149.8 (C-4), 162.1 (C-2), 175.6 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-(trifluorometil)-fenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 48).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=732.44.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato (529.45 mg, 1.22 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (142.1 mg, rendimiento 43.1%).

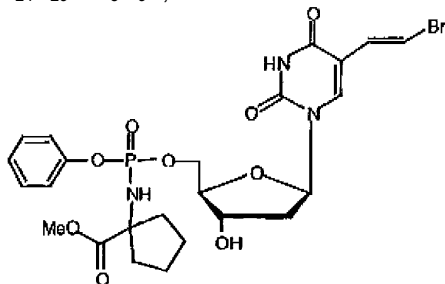
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.16, 3.01.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.06-10.02 (1H, 2bs, H-3), 7.67-7.66 (1H, s, H-6), 7.64-7.60 (2H, 2d,  $^3J=8.8$  Hz, *OPh*), 7.46-7.32 (8H, m, *OPh*+*CH}\_2\text{Ph}*+H-5b), 6.77-6.68 (1H, 2d,  $^3J=13.6$  Hz, H-5a), 6.31-6.26 (1H, m, H-1'), 5.18 (2H, s, *CH}\_2\text{Ph}*), 4.61-4.32 (4H, m, H-3'+H-5'+NH), 4.16-4.15 (2H, m, H-4'+OH-3'), 2.48-2.41 (1H, m, uno de H-2'), 2.23-2.09 (1H, m, uno de H-2'), 1.60-1.58 (6H, 2s, *C[CH}\_3\text{]}\_2*)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  27.0, 27.4, 27.5 (*C[CH}\_3\text{]}\_2*), 40.6 (C-2'), 57.7, 57.8 (*C[CH}\_3\text{]}\_2*), 66.8, 66.5 (C-5'), 68.2 (*CH}\_2\text{Ph}*), 70.8, 71.1 (C-3'), 85.4, 85.7, 86.0 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 120.8, 120.9, 121.0, 127.6, 127.7, 128.0, 128.5, 128.8, 129.0 ('*o*', '*m*', '*p*', *OPh*+*CH}\_2\text{Ph}*+C-5a), 124.2 (*CH}\_3*,  $J=267$  Hz), 135.6 ('*ipso*', *CH}\_2\text{Ph}*), 138.2 (C-6), 149.9 (C-4), 153.3 ('*ipso*', *OPh*), 162.1 (C-2), 175.4 (*COOCH}\_2\text{Ph}*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 16).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ ,  $\text{PM}=614.38$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (250 mg, 0.75 mmol), fenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (589 mg, 1.87 mmol), NMI (6.2 mmol, 415  $\mu$ L) en THF (7 mL) por 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (234 mg, rendimiento 51 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.87, 3.82.

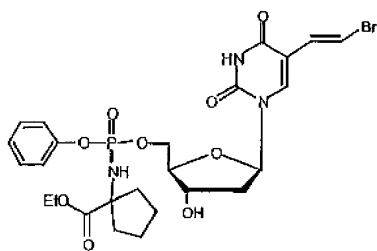
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10.35-10.2 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.44-7.39 (1H, 2d,  $^3J=13$  Hz, H-5b), 7.37-7.15 (5H, m, *OPh*), 6.8 (1H, 2d,  $^3J=13$  Hz, H-5a), 6.30 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.4-4.2 (4H, m, H-5', H-3', NH), 4.1 (1H, H-4'), 3.72 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.49-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.35-2.01 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO; 75 MHz):  $\delta$  24.4, 24.3, 24.2 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.2, 38.6, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.0 (C-2'), 53.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.4 (*Cq*ciclopentano), 66.6 (C-5'), 70.9 (C-3'), 85.8, 85.6, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.9 (C-5), 120.7-120.6 ('*o*', *OPh*), 125.7 ('*p*', *OPh*), 129.0 (C-5a), 130.2 ('*m*', *OPh*), 138.5 (C-6), 149.9 (C-4), 150.9, 150.8 ('*ipso*', *OPh*), 162.3(C-2), 176.3, 176.2 (*COOCH}\_3*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 17).

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ ,  $\text{PM}=628.41$ .





5

Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (250 mg, 0.75 mmol), Fenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (642 mg, 1.87 mmol), NMI (6.2 mmol, 415  $\mu$ L) en THF (7 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (258 mg, rendimiento 55%).

10

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.23, 4.1.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.3-10.1 (1H, bs, H-3), 7.8-7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.51 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.45-7.10 (5H, m, *OPh*), 6.8 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.22 (1H, 2t,  $^3J=4$  Hz, H-1'), 4.55-4.05 (7H, m, H-5', H-3', H-4', NH,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.50-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.35-1.95 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.25 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

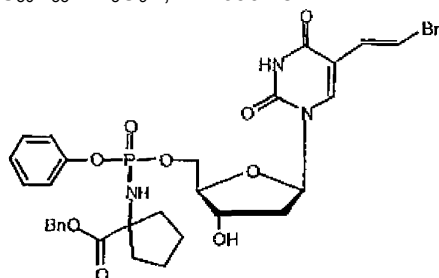
15

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.5, 24.4 ( $2\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.2, 38.9, 38.8, 38.4 ( $2\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.6 (C-2'), 62.2, 62.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.2 (*Cq* ciclopentano), 66.6 (C-5'), 70.8 (C-3'), 85.7, 85.5 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.5 (C-5), 120.7, 120.6 ('o', *OPh*), 125.6 ('p', *OPh*), 129.7 (C-5a), 130.2 ('m', *OPh*), 138.5, 138.3 (C-6), 149.7 (C-4), 150.9, 150.8 ('ipso', *OPh*), 162.3 (C-2), 176.3 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

20

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 18).

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM-690.48.



25

Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.6 mmol), fenil-(benziloxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (589 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 10 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (127 mg, rendimiento 31 %).

30

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.11, 4.01.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.2 (1H, bs, H-3), 7.8-7.6 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.4 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.40-7.10 (10H, m, *OPh*+ $\text{CH}_2\text{EPh}$ ), 6.85 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.20 (1H, m, H-1'), 5.15 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.4-4.2 (3H, m, H-3', H-4', NH), 4.1 (2H, m, H-5'), 2.45-2.35 (1H, m, uno de H-2'), 2.35-1.95 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

35

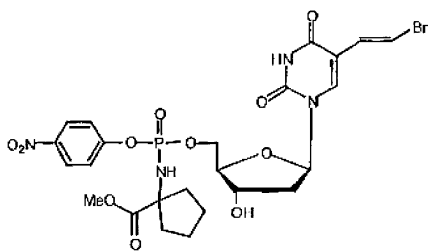
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  24.4, 24.3, 24.2 ( $2\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.9, 39.7, 38.6, 38.5 ( $2\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.5 (C-2'), 66.2 (*Cq* ciclopentano), 66.5 (C-5'), 67.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.8, 70.7 (C-3'), 85.7, 85.6, 85.5, 85.4 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.8, 118.7 (C-5b), 120.7, 120.5 ('o', *OPh*), 125.7 ('p', *OPh*), 130.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5 ('m' *OPh*, Bn, C-5a), 135.8 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 138.4, 138.2 (C-6), 149.8 (C-4), 150.9, 150.8 ('ipso', *OPh*), 162.2 (C-2), 175.7, 175.5 ( $\text{COOBn}$ ).

40

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 19).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$ , PM-659.38,

45



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)- fosforoclorurato (543 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (239 mg, rendimiento 60 %)

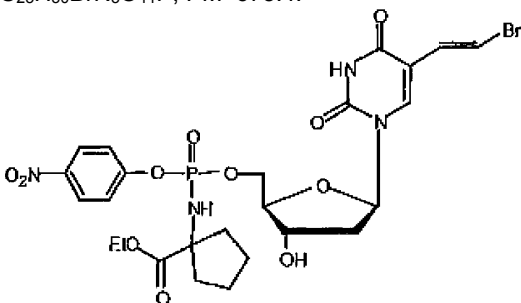
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.73.

10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10.5-10.2 (1H, bs, H-3), 8.35-8.25 (2H, 2d,  $^3J=6$  Hz *OPh*) 7.8-7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.47 (2H, 2d,  $^3J=6$  Hz, *OPh*), 7.45-7.35 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 6.75-6.67 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.30 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.65-4.4 (3H, m, H-5', H-3'), 4.25-4.20 (1H, m, H-4'), 3.79 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.6-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.3-1.98 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.9-1.76 (4H, m, 4H ciclopentano).

15  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.4, 24.3, 24.2 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.2, 39.1 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.5 (C-2'), 53.4, 53.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.8 ( $\text{C}_q$  ciclopentano), 67.1 (C-5'), 70.9 (C-3'), 86.1, 86.0, 85.5, 85.4 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.8 (C-5), 121.3, 121.2 ('o', *OPh*), 126.2 ('m', *OPh*), 128.9 (C-5a), 138.6 (C-6), 144.9 ('ipso', *OPh*) 149.9 (C-4), 155.9, 155.8 ('p', *OPh*), 162.3 (C-2), 176.3 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 20).

20  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_{11}\text{P}$ , PM=673.4.



25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (563 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (240 mg, rendimiento: 59 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.83, 3.79.

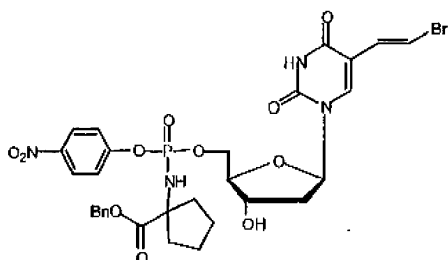
30  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.25-8.2 (2H, 2d,  $^3J=9$  Hz *OPh*), 7.66 (1H, s, H-6), 7.4 (2H, 2d,  $^3J=9$  Hz, *OPh*), 7.3 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 6.85 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.3-6.2 (1H, m, H1'), 4.7-4.45 (4H, m, H-5', H-3', NH), 4.2-4.05 (3H, m, H-4',  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.55-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.2-1.95 (5H, m, uno de H-2'+4H oyclopentane), 1.95-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.2 (3H, 2t,  $^3J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

35  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.5, 24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.1, 39.0, 38.8 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.7 (C-2'), 62.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 ( $\text{C}_q$  ciclopentano), 67.0 (C-5'), 70.9 (C-3'), 85.9, 85.4 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.8 (C-5), 121.3 ('o', *OPh*), 126.2 ('m', *OPh*), 128.8 (C-5a), 138.5 (C-6), 144.9 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 155.5 ('p', *OPh*), 162.3 (C-2), 175.8, 175.7 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 21).

40  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$ , PM=735.47.

45



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeuciniil)-fosforoclorurato (656 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (269 mg, rendimiento 61 %).

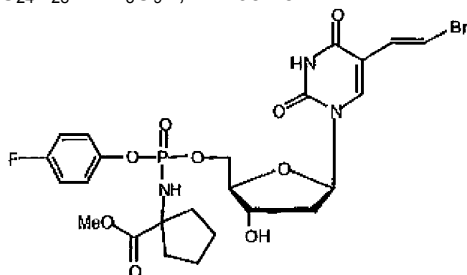
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.72.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.3 (1H, bs, H-3), 8,22-8,12 (2H, 2d,  $^3J=7$  Hz, *OPh*), 7,65 (1H, 2xs, H-6), 7,45-7,30 (8H, m, H-5b+*OPh*+ $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,72-6,65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6,28 (1H, 2l,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 5,15 (1H, d,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,6-4,35 (4H, m, H-3', H-5', H-4', *NH*), 2,55-2,4 (1H, m, uno de H-2'), 2,3-1,92 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1,85-1,6 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  24,4, 24,3, 24,2 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39,1, 38,9, 38,7 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40,5 (C-2'), 66,9 (C $\alpha$  ciclopentano), 67,1 (C-5'), 68,0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70,9 (C-3'), 85,3, 85,0 (C-1', C-4'), 110,3 (C-5b), 111,8 (C-5), 121,2 ('o', *OPh*), 126,1 ('m', *OPh*), 129,0, 128,8 (Bn, C-5a), 135,7 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 138,5 (C-6), 144,9 ('ipso', *OPh*), 149,9 (C-4), 155,8 ('p', *OPh*), 162,3 (C-2), 175,6 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeuciniil)]-fosfato (CPF 22).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrFN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM-632.37.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeuciniil)-fosforoclorurato (503 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (251 mg, rendimiento 66%).

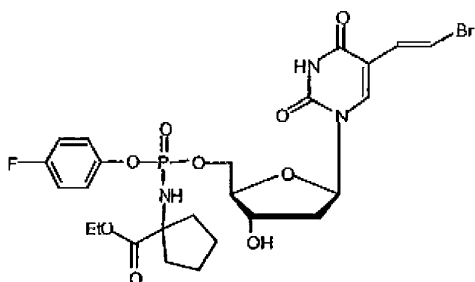
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.22.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10,3 (1H, bs, H-3), 7,70 (1H, 2xs, H-6), 7,4 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7,25-7,15 (2H, m, *OPh*), 7,1-6,95 (2H, m, *OPh*), 6,70 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6,30-6,15 (1H, 2t,  $^3J=5$  Hz, H-1'), 4,55-4,05 (5H, m, H-5'+H-3' NH, H-4'), 3,72 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,55-2,35 (1H, m, uno de H-2'), 2,25-1,92 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1,85-1,6 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO; 75 MHz):  $\delta$  24,4, 24,3, 24,2 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39,3, 39,2, 38,9, 38,5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40,6 (C-2'), 53,3, 53,2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66,5 (C $\alpha$  ciclopentano), 66,7 (C-5'), 70,9 (C-3'), 85,8, 85,7, 85,4 (C-1', C-4'), 110,2 (C-5b), 111,9 (C-5), 116,9, 116,6 ('o', *OPh*), 122,2, 122,0 ('m', *OPh*), 128,5 (C-5a), 138,5 (C-6), 146,7 ('ipso', *OPh*) 149,9 (C-4), 158,5 ('p', *OPh*), 162,3(C-2), 176,4, 176,3 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeuciniil)]-fosfato (CPF 23).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrFN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=646.4.



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)- fosforoclorurato (524 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (274 mg, rendimiento 71%).

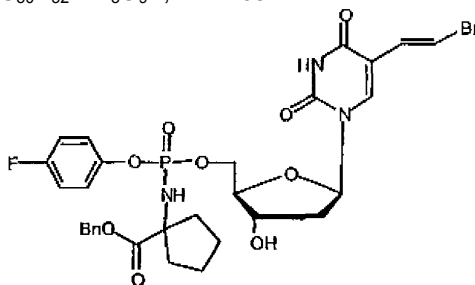
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.30.

10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.35 (1H, bs, H-3), 7,7 (1H, 2xs, H-6), 7,44 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7,25-7.15 (2H, m, *OPh*), 7,1-6.95 (2H, m, *OPh*), 6.7 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.30 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.55,4.3 (3H, m, H-5', H-3'), 4.2-4.1 (4H, m, NH, H-4',  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.55-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.22-1.90 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.3-1.2 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

15  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.6, 24.4, 24.3 (2 $\text{CH}_2$ ciclopentano), 39.3, 39.2, 38.9, 38.6 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.6 (C-2'), 62.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.5 (*Cq* ciclopentano), 66.7 (C-5'), 71.0 (C-3'), 85.8, 85.7, 85.5, 85.4 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.9 (C-5), 116.9, 116.5 ('o', *OPh*), 122.2, 122.1 ('m', *OPh*), 129.0 (C-5a), 138.5 (C-6), 146.8, 146.7 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 158.5 ('p', *OPh*), 162.3 (C-2), 175.9, 175.8 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 24).

20  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=708.47.



25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(benciloxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (616 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (283 mg, rendimiento 67%).

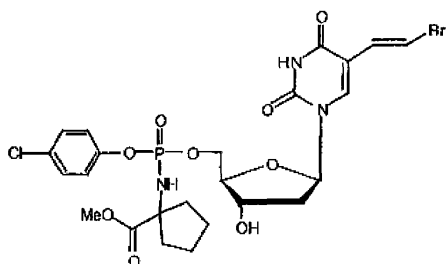
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.27.

30  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.3-9.85 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.35 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.40-7.30 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.25-7.15 (2H, m, *OPh*), 7.05-6.95 (2H, m, *OPh*), 6.71 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.27 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 5.15 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (1H, m, H-3'), 4.40-4.30 (2H, m, H-5') 4.20-4.05 (2H, m, H-4', *NH*), 2.5-2.4 (1H, m, one of H-2'), 2.25-1.9 (5H, m, one of H-2'+4H ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

35  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  24.5, 24.3, 24.2 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.7, 39.6, 39.3, 39.2 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.5, 40.0 (C-2'), 66.6 (*Cq*ciclopentano), 67.2, 66.7 (C-5'), 67.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.8, 70.7 (C-3'), 85.8, 85.7, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.8 (C-5), 116.9, 116.6 ('o', *OPh*), 122.2, 122.1 ('m', *OPh*), 129.0, 128.9, 128.6, 128.5 (Bn, C-5a), 135.8 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) 138.5 (C-6), 146.8, 146.7 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 158.5 ('p' *OPh*), 162.2 (C-2), 175.7, 175.0 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 32).

40  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=648.82.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-clorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (475 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (187 mg, rendimiento 64 %).

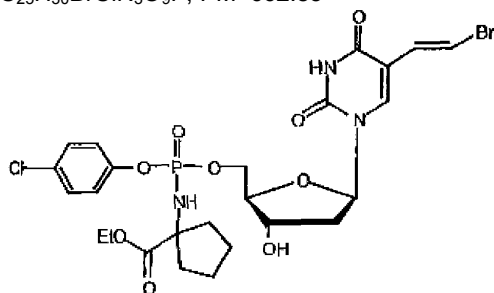
$^{31}\text{P}$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  4.64.

$^1\text{H}$ -NMR (MeOD; 300 MHz):  $\delta$  7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.32 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.32-7.27 (2H, m, *OPh*), 7.20-7.11 (2H, m, *OPh*), 6.72 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.27-6.20 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H<sup>1'</sup>), 4.35 (1H, m, H-3'), 4.30 (2H, m, H-5') 4.1 (2H, m, H-4'), 3.72 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.32-2.20 (1H, m, uno de H-2'), 2.20-1.92 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR (MeOD; 75 MHz):  $\delta$  25.7, 25.6 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 41.7, 41.6, 41.4, 41.3 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 42.7 (C-2'), 54.1, 53.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 67.8 ( $\text{Cq}$  ciclopentano), 69.1, 69.0 (C-5'), 73.8 (C-3'), 88.4, 88.3, 88.2 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.8 (C-5), 122.1, 121.9 ('o', *OPh*), 128.9 (C-5a), 130.6 ('m', *OPh*), 130.8 ('p', *OPh*), 138.5 (C-6), 149.5, 149.4 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 162.2 (C-2), 175.6 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 33).

20  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=662.85



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-clorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (495 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (240 mg, rendimiento 66 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.15.

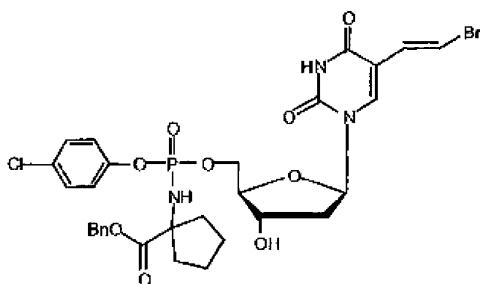
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.25-10.1 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.4-7.3 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.25-7.20 (2H, m, *OPh*), 7.20-7.10 (2H, m, *OPh*), 6.75 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.20 (1H, m, H<sup>1'</sup>), 4.35 (3H, m, H-3', H-5'), 4.2-4.0 (4H, m, H-4', NH,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.45-2.25 (1H, m, uno de H-2'), 2.25-1.85 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.75-1.55 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.2 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.5, 24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 39.3, 39.2, 38.8, 38.6 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 40.5 (C-2'), 62.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.1 ( $\text{Cq}$  ciclopentano), 66.7 (C-5'), 70.8 (C-3'), 85.8, 85.4 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.9 (C-5), 122.1, 121.9 ('o', *OPh*), 129.0 (C-5a), 130.2 ('m', *OPh*), 130.8 ('p', *OPh*), 138.5 (C-6), 149.5, 149.4 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 162.3 (C-2), 175.9 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 34).

40  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=724.92.

45



Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-  
 5 clorofenil-(benciloxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (578 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (222 mg, rendimiento 68 %).

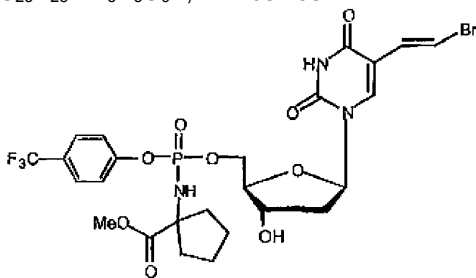
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.11, 4.05.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.29 (10H, m, H-5b, 2H *OPh*+*CH<sub>2</sub>Ph*), 7.20-7.15 (2H, m, *OPh*),  
 10 6.75-6.67 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.28 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 5.15 (1H, 2s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 4.5 (1H, m, H-3'), 4.35 (2H, m, H-5') 4.1 (H, m, H-4'), 4.00 (1H, m, *NH*), 2.48-2.35 (1H, m, uno de H-2'), 2.3-1.92 (5H, m, uno de H-2'+4H cicloptano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H cicloptano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  24.5, 24.4, 24.3, 24.2 (2 $\text{CH}_2$  cicloptano), 39.3, 38.8, 38.6 (2 $\text{CH}_2$ , cicloptano), 40.5 (C-2'), 66.7 (*Cq* cicloptano), 67.9 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 68.4 (C-5'), 70.7 (C-3'), 85.7, 85.7, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.8 (C-5), 122.0, 121.9 ('o', *OPh*), 129.1, 128.3, 128.2 (Bn, 'm', *OPh*), 130.2 (C-5a), 135.8 ('ipso', *CH<sub>2</sub>Ph*), 136.3 ('p' *OPh*),  
 15 138.2 (C-6), 149.5, 149.3 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 162.2 (C-2), 175.7, 175.5 (*COOBn*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-trifluorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 28).

20  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=682.38.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-  
 25 trifluorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato (521 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (199 mg, rendimiento 65 %)

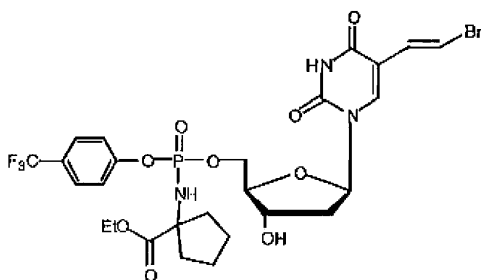
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  3.80.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.70 (1H, 2s, H-6), 7.55 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.45-7.32 (4H, m, *OPh*), 6.72 (1H, 2d,  
 30  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.28 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 4.55 (1H, m, H-3'), 4.45 (2H, m, H-5'), 4.25 (1H, H-4'), 4.15 (1H, *NH*), 3.71 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.6-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.3-1.9 (5H, m, uno de H-2'+4H cicloptano), 1.85-1.6 (4H, m, 4H cicloptano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  24.4, 24.3, 24.2 (2 $\text{CH}_2$  cicloptano), 39.2, 39.1, 38.8, 38.6 (2 $\text{CH}_2$  cicloptano), 40.5 (C-2'), 53.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.3 (*Cq* cicloptano), 66.8 (C-5'), 70.9 (C-3'), 85.8, 85.4 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.9 (C-5), 125.1 (d,  $J=270$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.1, 127.0 ('o', *OPh*), 127.8 ('m', *OPh*), 128.9 (C-5a), 129.0 ('p', q,  $J=32$  Hz, *OPh*), 138.5 (C-6), 149.9 (C-4), 153.5 ('ipso', *OPh*), 162.2 (C-2), 176.3, 176.2 (*COOCH<sub>3</sub>*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-trifluorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 29).

40  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=696.40.



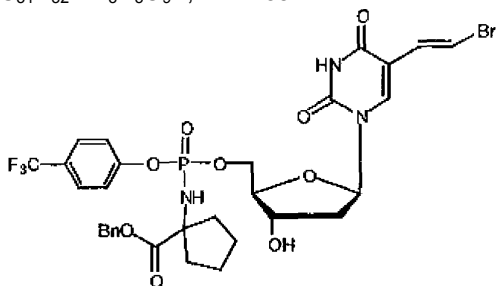
Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-trifluorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeucinil)-fosforoclorurato (540 mg, 1.35 mmol), NMI (4.50 mmol, 300  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (185 mg, rendimiento 59 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.30.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.35 (1H, bs, H-3), 7.70 (1H, 2xs, H-6), 7.40 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.28-7.14 (2H, m, *OPh*), 7.05-6.95 (2H, m, *OPh*), 6.70 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.3 (1H, m, H1'), 4.55-4.3 (3H, m, H-5', H-3'), 4.2-4.1 (3H, m, H-4',  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.5-2.35 (1H, m, uno de H-2'), 2.20-1.9 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.85-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.25 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz,  $\text{C}-\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.5, 24.4 (2 $\text{CH}_2$ ciclopentano), 39.3, 39.2, 38.9, 38.5 (2 $\text{CH}_2$ ciclopentano), 40.6 (C-2'), 62.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.7 (*Cq* ciclopentano), 67.4, 67.3 (C-5'), 70.9 (C-3'), 85.8, 85.7 (C-1', C-4'), 110.2 (C-5b), 111.9 (C-5), 116.8, 116.5 ('o', *OPh*), 122.2, 122.1 ('m', *OPh*), 125.1 (d,  $J=270\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 129.0 (C-5a), 131.1 ('p', q,  $J=32\text{Hz}$ , *OPh*), 138.5 (C-6), 146.8, 146.7 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 162.3 (C-2), 175.9, 175.8 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-trifluorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeucinil)]-fosfato (CPF 30).

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ ,  $\text{PM}=758.47$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-trifluorofenil-(benciloxi- $\alpha,\alpha$ -ciclopeucinil)-fosforoclorurato (623 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (218 mg, rendimiento 64 %).

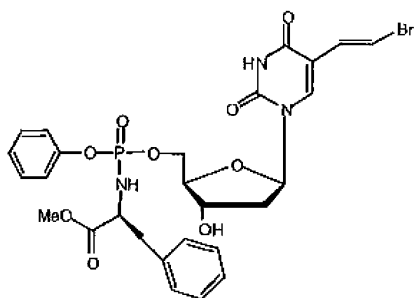
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.30.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.35 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.55 (2H, m, 2H *OPh*), 7.45-7.25 (8H, m, 2H *OPh*+ $\text{CH}_2\text{Ph}$ +H-5b), 6.7 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.30 (1H, 2t,  $^3J=6\text{Hz}$ , H-1'), 5.15 (1H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.55-4.35 (3H, m, H-3'+H-5'), 4.25 (1H, H-4'), 4.10 (1H, NH), 2.55-2.35 (1H, m, uno de H-2'), 2.30-1.92 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  25.5, 24.4, 24.3, 24.2 (2 $\text{CH}_2$ ciclopentano), 39.2, 39.1, 38.7, 38.6 (2 $\text{CH}_2$ ciclopentano), 40.5, 40.0 (C-2'), 66.4 (*Cq*ciclopentano), 66.8 (C-5'), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.9 (C-3'), 86.0, 85.8, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.3 (C-5b), 111.9 (C-5), 121.8, 120.8 ('o', m', *OPh*), 125.2 (d,  $J=270\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 128.5, 127.7, 127.5 (Bn, C-5a), 129.2 ('p', q,  $J=32\text{Hz}$ , *OPh*), 135.4 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 138.5 (C-6), 149.9 (C-4), 153.5 ('ipso' *OPh*), 162.2 (C-2), 175.6, 175.5 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi-L-fenilalaninil)]-fosfato (CPF 36).

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ ,  $\text{PM}=650.41$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil-(metoxi-L-fenilalaninil)-fosforoclorurato (477 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco ((169 mg, rendimiento 58 %).

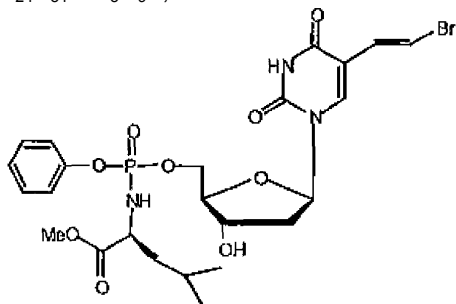
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.79, 4.71.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.95 (1H, bs, H-3), 7.60-7.55 (1H, 2xs, H-6), 7.48-7.4 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.3-7.1 (10H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$ ), 6.75-6.65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.27-6.18 (1H, m, H1'), 4.57-4.29 (6H, m, H-5', H-3', H-4', NH, CHfenilala), 3-70 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.01 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.35-2.20 (1H, m, uno de H-2'), 2.07-1.95 (1H, m, uno de H-2').

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  36.3 ( $\text{CH}_2$ fenilalanine), 41.9, 41.8 (C-2'), 53.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.6, 56.1 (CHfenilala), 67.1 (C-5'), 71.3, 70.7 (C-3'), 85.7, 85.6, 85.5, 85.4 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 120.6, 120.5 ('o',  $\text{OPh}$ ), 127.8 ('p',  $\text{OPh}$ ), 130.1, 129.9, 129.8, 129.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ , C-5a, 'm'  $\text{OPh}$ ), 138.0, 137.9 (C-6), 149.8 (C-4), 150.7, 150.6 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 162.1, 162.0 (C-2), 173.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi-L-leucinil)]-fosfato (CPF 35).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=616.40.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil-(metoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato (432 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (167 mg, rendimiento 60 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.14, 4.60.

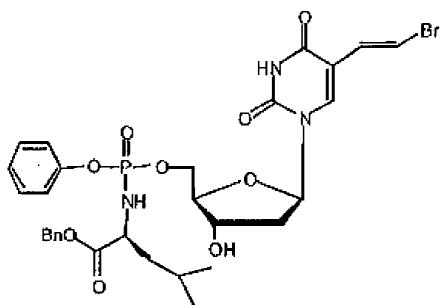
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10.1 (1H, bs, H-3), 7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.45 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.4-7.2 (5H, m,  $\text{OPh}$ ), 6.85 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.27-6.18 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 4.5-4.2 (4H, m, H-5', H-3', NH), 4.1 (1H, m, H-4'), 3.95 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.70 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.40-2.20 (1H, m, uno de H-2'), 2.05-1.95 (1H, m, uno de H-2'), 1.8 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.8-1.5 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.0-0.9 (6H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.7, 23.1, 22.0, 21.9 (2C,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9, 24.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.6 (C-2'), 43.7, 43.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.7, 53.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.6, 66.3 (C-5'), 71.1, 70.8 (C-3'), 86.0, 85.7, 85.6, 85.5 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 120.6, 120.5, 120.4 ('o',  $\text{OPh}$ ), 125.8, 125.7 ('p',  $\text{OPh}$ ), 128.9 (C-5a), 130.2 ('m'  $\text{OPh}$ ), 138.1 (C-6), 149.9 (C-4), 150.8, 150.7 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 162.2 (C-2), 175.1, 174.9 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[fenil-(benzoxi-L-leucinil)]-fosfato (CPF 37).

$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM=692.49.





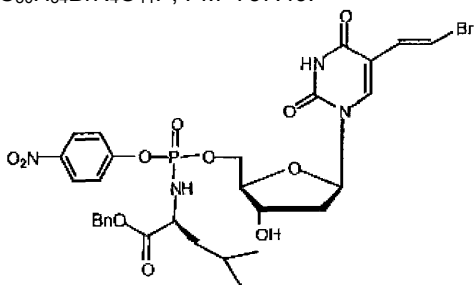
5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil- (benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato (534 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto  
 5 crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (199 mg, rendimiento 64 %)

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.18, 4.54.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  9.95-9.85 (1H, bs, H-3), 7.55 (1H, 2xs, H-6), 7.38 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.3-7.1 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$ ), 6.65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.26-6.14 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 5.1 (2H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) 4.4-3.8 (6H, m, H-5', H-3', NH, H-4',  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.35-2.25 (1H, m, uno de H-2'), 1.95-1.85 (1H, 10 m, uno de H-2'), 1.6-1.4 (3H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.8 (6H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.2, 23.1, 22.0, 21.9 (2C,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9, 24.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.7 (C-2'), 43.9, 43.8 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.9, 53.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.4, 66.2 (C-5'), 67.8, 67.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.1, 70.7 (C-3'), 85.9, 85.6, 85.4, 85.3 (C-1', C-4'), 110.4 (C-5b), 111.9 (C-5), 120.6, 120.5 ('o',  $\text{OPh}$ ), 125.8, 125.7 ('p',  $\text{OPh}$ ), 130.2, 129.1, 128.9 (C-5a,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 'm'  $\text{OPh}$ ), 135.4 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 138.1 (C-6), 149.8 (C-4), 150.2 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 162.1 (C-2), 175.7, 174.6 (COOBn).

Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(benzoxi-L-leucinil)]-fosfato (CPF 38).

20  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$ , PM=737.49.



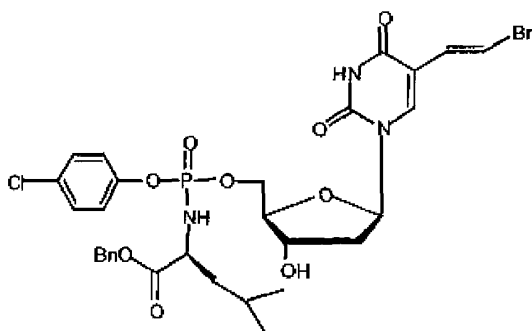
25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-nitrofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato (595 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El producto  
 25 crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (176 mg, rendimiento 53 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.72, 4.35.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10.2 (1H, bs, H-3), 8.1(2H, m, 2H  $\text{OPh}$ ), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.2 (8H, m, H-5b,  $\text{CH}_2\text{Ph} + 2\text{H OPh}$ ), 6.65 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.35-6.2 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H1'), 5.15 (2H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) 4.7-3.9 (6H, m, H-5', H-3', NH, H-4',  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.55-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.15-2.05 (1H, 30 m, uno de H-2'), 1.7-1.5 (3H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95-0.8 (6H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.2, 23.1, 22.0, 21.9 (2C,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9, 24.8 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.6 (C-2), 43.7, 43.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.9, 53.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.9 (C-5'), 67.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.2, 70.8 (C-3'), 85.8, 85.3, 85.2 (C-1', C-4'), 110.6 (C-5b), 111.9 (C-5), 121.3 ('o',  $\text{OPh}$ ), 129.2, 129.1, 128.8, 126.2 (C-5a,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 'm'  $\text{OPh}$ ), 135.4, 135.3 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 138.2 (C-6), 145.2, 145.1 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 149.9 (C-4), 155.5 ('p',  $\text{OPh}$ ), 162.1 (C-2), 174.2 (COOBn).

35 Síntesis del ejemplo ilustrativo: (E)-5-(2-Bromovinil)-2'-deoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(benzoxi-L-leucinil)]-fosfato (CPF 39).

40  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$ , PM-726.94.



5 Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-  
clorofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato (581 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190  $\mu$ L) en THF (5 mL) por 2 h. El  
producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 97:3 para dar el producto  
puro como un sólido espumoso blanco (221 mg, rendimiento 68 %).

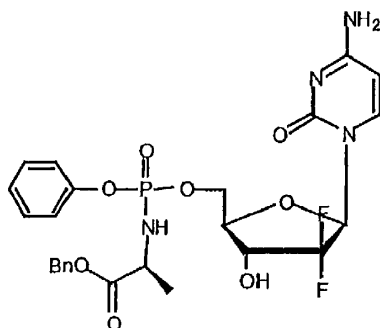
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.27, 4.76.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  10.25-10.15 (1H, hs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5b), 7.4-7.15 (9H,  
m,  $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$ ), 6.7 (1H, 2d,  $^3J=14$  Hz, H-5a), 6.35-6.2 (1H, 2t,  $^3J=6$  Hz, H-1'), 5.15 (2H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) 4.55-3.9 (6H, m, H-  
5', H-3', NH, H-4',  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.5-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.15-2.0 (1H, m, uno de H-2'), 1.7-1.45 (3H, m,  
10  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.94-0.82 (6H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.1, 23.0, 22.2, 22.0 (2C,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9, 24.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.7 (C-2'),  
43.9, 43.8 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.9, 53.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.7, 66.3 (C-5'), 67.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.1, 70.7 (C-3'), 85.8, 85.7,  
15 85.4 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 111.9 (C-5), 122.1, 122.0 ('o',  $\text{OPh}$ ), 130.2, 129.1, 129.0 (C-5a,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 'm'  $\text{OPh}$ ), 131.1,  
130.9 ('p',  $\text{OPh}$ ), 135.5, 135.4 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 138.2 (C-6), 149.2, 149.1 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 149.2, 149.1 (C-4), 162.2 (C-2),  
174.2, 174.2 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis de Gemcitabina-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato.

20  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$ , PM=580.47 (CPF 31).



25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), fenil-  
(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (529 mg, 1.5 mmol), NMI (4.42 mmol, 300  $\mu$ L) en THF/piridina (4/2 ml) durante 2 h. El  
producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 95:5 para dar el producto  
puro como un sólido espumoso blanco (46 mg, rendimiento 16 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  5.05, 4.94.

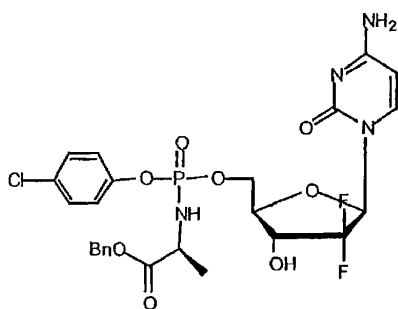
$^1\text{H}$ -NMR (MeOD, 300 MHz):  $\delta$  7.6-7.5 (1H, 2d,  $^3J=7$  Hz H-6), 7.4-7.2 (10H, m,  $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.25 (1H, m, H-1'), 5.95 (1H,  
30 2d,  $^3J=7$  Hz, H-5), 5.19 (1H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.55-4.1 (3H, m, H-3', H-4',  $\text{CHala}$ ), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.20 (3H, 2t,  $^3J=6$  Hz,  
 $\text{CH}_3\text{ala}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (MeOD, 75 MHz):  $\delta$  20.8, 20.7 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 52.2, 52.0 ( $\text{CHala}$ ), 66.1 (C-5'), 68.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.9, 71.3 (C-3'), 80.6  
(C-4'), 85.9 (C-1'), 97.1 (C-5), 121.8, 121.6 ('o',  $\text{OPh}$ ), 123 (C-2'), 126.2 ('p',  $\text{OPh}$ ), 131.8, 130.0, 129.7 ('m'  $\text{OPh}$ , Bn),  
35 137.9 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 142.7, 142.6 (C-6), 152.5, 152.4 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 158.2 (C-2), 168.0 (C-4), 175.3, 174.9 ( $\text{COOBn}$ ).

Síntesis de Gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$ , PM=614.92 (CPF 40).

40



5 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de Gemcitabina (131 mg, 0,5 mmol), para-  
 5 clorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato (582 mg, 1,5 mmol), NMI (4,42 mmol, 300  $\mu$ l) en THF/piridina (4/2 ml)  
 durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 95:5 para  
 dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (76 mg, rendimiento 25 %).

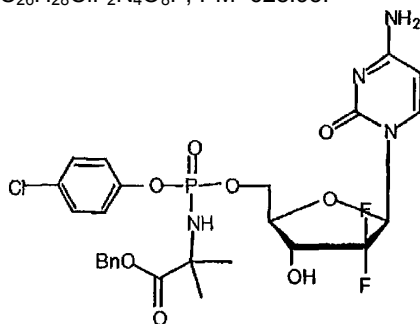
$^{31}\text{P}$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  5.08.

$^1\text{H}$ -NMR (MeOD, 300 MHz):  $\delta$  7.65 (1H, 2d,  $^3J=7\text{Hz}$  H-6), 7,5-7,2 (9H, m,  $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,2 (1H, m, H-1'), 5,9 (1H, 2d,  
 10  $^3J=7\text{Hz}$ , H-5), 5,12 (1H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,6-4,1 (3H, m, H-3', H-4', CHala), 4,05 (2H, m, H-5'), 1,45-1,35 (3H, 2t,  $^3J=6\text{ Hz}$ ,  
 $\text{CH}_3\text{ala}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (MeOD, 75 MHz):  $\delta$  20,9, 20,7 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 52,2, 52,0 ( $\text{CHala}$ ), 66,4, 66,2 (C-5'), 68,5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71,5 (C-3'), 80,7  
 (C-4'), 86,4 (C-1'), 97,2 (C-5), 123,5 ('o',  $\text{OPh}$ ), 126,9 (C-2'), 131,2, 130,6, 130,3 ('m'  $\text{OPh}$ , Bn), 131,9 ('p',  $\text{OPh}$ ) 137,5  
 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 142,8, 142,7 (C-6), 151,4, 151,0 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 158,2 (C-2), 166,9 (C-4), 175,1, 174,9 ( $\text{COOBn}$ ).

15 Síntesis de Gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 41).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$ ,  $\text{PM}=628,95$ .



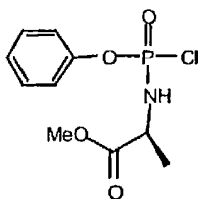
20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, mediante el uso de gemcitabina (131 mg, 0,5 mmol), para-  
 clorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -dimetilglicinil)-fosforoclorurato (603 mg, 1,5 mmol), NMI (4,42 mmol, 300  $\mu$ l) en THF/piridina (4/3  
 ml) durante 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Metanol 95:5  
 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (163 mg, rendimiento 52 %).

$^{31}\text{P}$ -NMR (MeOD, 121 MHz):  $\delta$  3,56, 3,52.

25  $^1\text{H}$ -NMR (MeOD, 300 MHz):  $\delta$  7,55 (1H, 2d,  $^3J=7\text{Hz}$ , H-6), 7,4-7,15 (9H, m,  $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,25 (1H, m, H-1'), 5,85 (1H, 2d,  
 $^3J=7\text{Hz}$ , H-5), 5,15 (1H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,55-4,1 (3H, m, H-3', H-4'), 4,05 (2H, m, H-5'), 1,50 (6H, m,  $^3J=6\text{ Hz}$ , 2 $\text{CH}_3$ dimetilgli).  
 30  $^{13}\text{C}$ -NMR (MeOD, 75 MHz):  $\delta$  28,2, 28,0 ( $\text{CH}_3$  dimetilgli), 58,6 ( $\text{Cq}$  dimethylgly), 66,2, 66,1 (C-5'), 66,7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71,5 (C-  
 3'), 80,6 (C-4'), 86,4 (C-1'), 97,0 (C-5), 123,9, 123,6 ('o',  $\text{OPh}$ ), 127,3 (C-2'), 130,0, 129,7 ('m'  $\text{OPh}$ , Bn), 131,8 ('p',  $\text{OPh}$ ),  
 137,6 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 142,8, 142,7 (C-6), 151,2, 151,1 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 158,1 (C-2), 167,9 (C-4), 176,8, 176,7 ( $\text{COOBn}$ ).

30 Síntesis de Fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClNO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=277,64$ .



35

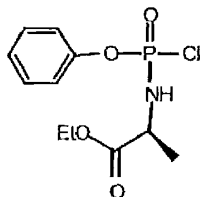
Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil L-alanina (2 g, 14.3 mmol), fenildiclorofosfato (3.02 g, 2.14 ml, 14.3 mmol), y TEA (2.9 g, 4.0 ml, 28,7 mmol) en DCM (60 ml), para proporcionar 3.91 g (98 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz): δ 9.28, 8,97. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): δ 7.39-7.34 (2H, m, 'o' OPh), 7,29-7.20 (2H, m, 'm+p' OPh), 4.98 (1H, bs, NH), 4.27-4.09 (1H, m, CH<sub>3</sub>ala), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.52-1.49 (3H, 2xd, <sup>3</sup>J=7Hz, CH<sub>3</sub>ala).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): δ 20.9 (CH<sub>3</sub>ala), 51.0 (CH<sub>3</sub>ala), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 120.9 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 173.6 (COOCH<sub>3</sub>).

Síntesis de Fenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>4</sub>P, PM=291.67.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12g, 5.01 mmol, 749 µl), y TEA (1.4 ml, 10.02 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.02 (69 %) de aceite.

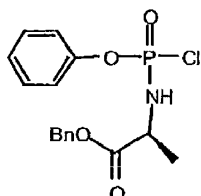
<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz): δ 9.49, 9.07.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): δ 7.39-7.34 (2H, m, 'o' OPh), 7,29-7.20 (2H, m, 'm+p' OPh), 4.95 (1H, bs, NH), 4.3-4.1 (3H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>ala), 1.50 (3H, 2xd, <sup>3</sup>J=7Hz, CH<sub>3</sub>ala), 1.30 (3H, t, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): δ 14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>ala), 51.0 (CH<sub>3</sub>ala), 62.6 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 120.9 ('o' OPh), 126.5 ('p', OPh), 130.1 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 175.1 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Síntesis de Fenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>4</sub>P, PM= 353.74.



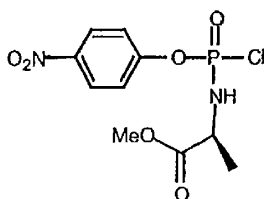
Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.0 g, 4.64 mmol), fenil-diclorofosfato [980 mg, 0.69 ml, 4.64 mmol], y TEA (0.94 g, 1290 µl, 9.27 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 1.61 (98 %) de aceite.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz): δ 9.41, 9.23.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): δ 7.41-7.21 (10H, m, OPh+CH<sub>2</sub>Ph), 5.24 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.95-4.88 (1H, bs, NH), 4.36-4.15 (1H, m, CH<sub>3</sub>ala), 1.52-1.49 (3H, 2xd, <sup>3</sup>J=7Hz, CH<sub>3</sub>ala). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): δ 20.8 (CH<sub>3</sub>ala), 51.1 (CH<sub>3</sub>ala), 68.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 121.0 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.3, 129,0, 128,7 ('m'OPh, CH<sub>2</sub>Ph), 135.5 ('ipso', CH<sub>2</sub>Ph), 150.2 ('ipso', OPh), 172.9 (COOCH<sub>2</sub>Ph).

Síntesis de p-nitrofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P, PM=322.64.



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estandar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil L-alanina (0.70 g, 5.01 mmol), p-nitrofenildiclorofosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.60 g (99 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

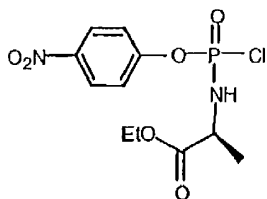
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.13, 9.03.

5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8,1 (2H, 2d,  $^3J=8\text{Hz}$ , *OPh*), 7,3 (2H, 2d,  $^3J=8\text{Hz}$ , *OPh*), 5,0 (1H, bs, *NH*), 4.1 (1H, m, *CHala*), 3.75 (3H, s, *OCH<sub>3</sub>*), 1.5-1.45 (3H, m, *CH<sub>3</sub>ala*).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.8, 20.7 (*CH<sub>3</sub>ala*), 51.1, 50.9 (*CHala*), 53.2, 53.2 (*OCH<sub>3</sub>*), 121.8, 121.6 (*o'* *OPh*), 126.5 (*m'*, *OPh*), 145.7 (*ipso'*, *OPh*), 154.7, 154.6 (*p'*, *OPh*), 173.4, 173.2 (*COOCH<sub>3</sub>*).

Síntesis de p-nitrofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

10

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ , PM=336.67.



15 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), p-nitrofenildiclorofosfato (1.362g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10.02 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.64 g (98 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.06, 8.81.

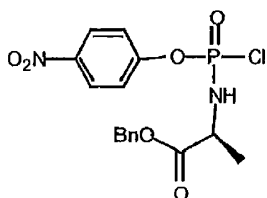
20  $^1\text{H}$ -MNR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8,1 (2H, m, *OPh*), 7,4 (2H, m, *OPh*), 4.9-4.7 (1H, bs, *NH*), 4.3-4.1 (3H, m, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*, *CHala*), 1.55-1.45 (3H, 2xd,  $^3J=7\text{Hz}$ , *CH<sub>3</sub>ala*), 1.40 (3H, t,  $^3J=7\text{Hz}$ , *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 (*CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 21.1, 20.9 (*CH<sub>3</sub>ala*), 51.2, 51.0 (*CHala*), 62.6 *CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 121.7, 121.3 (*o'* *OPh*), 126.2, 126.0 (*m'*, *OPh*), 145.7 (*ipso'*, *OPh*), 154.5 (*p'*, *OPh*), 173.4, 173.3 (*COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

25

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ , PM= 398.04.



30 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.08 g, 5.01 mmol), para-nitrofenil-dicloro fosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 1.4 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.85 g (93 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.15, 9.06.

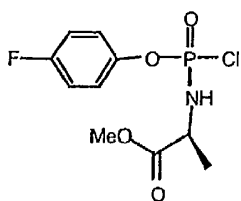
35  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8,15 (2H, m, *OPh*), 7,45 (2H, m, *OPh*), 7.35-7.25 (5H, m, *CH<sub>2</sub>Ph*), 5.2 (2H, 2s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 5.00 (1H, bs, *NH*), 4.2 (1H, m, *CHala*), 1.64 (3H, 2xd,  $^3J=7\text{Hz}$ , *CH<sub>3</sub>ala*).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.8 (*CH<sub>3</sub>ala*), 51.1 (*CHala*), 68,0 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 121.4 (*o'* *OPh*), 126.1 (*m'* *OPh*), 130.3, 129.0 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 145.7 (*ipso'*, *CH<sub>2</sub>Ph*), 150.2 (*ipso'*, *OPh*), 154.6 (*p'*, *OPh*), 172.9 (*COOCH<sub>2</sub>Ph*).

Síntesis de p-fluorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

40

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_4\text{P}$ , PM=295.63.



45 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil L-alanina (0.70 g, 5.01 mmol), p-fluorofenildiclorofosfato (1.210 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.11 (75 %) de aceite.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.98, 9.96.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.1 (2H, m, *OPh*), 6.95 (2H, m, *OPh*), 5.0 (1H, bs, *NH*), 4.25-4.1 (1H, m, *CHala*), 3.78 (3H, 2s, *OCH<sub>3</sub>*), 1.55 (3H, m, *CH<sub>3</sub>ala*).

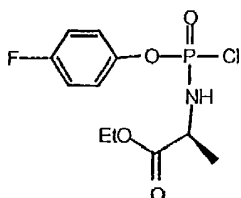
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.8 (*CH<sub>3</sub>ala*), 51.1, 50.9 (*CHala*), 53.3 (*OCH<sub>3</sub>*), 117.1, 117.0 (*o'* *OPh*), 122.6, 122.5 (*m'*, *OPh*), 146.0 (*ipso'*, *OPh*), 159.1, 159.0 (*p'*, *OPh*), 173.4, 173.2 (*COOCH<sub>3</sub>*).

5

Síntesis de p-fluorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClFNO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=309.66$ .

10



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), p-fluorofenildiclorofosfato (1.210 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10.02 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.07 g (69 %) de aceite.

15

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  10.04, 9.95.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.1 (2H, m, *OPh*), 6.95 (2H, m, *OPh*), 5.0 (1H, bs, *NH*), 4.25-4.1 (3H, m, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*, *CHala*), 1.55 (3H, m, *CH<sub>3</sub>ala*), 1.40 (3H, t,  $^3J=7\text{Hz}$ , *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

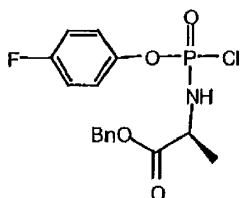
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 (*CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 21.1, 21.0 (*CH<sub>3</sub>ala*), 51.2, 51.1 (*CHala*), 62.6 (*CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 117.3 (*o'* *OPh*), 122.2, 122.0 (*m'*, *OPh*), 145.9, 145.8 (*ipso'*, *OPh*), 159.0 (*p'*, *OPh*), 173.6, 173.5 (*COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

20

Síntesis de p-fluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}= 371.73$ .

25



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.08 g, 5.01 mmol), para-fluorofenil-dicloro fosfato (1.210 mg, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 1.4 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.599 (86 %) de aceite.

30

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.15, 9.06.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.35-7.25 (5H, m, *CH<sub>2</sub>Ph*), 7.1 (2H, m, *OPh*), 6.95 (2H, m, *OPh*), 5.2 (2H, 2s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 5.00 (1H, bs, *NH*), 4.25-4.1 (1H, m, *CHala*), 1.55 (3H, m, *CH<sub>3</sub>ala*).

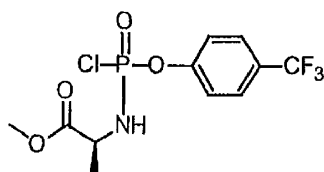
35

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.8 (*CH<sub>3</sub>ala*), 51.1, 51.0 (*CHala*), 68.1 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 117.0, 116.9 (*o'* *OPh*), 122.6 (*m'* *OPh*), 130.3, 129.0 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 135.7 (*ipso'*, *CH<sub>2</sub>Ph*), 146.1, 146.0 (*ipso'*, *OPh*), 158.9 (*p'*, *OPh*), 173.1 (*COOCH<sub>2</sub>Ph*).

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=345.64$ .

40



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil L-alanina (1.0 g, 7.16 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-Fosfodiclorurato (1.998 g, 7.16 mmol), y TEA (1.449 g, 14.32 mmol, 1916  $\mu\text{l}$ ) en DCM (30 ml), para proporcionar 2.202 g (89.0 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

45

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.36, 9.22.

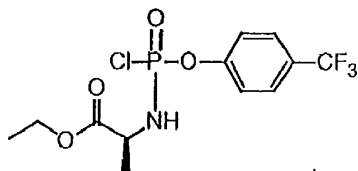
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.66 (2H, d,  $^3J=8,1$  Hz, *OPh*), 7.44-7.33 (2H, m, *OPh*), 5.10 (1H, bs, *NH*), 3.81-3.78 (3H, 2s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.77-3.68 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.56-1.52 (3H, m,  $\text{CHCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.6, 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 50.9, 51.1 ( $\text{CHCH}_3$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 121.4 ('*o*', *OPh*), 124.1 ( $\text{CF}_3$ ,  $J=270$  Hz), 128.0 ('*m*', *OPh*), 128.6 ('*p*',  $J=34$  Hz), 152.4, 152.6 ('*ipso*', *OPh*), 173.4, 173.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).

5

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_4$ ,  $\text{PM}=359.67$ .



10

Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil L-alanina (1.0 g, 6.50 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato (1.813 g, 6.50 mmol), y TEA (1.316 g, 13.00 mmol, 1740  $\mu\text{L}$ ) en DCM (30 ml), para proporcionar 2.150 g (92.2 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

15

$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.33, 9.28.

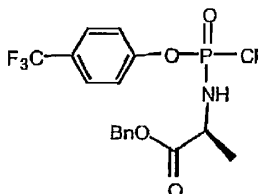
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.70 (2H, d,  $^3J=8,2$  Hz, *OPh*), 7.46-7.39 (2H, m, *OPh*), 4.78 (1H, bs, *NH*), 4.33-4.17 (3H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + \text{CHCH}_3$ ), 1.59-1.55 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.56-1.52 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 20.8, 20.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 50.3, 50.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 62.3, 62.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 121.4 ('*o*', *OPh*), 124.1 ( $\text{CF}_3$ ,  $J=270$  Hz), 127.7 ('*m*', *OPh*), 128.7 ('*p*',  $J=33$  Hz), 152.4 ('*ipso*', *OPh*), 172.9 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

20

Síntesis de p-trifluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=421.73$ .



25

Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de bencil L-alanina éster clorhidrato (1.08 g, 5.01 mmol), para-trifluorofenil-dicloro fosfato (1.490 mg, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 1.4 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 1.80 (85 %) de aceite.

30

$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.11, 8.84.

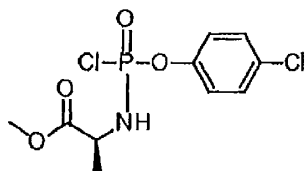
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.65 (2H, m, *OPh*), 7.4-7.2 (7H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph} + 2\text{H } OPh$ ), 5.25 (2H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.75-4.55 (1H, bs, *NH*), 4.25-4.1 (1H, m,  $\text{CHala}$ ), 1.60-1.55 (3H, 2d,  $^3J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{ala}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.9 ( $\text{CH}_3\text{ala}$ ), 51.3, 51.0 ( $\text{CHala}$ ), 68.2, 68.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 121.4, 120.9 ('*o*', *OPh*), 125.2 (d,  $J=270\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 126.6 ('*m*', *OPh*), 129.1, 128.8, 127.8 (Bn), 130.0 ('*p*', q,  $J=32\text{Hz}$ , *OPh*), 135.4 ('*ipso*',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 153.0 ('*ipso*', *OPh*), 172.8 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

35

Síntesis de 4-clorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=312.09$ .



40

Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil L-alanina (1.0 g, 7.16 mmol), 4-clorofenilfosfodiclorurato (1.757 g, 7.16 mmol), y TEA (1.449 g, 14.32 mmol, 1995  $\mu\text{l}$ ) en DCM (30 ml), para proporcionar 1.621 g (72.5 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

45

$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.36, 9.07.

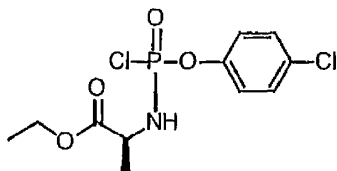
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.35-7.15 (4H, m, *OPh*), 4.48-4.36 (1H, bs, *NH*), 4.22-4.04 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.76-3.74 (3H, 2s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.49-1.46 (3H, m,  $\text{CHCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  21.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 50.8, 51.1 ( $\text{CHCH}_3$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 121.9, 122.1, 122.3, 122.4 ('o',  $\text{OPh}$ ), 130.6, 130.4, 130.2 ('m',  $\text{OPh}$ ), 132.0 ('p',  $\text{OPh}$ ), 148,6 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 173.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de 4-clorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforoclorurato.

5

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ , PM=326.11.



10 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de L-alanina etil éster clorhidrato (1.000 g, 6.50 mmol), 4-clorofenilfosforodichloruro (1.595 g, 6.50 mmol), y TEA (1.315 g, 13.00 mmol, 1810  $\mu\text{l}$ ) en DCM (20 ml) para proporcionar 1.794 mg (rendimiento 84.7 %) del producto.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.54, 9.25.

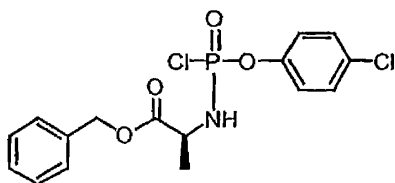
15  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.44-7.21 (4H, m,  $\text{OPh}$ ), 4.59 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 4.33-4.13 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ +  $\text{CHCH}_3$ ), 1.57-1.56 (3H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.43-1.21 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5, 14.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.0, 21.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 50.9, 51.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 62.4, 62.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 122.04, 122.3, 122.4 ('o',  $\text{OPh}$ ), 130.4 ('m',  $\text{OPh}$ ), 131.9 ('p',  $\text{OPh}$ ), 148,5, 148,6 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 173.0, 173.1 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis de 4-nitrofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

20

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ , PM=388.18.



25 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil L-alanina (1.000 g, 4.63 mmol), 4-clorofenilfosforodichloruro (1.136 g, 4.63 mmol), y TEA (937.0 mg, 9.26 mmol, 1290  $\mu\text{l}$ ) en DCM (40 ml), para proporcionar 1534 mg (rendimiento 86.5 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

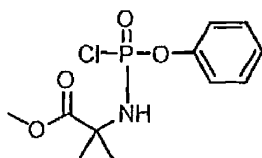
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.43, 9.16.

30  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.42-7.08 (9H, m,  $\text{OPh}$ +  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.19 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.61-4.54 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 4.26-4.10 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.42-1.38 (3H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  20.9, 21.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 51.0, 51.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 68,1, 68,2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 122,3, 122,4 ('o',  $\text{OPh}$ ), 128,8, 129,1, 130,4 ('o', 'm', 'p',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ + $\text{OPh}$ ), 131,9 ('ipso',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135,3 ('p',  $\text{OPh}$ ), 148,5 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 172,7, 172,8 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

Síntesis de fenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

35

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4\text{P}$ , PM=291.67.



40 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (583.5 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560  $\mu\text{l}$ ), y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045  $\mu\text{l}$ ) en DCM (20 ml), para proporcionar 1.041 g (95.2 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  6.99 (s).

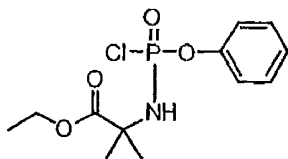
45  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.41-7.17 (5H, m,  $\text{OPh}$ ), 4.98 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.71-1.69 (6H, 2s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  27.3, 27.2, 27.0 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 53.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 58,8 ( $[\text{C}][\text{CH}_3]_2$ ), 120.0, 121.1 ('o' $\text{OPh}$ ), 126.2 ('p',  $\text{OPh}$ ), 130.3 ('m',  $\text{OPh}$ ), 145.7 ('p',  $\text{OPh}$ ), 150.2, 150.3 ('ipso',  $\text{OPh}$ ), 175.6, 175.7 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de fenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

50



C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>4</sub>P, PM=305.69.

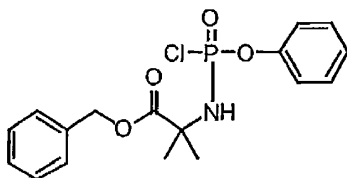


- 5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil de 2-aminoisobutirato (628.6 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560  $\mu$ l), y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045  $\mu$ L) en DCM (20 ml), para proporcionar 1.018 g (88.8 %) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.
- <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz):  $\delta$  7.02 (s)
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz):  $\delta$  7.23-7.37 (5H, m, OPh), 4.98 (1H, bs, NH), 4.24 (2H, q, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.70, 1.68 (6H, 2s, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 1.30 (3H, t, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).
- 10 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz):  $\delta$  14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 27.3, 26.9 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 58.7 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 62.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 121.1, 121.0 ('o', OPh), 127.6 ('p', OPh), 130.7 ('m', OPh), 150.4 ('ipso', OPh), 175.2, 175.1 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Síntesis de fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

15

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>4</sub>P, PM= 367.76.

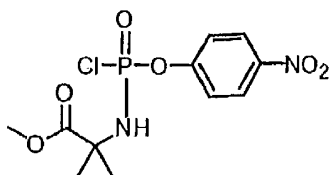


- 20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (861.4 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560  $\mu$ l), y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045  $\mu$ l) en DCM (30 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 580 mg (42.2 %) de aceite.
- <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz):  $\delta$  6.79 (s) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz):  $\delta$  7.45-7.27 (10H, m, OPh+CH<sub>2</sub>Ph), 5.28 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.81, 4.78 (1H, 2bs, NH), 1.78, 1.75 (6H, 2s, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C).
- 25 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz):  $\delta$  27.3, 26.9 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 53.9 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 121.0, 126.3, 128.6, 129.0, 129.1, 130.3, 135.5 (OPh, CH<sub>2</sub>Ph), 135.5 ('ipso', CH<sub>2</sub>Ph), 150.3, 150.2 ('ipso', OPh), 175.0, 175.2 (COOCH<sub>2</sub>Ph).

Síntesis de 4-nitrofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

30

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P, PM=336.67.

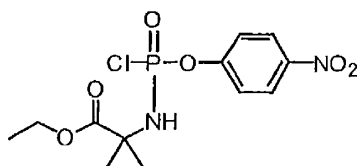


- 35 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (290.0 mg, 1.89 mmol), 4-nitrofenilfosfodichloruro (483.3 mg, 1.89 mmol), y TEA (382.5 mg, 3.78 mmol, 526.9  $\mu$ L) en DCM (15 ml), para proporcionar 486 mg (rendimiento 76.4 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.
- <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz):  $\delta$  6.61 (s)
- 40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz):  $\delta$  8.25 (2H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, OPh), 7.43 (2H, d, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, OPh), 4.91-4.87 (1H, 2bs, NH), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.69-1.66 (6H, 2s, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz):  $\delta$  27.0, 27.1, 27.3 ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 53.8 (OCH<sub>3</sub>), 59.2 (C[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 121.7, 121.8 ('o' OPh), 126.2 ('m', OPh), 145.7 ('p', OPh), 154.8, 154.7 ('ipso', OPh), 175.4, 175.6 (COOCH<sub>3</sub>).

Síntesis de 4-nitrofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

45

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P, PM=350.69.



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil de 2-aminoisobutirato (270.0 mg, 1.61 mmol), 4-nitrofenilfosfododicloruro (412.3 mg, 1.61 mmol), y TEA (325.8 mg, 3.22 mmol, 448.8  $\mu$ l) en DCM (15 ml), para proporcionar 500 mg (rendimiento 88.5 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

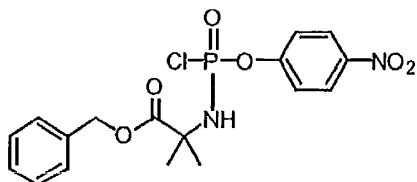
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  6.64 (s)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.35 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7.53 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 4.99-4.96 (1H, 2bs, *NH*), 4.34 (2H, q,  $^3J=7.1$  Hz, *OCH}\_2\text{CH}\_3*), 1.79-1.76 (6H, 2s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 1.40 (3H, t,  $^3J=7.1$  Hz, *OCH}\_2\text{CH}\_3*).

10  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 (*OCH}\_2\text{CH}\_3*), 27.0, 27.3 ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 59.1, 59.2 ( $\text{C}[\text{CH}_3]_2$ ), 62.9, 63.0 (*OCH}\_2\text{CH}\_3*), 121.7, 121.8 (*o'OPh*), 126.2 (*m', OPh*), 145.7 (*p', OPh*), 154.7, 154.8 (*ipso', OPh*), 175.4, 175.6 (*COOCH}\_2\text{CH}\_3*).

Síntesis de 4-nitrofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

15  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ ,  $\text{PM}=412.76$ .



20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (578 mg, 2.52 mmol), 4-nitrofenilfosfododicloruro (645 mg, 2.52 mmol), y TEA (510 mg, 5.04 mmol, 702.5  $\mu$ l) en DCM (20 ml), para proporcionar 936 mg (rendimiento 90.0 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

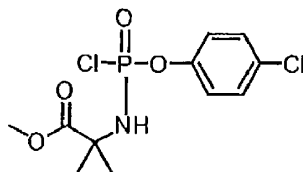
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  6.56 (s)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.29 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7.47 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7.40-7.37 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.27 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.04-5.01 (1H, 2bs, *NH*), 1.77-1.74 (6H, 2s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ).

25  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  27.0, 27.3, ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 59.2 ( $\text{C}[\text{CH}_3]_2$ ), 68.5 (*OCH}\_2\text{Ph}*), 121.6, 121.7, 126.2, 128.6, 129.1, (*o', m', p', CH}\_2\text{Ph}+ \text{OPh}*), 135.7 (*ipso', CH}\_2\text{Ph}*), 145.7 (*p', OPh*), 154.7, 154.8 (*ipso', OPh*), 175.8, 175.9 (*COOCH}\_2\text{Ph}*).

Síntesis de 4-clorofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

30  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=326.11$



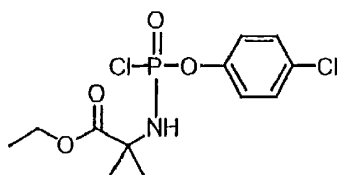
35 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de metil de 2-aminoisobutirato (280.0 mg, 1.82 mmol), 4-clorofenilfosfododicloruro (447.4 mg, 1.82 mmol), y TEA (368.3 mg, 3.64 mmol, 507.3  $\mu$ l) en DCM (20 ml), para proporcionar 554 mg (rendimiento 91.1 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.05 (s)

40  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.38 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7.28-7.24 (2H, 2d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 4.87-4.83 (1H, 2bs, *NH*), 3.84 (3H, s, *OCH}\_3*), 1.73-1.71 (6H, 2s,  $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  27.0, 27.3, ( $[\text{CH}_3]_2\text{C}$ ), 53.7 (*OCH}\_3*), 58.9 ( $\text{C}[\text{CH}_3]_2$ ), 122.5 (*o', OPh*), 129.7 (*m', OPh*), 131.8 (*p', OPh*), 148.7, 148.9 (*ipso', OPh*), 175.5, 175.7 (*COOCH}\_3*).

Síntesis de 4-clorofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforoclorurato.

45  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=340.14$ .



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de etil de 2-aminoisobutirato (293.4 mg, 1.75 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro (430.0 mg, 1.75 mmol), y TEA (354.2 mg, 3.50 mmol, 488.0  $\mu$ l) en DCM (15 ml), para proporcionar 571.7 mg (rendimiento 96.1 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

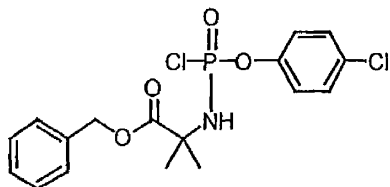
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.09 (s)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.38 (2H, d,  $^3J=9.1$  Hz, *OPh*), 7.26 (2H, d,  $^3J=9.1$  Hz, *OPh*), 4.88-4.84 (1H, 2bs, *NH*), 4.29 (2H, q,  $^3J=7.1$  Hz, *OCH}\_2\text{CH}\_3*), 1.74-1.70 (6H, 2s, [*CH}\_3*]<sub>2</sub>C), 1.35 (3H, t,  $^3J=7.1$  Hz, *OCH}\_2\text{CH}\_3*).

10  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 (*OCH}\_2\text{CH}\_3*), 27.0, 27.3 ([*CH}\_3*]<sub>2</sub>C), 58.9 (*C*[*CH}\_3*]<sub>2</sub>), 62.8 (*OCH}\_2\text{CH}\_3*), 122.5 (*o'*, *OPh*), 130.4 (*m'*, *OPh*), 131.8 (*p'*, *OPh*), 148.7, 148.8 (*ipso'*, *OPh*), 175.1, 175.3 (*COOCH}\_2\text{CH}\_3*).

Síntesis de 4-clorofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforo-cloruro.

15  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ , PM=402.21.



20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (402.0 mg, 1.75 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro [430 mg, 1.75 mmol), y TEA [354.2 mg, 3.50 mmol, 488.0  $\mu$ l) en DCM (15 ml), para proporcionar 657.9 mg (rendimiento 93.5 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

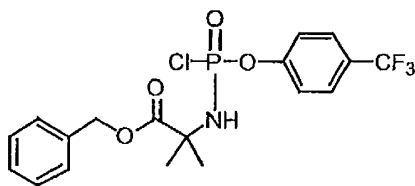
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.00 (s)

25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.39-7.12 (9H, m, *CH}\_2\text{Ph}+* *OPh*), 5.18 (2H, s, *CH}\_2\text{Ph}*), 4.75-4.72 (1H, 2bs, *NH*), 1.68-1.65 (6H, 2s, [*CH}\_3*]<sub>2</sub>C).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  27.0, 27.3, ([*CH}\_3*]<sub>2</sub>C), 59.0 (*C*[*CH}\_3*]<sub>2</sub>), 68.4 (*OCH}\_2\text{Ph}*), 122.5, 128.6, 129.1, 130.7 (*o'*, *m'*, *p'*, *CH}\_2\text{Ph}+* *OPh*), 131.8 (*p'*, *CH}\_2\text{Ph}*), 135.4 (*p'*, *OPh*), 148.6, 148.7 (*ipso'*, *OPh*), 174.9, 175.1 (*COOCH}\_2\text{Ph}*).

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforo-cloruro.

30  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$ , PM=435.76.



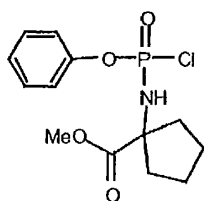
35 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil de 2-aminoisobutirato (341.0 mg, 1.49 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato (414.3 mg, 1.49 mmol), y TEA (300.5 mg, 2.97 mmol, 413.9  $\mu$ l) en DCM (15 ml), para proporcionar 623.9 mg (96.4 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  6.74 (s)

40  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.66 (2H, d,  $^3J=8.8$  Hz, *OPh*), 7.42-7.30 (7H, m, *OPh}+\text{CH}\_2\text{Ph}*), 5.25 (2H, s, *CH}\_2\text{Ph}*), 4.95-4.91 (1H, 2bs, *NH*), 1.75-1.72 (6H, 2s, [*CH}\_3*]<sub>2</sub>C).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  26.9, 27.0, 27.3 ([*CH}\_3*]<sub>2</sub>C), 59.1 (*C*[*CH}\_3*]<sub>2</sub>), 68.4 (*CH}\_2\text{Ph}*), 121.1, 121.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9 (*o'*, *m'*, *p'*, *OPh}+\text{CH}\_2\text{Ph}*), 124.2 (*CF}\_3*,  $J=265$  Hz), 135.4 (*ipso'*, *CH}\_2\text{Ph}*), 152.6, 152.7 (*ipso'*, *OPh*), 174.9, 175.0 (*COOCH}\_2\text{Ph}*).

45 Síntesis de Fenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforo-cloruro.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{P}$ , PM= 317.70.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.749 ml, 5.01 mmol) y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.266 g (81 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

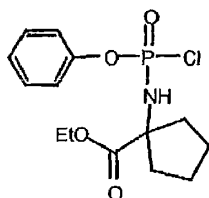
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.90.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.4-7.2 (5H, m,  $\text{OPh}$ ), 4.3 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 3.75 (3H, 2s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 53.3, 53.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.6 ( $\text{C}_\alpha$  ciclopentano), 121.1, 121.0 ( $\text{o}'\text{OPh}$ ), 126.3 ( $\text{p}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 130.3, 130.2 ( $\text{m}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 150.2 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 174.8 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de Fenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=331.73$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (955 mg, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 5.01 mmol, 749  $\mu\text{l}$ ), y TEA (1.4 ml, 10.02 mmol) en DCM (40 ml). El crudo se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.457 g (89 %) de aceite.

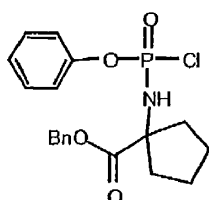
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  8.04, 7.97.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.4-7.1 (5H, m,  $\text{OPh}$ ), 4.7 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 4.2 (2H, 2q,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.30 (3H, t,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 24.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 62.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 68.3 ( $\text{C}_\alpha$  ciclopentano), 120.9 ( $\text{o}'\text{OPh}$ ), 126.3 ( $\text{p}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 130.3 ( $\text{m}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 150.3-150.2 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 174.9-174.8 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis de Fenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=393.80$ .



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.984 g, 3.84 mmol) fenildiclorofosfato (0.577 ml, 3.84 mmol) y TEA (1.08 ml, 7.69 mmol) en DCM (30 ml), para proporcionar 1.485 g (98 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

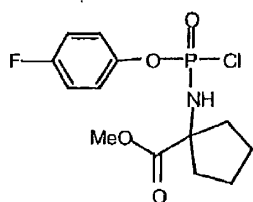
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.85.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.3-7.0 (10H, m,  $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.2 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.95-4.65 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 2.25-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.4, 24.3 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 67.3 ( $\text{C}_\alpha$  ciclopentano), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 121.0 ( $\text{o}'\text{OPh}$ ), 126.4 ( $\text{p}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 130.1, 129.0, 128.8 ( $\text{m}'\text{OPh}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.4 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 150.1 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 173.4 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

Síntesis de p-fluorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=335.70$ .



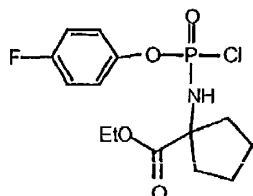
Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), para-fluorofenildiclorofosfato (1.21 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml) para proporcionar 1.65 g (99 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  8.61.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.3-7.2 (2H, m, *OPh*), 7.1-7.0 (2H, m, *OPh*), 4.7 (1H, bs, *NH*), 3.78 (3H, 2s, *OCH<sub>3</sub>*), 2.25-2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.7, 38.6, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 53.3 (*CH<sub>3</sub>O*), 66.3-66.2 (*C $\alpha$*  ciclopentano), 117.1-116.8 (*o'* OPh), 122.6-122.5 (*m'*, OPh), 146.1-145.9 (*ipso'*, OPh), 159.0 (*p'*, OPh), 175.3-175.2 (*COOCH<sub>3</sub>*).

Síntesis de p-fluorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

15  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClFNO}_4\text{P}$ , PM=349.72.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (955 mg, 5.01 mmol), para-fluorofenildiclorofosfato (1.21 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 ml, 10.02 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.64 g (94 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  8.70.

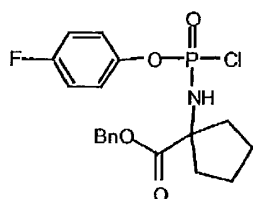
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.3-7.2 (2H, m, *OPh*), 7.1-7.0 (2H, m, *OPh*), 4.8 (1H, bs, *NH*), 4.2 (2H, 2q,  $^3J=7.1$  Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 2.25-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.4 (3H, t,  $^3J=7.1$  Hz, *CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.4 (*CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 62.3 (*CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 68.3 (*C $\alpha$* ciclopentano). 117.4, 117.0 (*o'* OPh), 122.7, 122.6 (*m'*, OPh), 146.1, 146.0 (*ipso'*, OPh), 159.0 (*p'*, OPh), 174.9 (*COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

Síntesis de p-fluorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

30

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_4\text{P}$ , PM= 411.79.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (1.281 g, 5.01 mmol), para-fluorofenil-diclorofosfato (1.21 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.85g (90 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

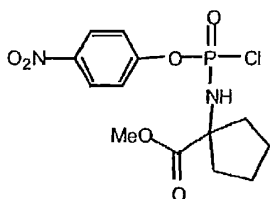
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.85.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.65-7.4 (5H, m, *CH<sub>2</sub>Ph*), 7.3-7.2 (2H, m, *OPh*), 7.1-7.0 (2H, m, *OPh*), 5.2 (2H, s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 4.6 (1H, bs, *NH*), 2.2-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 38.9, 38.8, 38.6, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 68.1 (*C $\alpha$*  ciclopentano), 68.4 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 117.0, 116.8 (*o'* OPh), 122.6, 122.5 (*m'* OPh) 129.1, 129.0, 128.8, 128.7 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 135.7 (*ipso'*, *CH<sub>2</sub>Ph*), 146.1, 145.9 (*ipso'*, OPh), 159.0 (*p'*, OPh), 174.6 (*COOCH<sub>2</sub>Ph*).

45 Síntesis de p-nitrofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ , PM=362.70.



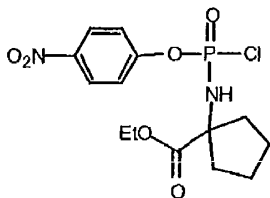
5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), para-nitrofenildiclorofosfato (1.632 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.601 g (90 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  8.02.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.2 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz,  $\text{OPh}$ ), 7.32 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz  $\text{OPh}$ ), 4.9 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.25-2.00 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

10  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.3 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.7, 38.6 (2 $\text{CH}_2$ ciclopent), 53.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 68.6 ( $\text{C}_\alpha$  ciclopentano), 121.8, 121.7 ( $\text{o}'\text{Oph}$ ), 126.0 ( $\text{m}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 145.6 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 154.8, 154.7 ( $\text{p}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 175.1-175.0 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de p-nitrofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforo-clorurato.

15  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ ,  $\text{PM}=376.73$ .



20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (955 mg, 5.01 mmol), para-nitrofenildiclorofosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 10.02 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.669 g (90 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

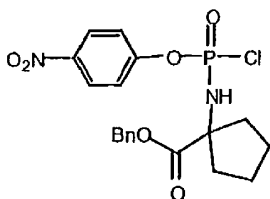
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.95.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.1 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz,  $\text{OPh}$ ), 7.28 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz  $\text{OPh}$ ), 4.8 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 4.2 (2H, 2q,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.27 (3H, t,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

25  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 62.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 68.5 ( $\text{C}_\alpha$  ciclopentano). 121.8, 121.1 ( $\text{o}'\text{Oph}$ ), 126.1, 125.9 ( $\text{m}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 145.6 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 154.8 ( $\text{p}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 174.9 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforo-clorurato.

30  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ ,  $\text{PM}=438.80$ .



35 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.835 g, 3.25 mmol), para-nitrofenil-diclorofosfato (0.85 g, 3.25 mmol) y TEA (0.91 ml, 6.7 mmol) en DCM (30 ml), para proporcionar 1.215 g (85 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

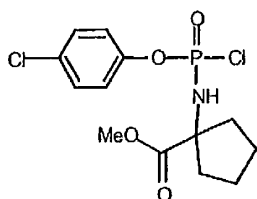
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.99, 7.90.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.1 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz,  $\text{OPh}$ ), 7.4-7.2 (7H, m,  $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.18 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.0 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

40  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 68.6 ( $\text{C}_\alpha$  ciclopentano), 121.8, 121.7 ( $\text{o}'\text{Oph}$ ), 126.1, 125.9 ( $\text{m}'\text{Oph}$ ), 129.1, 129.0, 128.8, 128.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.7 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 145.6 ( $\text{ipso}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 154.8, 154.7 ( $\text{p}'$ ,  $\text{OPh}$ ), 174.5, 174.4 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

45 Síntesis de p-clorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforo-clorurato.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=352.15$ .

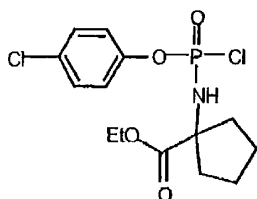


5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.443 g, 2.5 mmol), para-clorofenildiclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml), para proporcionar 0.852 g (98 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.55, 9.5.

10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.35-7.15 (4H, m, *OPh*), 4.95 (1H, bs, *NH*), 3.78 (3H, s, *OCH<sub>3</sub>*), 2.2-2.00 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.3 (2 $\text{CH}_2$ ciclopentano), 38.7 (2 $\text{CH}_2$  ciclopentano), 53.3 (*CH<sub>3</sub>O*), 68.6 (*C $\alpha$*  ciclopentano), 122.0 (*o'* OPh), 130.1 (*m'*, OPh), 133.2 (*p'*, OPh), 149.9 (*ipso'*, OPh), 175.1-175.0 (*COOCH<sub>3</sub>*).

Síntesis de p-clorofenil-(etoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

15  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ , PM=366.18.

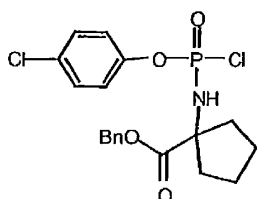


20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (0.477 g, 2.5 mmol), para-clorofenildiclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml), para proporcionar 0.880 g (97 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

25  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.85, 9.70.  
 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.35-7.15 (4H, m, *OPh*), 4.9 (1H, bs, *NH*), 4.22 (2H, 2q,  $^3J=7.1$  Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.27 (3H, t,  $^3J=7$  Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).  
 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.4 (*CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>*), 24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 62.5, 62.4 (*CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 68.1 (*C $\alpha$* ciclopentano), 122.2, 122.1 (*o'* OPh), 130.1 (*m'*, OPh), 133.2 (*p'*, OPh), 149.8 (*ipso'*, OPh), 174.8 (*COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

Síntesis de p-clorofenil-(benzoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

30  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ , PM= 428.25.



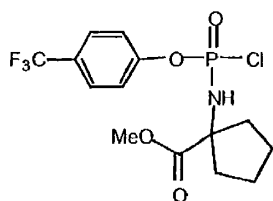
35 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.640 g, 2.5 mmol), para-clorofenil-diclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml), para proporcionar 1.041 g (97 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

40  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.39, 8.95.  
 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.4-7.15 (9H, m, *OPh* + *CH<sub>2</sub>Ph*), 5.20 (2H, s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 5.0 (1H, bs, *NH*), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).  
 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.4 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2 $\text{CH}_2$  ciclopent), 68.1, 68.0 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 68.2 (*C $\alpha$*  ciclopentano), 121.9, 121.8 (*o'* OPh), 130.5, 130.4, 129.3, 129.2 (*m'* OPh), *CH<sub>2</sub>Ph*), 133.2 (*p'*, OPh), 135.7 (*ipso'*, *CH<sub>2</sub>Ph*), 149.9 (*ipso'*, OPh), 174.3, 174.2 (*COOCH<sub>2</sub>Ph*).

Síntesis de p-trifluorofenil-(metoxi- $\alpha,\alpha$ -cicloleucinil)-fosforoclorurato.

45

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$ , PM=385.70.



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.443 g, 2.5 mmol), para-trifluorofenildiclorofosfato (0.700 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml), para proporcionar 0.931 g (97 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

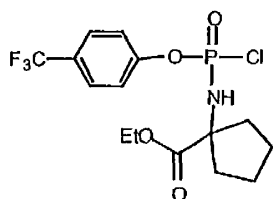
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  8.80, 8.62.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.65 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz, *OPh*), 7.35 (2H, 2d,  $^3J=8$  Hz *OPh*), 5.02 (1H, bs, *NH*), 3.78 (3H, s, *OCH*<sub>3</sub>), 2.25-2.05 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

10  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  22.8 (2CH<sub>2</sub> ciclopentano), 37.5, 37.2 (2CH<sub>2</sub>ciclopentano), 51.5 (*CH*<sub>3</sub>O), 68.4 (*Cq* ciclopentano), 120.0 ('o', *OPh*), 124.8 (d,  $J=270\text{Hz}$ , CF<sub>3</sub>), 126.6 ('m', *OPh*), 129.5 ('p',q,  $J=32\text{Hz}$ , *OPh*), 152.8 ('ipso', *OPh*), 175.2 (*COOCH*<sub>3</sub>).

Síntesis de p-trifluorofenil-(etoxi-α,α-ciclopentil)-fosforoclorurato.

15 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>P, PM=399.73.



20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de etil-1-amino-1-ciclopentanoato sal de clorhidrato (0.477 g, 2.5 mmol), para-trifluorofenildiclorofosfato (0.700 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml), para proporcionar 0.950 g (89 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

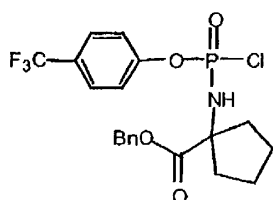
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  8.49.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.45 (2H, m, *OPh*), 7.2 (2H, m, *OPh*), 5.12 (1H, bs, *NH*), 4.05 (2H, m, *OCH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.15-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.65 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.2 (3H, 2t,  $^3J=7$  Hz, *OCH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

25  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  14.3 (*CH*<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 24.2, 24.1 (2CH<sub>2</sub>ciclopentano), 38.6, 38.5, 38.4 (2CH<sub>2</sub> ciclopentano), 62.0 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 68.4 (*Cq*ciclopentano), 121.5 ('o', *OPh*), 125.0 (d,  $J=270\text{Hz}$ , CF<sub>3</sub>), 127.5 ('m', *OPh*), 129.9 ('p',q,  $J=32\text{Hz}$ , *OPh*), 152.8, 152.7 ('ipso', *OPh*), 174.9, 174.6 (*COOCH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Síntesis de p-trifluorofenil-(benzoxi-α,α-ciclopentil)-fosforoclorurato.

30 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>P, PM= 461.80.



35 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.700 g, 2.73 mmol), para-trifluorofenil-diclorofosfato (0.75 g, 2.73 mmol), y TEA (0.75 ml, 5.47 mmol) en DCM (25 ml), para proporcionar 1.089 g (86 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.39, 8.95.

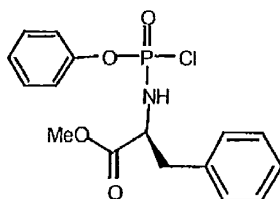
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.50 (2H, m, *OPh*), 7.4-7.15 (7H, m, *OPh*+ CH<sub>2</sub>Ph), 5.20 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.95 (1H, bs, *NH*), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

40  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  24.3 (2CH<sub>2</sub> ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2CH<sub>2</sub> ciclopent), 68.1, 68.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.2 (*Cq* ciclopentano), 121.4, 121.3 ('o', *OPh*), 125.1 (d,  $J=270\text{Hz}$ , CF<sub>3</sub>), 126.6 ('m', *OPh*) 129.2, 128.8, 127.8 (Bn), 129.8 ('p',q,  $J=32\text{Hz}$ , *OPh*), 135.7 ('ipso', CH<sub>2</sub>Ph), 153.5 ('ipso', *OPh*), 174.5, 174.4 (*COOCH*<sub>2</sub>Ph).

45 Síntesis de Fenil-(metoxi-L-fenilalaninil)-fosforoclorurato.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>4</sub>P, PM=353.74.





5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de L-fenilalanina metil éster clorhidrato (1.08 g, 5 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5 mmol) y TEA (1.4ml, 10 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.626 g (92 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

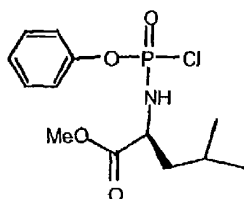
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.1, 8.95.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.3-7.1 (10H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$ ), 5.00 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 4.35 (1H, m,  $\text{CH}$ fenilala), 3.79 (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.00 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ )

10  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  36.3 ( $\text{CH}_2$ fenilalanine), 53.0 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 56.6, 56.5 ( $\text{CH}$ fenilala), 121.0 ( $o'$  OPh), 126.4 ( $p'$ , OPh), 130.2 ( $m'$ , OPh), 150.2 ( $ipso'$ , OPh), 174.1 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de Fenil-(metoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato.

15  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{P}$ , PM=319.72.



20 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de L-leucina metil éster clorhidrato(0.91 g, 5 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5 mmol), y TEA (1.4 ml, 10 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.58 g (99 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

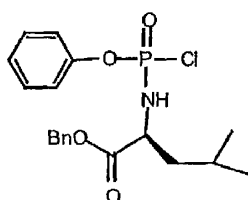
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.45. 9.35.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.4-7.2 (5H, m,  $\text{OPh}$ ), 4.90 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 3.95 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.78 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.8 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.8-1.5 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.0-0.9 (6H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

25  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.2, 23.1, 22.4, 22.3 (2C,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9, 24.8 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 43.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.7, 53.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 120.9 ( $o'$  OPh), 126.4 ( $p'$ , OPh), 130.2 ( $m'$ , OPh), 150.1 ( $ipso'$ , OPh), 173.6 ( $\text{COOCH}_3$ ).

Síntesis de Fenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato.

30  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4\text{P}$ , PM= 395.82.



35 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de L-leucina bencil éster clorhidrato (1.29 g, 5.0 mmol), fenil-diclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5.0 mmol), y TEA (1.4 ml, 10.0 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 1.88 g (95%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

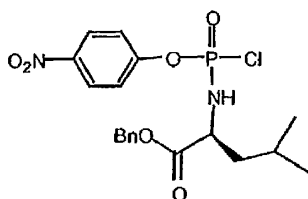
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.93, 9.57.

40  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.5-7.2 (10H, m,  $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.2 (2H, 2s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.95 (1H, bs,  $\text{NH}$ ), 4.2-4.1 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.95-1.80 (1H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.7 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.0-0.9 (6H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.2, 23.1, 22.4, 22.3 (2C,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 43.5 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.8, 53.3 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 67.8, 67.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 120.7 ( $o'$  OPh), 126.4 ( $p'$ , OPh), 130.2, 129.1, 128.8, 128.7 ( $m'$  OPh,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.8 ( $ipso'$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 150.2 ( $ipso'$ , OPh), 174.1 ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ).

45 Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforoclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$ , PM= 440.81.



5 Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de éster de bencil L-leucina clorhidrato (1,08 g, 5.01 mmol), para-nitrofenil-dicloro fosfato (1.362 g, 5.01 mmol), y TEA (1.4 ml, 1.4 mmol) en DCM (40 ml), para proporcionar 2.08 g (95 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

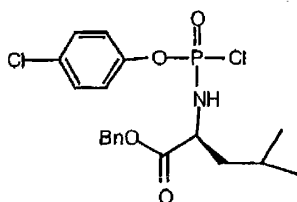
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.87, 9.38.

10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  8.25-8.10 (2H, m, *O*Ph), 7.35-7.25 (7H, m, *O*Ph + *CH*<sub>2</sub>Ph), 5.15 (2H, 2s, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.95 (1H, bs, *NH*), 4.15 (1H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.95 (1H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.7 (2H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.0-0.9 (6H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.2, 23.1, 22.1, 22.0 (2C, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.8 (*CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.4, 43.3 (*CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.2, 53.9 (*CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.0, 67.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 121.6 (*o*' *O*Ph), 126.2, 126.1 (*m*' *O*Ph), 129.2, 129.0 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 135.4, 135.3 (*ipso*', *CH*<sub>2</sub>Ph), 145.8, 145.7 (*ipso*', *O*Ph), 154.7, 154.5 (*p*', *O*Ph), 173.0, 172.8 (*COOCH*<sub>2</sub>Ph).

15 Síntesis de p-clorofenil-(benzoxil-L-leucinil)-fosforooclorurato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=430.26$ .



20 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de clorhidrato de éster de bencil L-leucina (0.644 g, 2.5 mmol), para-clorofenil-diclorofosfato (0.613 g, 2.5 mmol), y TEA (0.7 ml, 5 mmol) en DCM (20 ml), para proporcionar 0.968 g (90 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

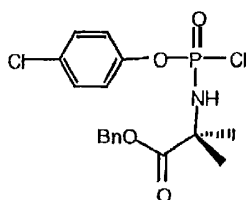
$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  9.71, 9.55.

25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.4-7.0 (9H, m, *O*Ph + *CH*<sub>2</sub>Ph), 5.15 (2H, s, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.5 (1H, d,  $^3J=7\text{Hz}$ , *NH*), 4.0 (1H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.9-1.8 (1H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.7 (2H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (6H, m, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  23.4, 23.3, 22.5, 22.4 (2C, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.0 (*CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.8, 43.7 (*CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.0, 53.8 (*CHCH*<sub>2</sub>*CH*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.2 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 122.5 (*o*' *O*Ph), 130.5, 130.4, 129.3, 129.2 (*m*' *O*Ph, *CH*<sub>2</sub>Ph), 133.2 (*p*', *O*Ph), 135.7 (*ipso*', *CH*<sub>2</sub>Ph), 149.9, 149.8 (*ipso*', *O*Ph), 173.4, 173.2 (*COOCH*<sub>2</sub>Ph).

30 Síntesis de 4-clorofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforooclorurato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ ,  $\text{PM}=326.11$ .



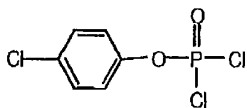
35 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, mediante el uso de 2- aminoisobutirato de metil éster clorhidrato (280.0mg, 1.82 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro (447.4 mg, 1.82 mmol), y TEA (368.3 mg, 3.64 mmol, 507.3  $\mu\text{l}$ ) en DCM (20 ml), para proporcionar 554 mg (rendimiento 91.1 %) del producto crudo usado sin purificación adicional.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz):  $\delta$  7.05 (s)

40  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.38 (2H, d,  $^3J=9.0\text{ Hz}$ , *O*Ph), 7.29-7.24 (2H, 2d,  $^3J=9.0\text{ Hz}$ , *O*Ph), 4.87-4.83 (1H, 2bs, *NH*), 3.84 (3H, s, *OCH*<sub>3</sub>), 1.73-1.71 (6H, 2s, [*CH*<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  27.0, 27.3, ([*CH*<sub>3</sub>]<sub>2</sub>C), 53.7 (*OCH*<sub>3</sub>), 58.9 (*C*[*CH*<sub>3</sub>]<sub>2</sub>), 122.5 (*o*' *O*Ph), 129.7 (*m*' *O*Ph), 131.8 (*p*' *O*Ph) 148.7, 148.9 (*ipso*' *O*Ph), 175.5, 175.7 (*COOCH*<sub>3</sub>).

45 Síntesis de 4-clorofenil-fosfodiclorurato.

$C_6H_4Cl_3O_2P$ , PM=245.43.



5 Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 3, mediante el uso de fósforo-oxicloruro (1533 mg, 10.00 mmol, 932  $\mu$ L), 4-clorofenol (1.285 g, 10.00 mmol) y TEA (1.011 g, 10.00 mmol, 1394  $\mu$ l) en etiléter (100 ml) para dar un aceite (1.897 g, 77.3 % de rendimiento).

$^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.18.

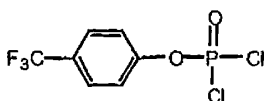
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.45 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*), 7.30 (2H, d,  $^3J=9.0$  Hz, *OPh*).

10  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  122.5 ('*o*', *OPh*), 130.6 ('*m*', *OPh*), 133.2 ('*p*', *OPh*), 148.5 ('*ipso*', *OPh*).

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenil-fosfodiclorurato.

$C_7H_4ClF_3O_3P$ , PM=278.98.

15



20 Esta se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 3, mediante el uso de fósforo-oxicloruro (1.570 mg, 10.24 mmol, 954,5  $\mu$ l), 4-trifluorometilfenol (1660 g, 10,24 mmol) y TEA (1.036 g, 10.24 mmol, 1427  $\mu$ l) en etiléter (100 ml) para dar un aceite (2.521 g, 88.2% de rendimiento).

$^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ , 121 MHz):  $\delta$  4.75.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.77 (2H, d,  $^3J=8.4$  Hz, *OPh*), 7.49 (2H, d,  $^3J=8.4$  Hz, *OPh*).

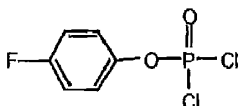
$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  121,6 ('*o*', *OPh*), 123,6 ( $CF_3$ ,  $J=271$  Hz, *OPh*), 128,2 ('*m*', *OPh*), 129,7 ('*p*',  $J=33$  Hz), 152,7 ('*ipso*', *OPh*).

25

Síntesis de 4-fluorofenil-fosfodiclorurato.

$C_6H_4Cl_2FO_2P$ , PM=228.97.

30



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 3, mediante el uso de fósforo-oxicloruro (1.395 mL, 15.00 mmol), 4-clorofenol (1.68 g, 15.00 mmol) y TEA (2.1 mL, 15.00 mmol) en etiléter (140 ml) para dar un aceite (3.96 g, 96 % de rendimiento).

35  $^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ , 121 MHz):  $\delta$  5.52.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 300 MHz):  $\delta$  7.15 (2H, d,  $^3J=8.0$  Hz, *OPh*), 7.05 (2H, d,  $^3J=8.0$  Hz, *OPh*).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 75 MHz):  $\delta$  116.8 ('*o*', *OPh*), 122.1 ('*m*', *OPh*), 146.7 ('*p*', *OPh*), 158.7 ('*ipso*', *OPh*).

40

Los datos experimentales se dan en la Tabla I e ilustran la actividad de los compuestos que se incorporan en la presente invención, y de algunos compuestos comparativos, con respecto a la línea celular de cáncer de mama humano MDA MB231, línea celular de cáncer de colon humano HT115 y línea celular de cáncer de próstata humano PC-3. Los compuestos incluyen aquellos cuyas preparaciones se describieron anteriormente y los compuestos preparados por los métodos preparativos que corresponden a los métodos descritos anteriormente.

45

Los procedimientos experimentales usaron la línea celular de cáncer de colon humano (HT115), línea celular de cáncer de próstata humana (PC-3), línea celular de cáncer de mama humano (MDA MB 231) y célula endotelial de la vena umbilical humana normal (HUVEC). Los compuestos se diluyeron en un intervalo de concentraciones y se añadieron a las células durante 1 a 3 días. La citotoxicidad se determinó mediante el uso de un ensayo MTT al final de cada experimento.

50

En la Tabla:

ArO se refiere a Ar como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I;

55

J se refiere a la fracción de los presentes compuestos representados respectivamente por  $ROCOCR'R''NH-$ , como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I, o con respecto a los Ejemplos 51, 52 y 53,  $HOCOCR'R''NH-$ ,

y

B se refiere a la fracción base de los presentes compuestos como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula I.

BVU significa 2-bromovinil uridina.

5 5-(C=CC[O]O)MeU significa metil propenoato-2'-deoxiuridina.

GemCyt significa gemcitabina.

Los Ejemplos A, 1 a 95 y G son Ejemplos comparativos.

10

El Ejemplo A es 5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina.

El Ejemplo 1 es el Ejemplo 1 anterior que corresponde al compuesto (7) anterior.

15

Ejemplo 67 es propenato-2'-deoxiuridina.

El Ejemplo G es gemcitabina.

TABLA

20

25

Ej	ArO	J	B	EC50/ $\mu$ M	EC50/ $\mu$ M	EC50/ $\mu$ M
				Mama	Colon	Próstata
				MDA MB231	HT115	PC-3
A	-	-	BVU	125	78.7	120
30						
1	PhO	MeAlaNH	BVU	79	244.5	155
2	PhO	DnAlaNH	BVU	34	1.4	19
3	PhO	EtAlaNH	BVU	56	52	36
35						
4	p-CF3PhO	BnAlaNH	BVU	31	7.4	9.3
5	p-FPhO	MeAlaNH	BVU	159	17	58
6	p-FPhO	EtAlaNH	BVU	46	11	42
40						
7	p-FPhO	BnAlaNH	BVU	17	3.5	16
8	p-NO2PhO	BnAlaNH	BVU	28	-	9
9	p-NO2PhO	EtAlaNH	BVU	177	118.7	365
45						
10	p-NO2PhO	MeAlaNH	BVU	105	96.7	10.4
11	p-ClPhO	EtAlaNH	BVU	28.7	14.9	3.4
12	p-ClPhO	BnAlaNH	BVU	6.2	3.4	2.4
50						
13	p-ClPhO	MeAlaNH	BVU	61	70.2	13
14	PhO	Bn(Me2Gly)NH	BVU	19	14.5	5.1
15	p-CF3PhO	MeAlaNH	BVU	47	79.2	15
16	PhO	Me(cPntGly)NH	BVU	79	77	16
55						
17	PhO	Et(cPntGly)NH	BVU	44	81.3	41
18	PhO	Bn(cPntGly)NH	BVU	78	9.7	33
19	p-NO2PhO	Me[cPntGly]NH	BVU	56	38.2	88
60						
20	p-NO2PhO	Et[cPntGly]NH	BVU	13	57.3	15

65

## ES 2 667 698 T3

21	p-NO <sub>2</sub> PhO	Bn[cPntGly]NH	BVU	8.4	17.2	2.2
22	PFPhO	Me[cPntGly]NH	BVU	57	59.7	51
23	PFPhO	Et[cPntGly]NH	BVU	9.9	18.1	2.7
24	PFPhO	Bn[cPntGly]NH	BVU	9.4	17	3.7
25	p-CF <sub>3</sub> PhO	EtAlaNH	BVU	33.8		4.6
26	PhO	Me(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	41.1	77.9	1.5
27	PhO	Et(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	217.9	39.7	76.1
28	p-CF <sub>3</sub> PhO	Me(cPntGly)NH	BVU	28.8	21.2	-
29	p-CF <sub>3</sub> PhO	Et(cPntGly)NH	BVU	45.6	15.1	4.3
30	p-CF <sub>3</sub> PhO	Bn(cPntGly)NH	BVU	6.9	6.4	-
32	p-CIPhO	Me[cPntGly]NH	BVU	2.6	99.3	52.2
33	p-CIPhO	Et[cPntGly]NH	BVU	12	97.9	83.2
34	p-CIPhO	Bn[cPntGly]NH	BVU	3.9	8.9	6.3
35	PhO	MeLeuNH	BVU	18.5	7.7	75.7
36	PhO	Me[Phe]NH	BVU	19.8	32.1	86.9
37	PhO	BnLeuNH	BVU	2.8	7	7.16
38	p-NO <sub>2</sub> PhO	BnLeuNH	BVU	6.3	10.7	7.2
39	p-CIPhO	BnLeuNH	BVU	4.3	288.5	193.1
42	p-CIPhO	Me(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	8.7	183.4	441.6
43	p-CIPhO	Et(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	5.9	174.3	1.15
44	p-CIPhO	Bn(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	2.3	4.5	9.12
45	p-NO <sub>2</sub> PhO	Me(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	9.4	24.7	222.8
46	p-NO <sub>2</sub> PhO	Et(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	2	224	82.4
47	p-NO <sub>2</sub> PhO	Bn(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	4.5	16.7	27.2
48	p-CF <sub>3</sub> PhO	Bn(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	1.3	7	0.61
49	o-CIPhO	BnAlaNH	BVU	5.4	16.2	5.4
50	o-CIPhO	Bn(Me <sub>2</sub> Gly)NH	BVU	5.7	3.9	6.59
51	-	L-AlaNH	BVU		295.4	
52	-	LeuNH	BVU		438.1	
53	-	PhAlaNH	BVU		66	
54	PhO	Bn[PhAla]NH	BVU		5.1	
55	PhO	Me[D-Ala]NH	BVU		392.7	
56	PhO	Bn[D-Ala]NH	BVU		20.8	
57	p-NO <sub>2</sub> PhO	Bn[D-Ala]NH	BVU		20.2	
58	p-CF <sub>3</sub>	Me[Me <sub>2</sub> Gly]NH	BVU		83.6	
59	p-CF <sub>3</sub>	Et[Me <sub>2</sub> Gly]NH	BVU		24.7	
60	p-FPhO	Et[Me <sub>2</sub> Gly]NH	BVU		86.8	

5	61	p-CF3PhO	Bn[L-PhAla]NH	BVU		6.3	
	62	p-CF3PhO	Bn[L-Leu]NH	BVU		1.9	
	63	PhO	tBu[L-Ala]NH	BVU		31.5	
	64	p-NO2PhO	Bn[L-PhAla]NH	BVU		16.6	
	65	p-FPhO	Me(Me2Gly)NH	BVU			
10	66	p-NO2PhO	Me(Me2Gly)NH	5-(C=CC[O]O Me)U		20.7	
	67	-	-	5-(C=CC[O]O Me)U		93.7	
	69	PhO	MeMetNH	BVU	-	-	6.3
15	70	PhO	MeTrpNH	BVU	-	-	16
	71	PhO	BnMetNH	BVU	-	-	6.3
	72	PhO	BnIleNH	BVU	-	-	1.6
20	73	PhO	EtIleNH	BVU	-	-	30.6
	74	PhO	MeGlyNH	BVU	-	-	31
	75	PhO	BnGlyNH	BVU	-	-	29
	77	p-Cl PhO	BnGlyNH	BVU	-	-	150
25	78	p-CF3PhO	BnValNH	BVU	-	-	1,6
	80	PhO	Me2AspNH	BVU	-	-	158
	81	PhO	Et2GluNH	BVU	-	-	31
30	82	m-ClPhO	BnAlaNH	BVU	-	-	21
	83	m-ClPhO	BnMe2GlyNH	BVU	-	-	6.3
	84	p-FphO	BnMe2GlyNH	BVU	-	-	4.5
35	85	PhO	BnValNH	BVU	-	-	31.2
	86	p-ClPho	BnValNH	BVU	-	-	0.9
	87	p-FphO	BnValNH	BVU	-	-	1.6
40	88	PhO	BnPhGlyNH	BVU	-	-	0.75
	89	p-ClPhO	BnPhGlyNH	BVU	-	-	6.5
	91	p-CF3PhO	BnPhGlyNH	BVU	-	-	0.7
45	94	PhO	i-BuAlaNH	BVU	-	-	51
	95	PhO	2-BuAlaNH	BVU	-	-	6.8
	G	-	-	GemCyt	2.8	606.1	3.12
50	31	PhO	BnAlaNH	GemCyt	42.6	5.7	0.22
	40	p-ClPhO	BnAlaNH	GemCyt	9.2	16.1	15.4
	41	p-ClPhO	Bn[Me2Gly]NH	GemCyt	3.1	317.1	68.8

55 La gemcitabina (Ejemplo G en la Tabla) y el compuesto CPF31 [Ejemplo 31 en la Tabla: gemcitabina-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato) se compararon en un modelo de ratón con xenoinjertos de cáncer humano (colon HT115 y próstata PC3).

60 Los ratones se dosificaron diariamente en un intervalo de concentraciones (0.01-10 µM) y el volumen del tumor se evaluó contra el control.

Las estadísticas de Kaplan-Meier se calcularon en relación con la supervivencia libre de incidentes.

En los dibujos adjuntos:

65

La Figura 1 muestra para el xenoinjerto de ratón el volumen del tumor para los datos de próstata en día 13 usando Gemzar™ (gemcitabina disponible por ejemplo de Lilly).

5 La Figura 2 muestra para el xenoinjerto de ratón el volumen del tumor para los datos de próstata en el día 13 usando CPF31;

La Figura 3 muestra las funciones de supervivencia libres de incidencia contra día para cada uno de CPF31 y gemcitabina; y

10 La Figura 4 muestra para el xenoinjerto de ratón el volumen del tumor para los datos de colon en el día 24 usando, respectivamente, Gemzar y el compuesto CPF31.

Haciendo referencia a los dibujos, se puede apreciar que el CPF31 es significativamente menos tóxicos que la gemcitabina.

15 El CPF31 fue significativamente eficaz en la reducción del volumen del tumor de próstata y colon con relación al control a la dosificación diaria de 5 y 10  $\mu\text{M}$  (3 y 6  $\mu\text{g/ml}$ ). La gemcitabina no fue eficaz a la concentración más alta no tóxica.

20 El Gemzar que se aprecia en la Figura 1 es tóxico por encima de 1  $\mu\text{M}$ . Por el contrario, se aprecia que el CPF31 en la Figura 2 tiene una toxicidad sustancialmente menor.

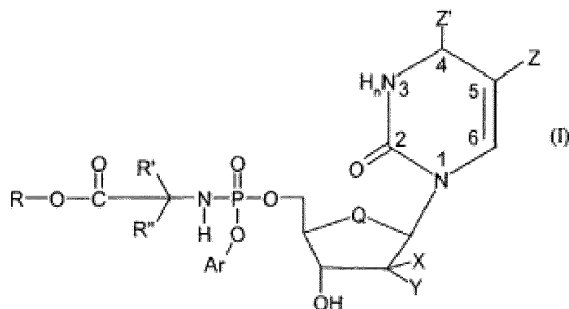
25 La Figura 3 muestra que el CPF31 tiene efectos secundarios significativamente inferiores sobre una base comparable: 3 animales muestran toxicidad grave (10 % de pérdida de masa corporal) en GMZ y en CPF31 en el día 10, colectivamente con 4 en GMZ y 1 en CPF31 en el día 11 y 5 en GMZ y 1 en CPF en día 13. Mediante el uso del análisis de Chi cuadrado al combinar los grupos de 5 y 10  $\mu\text{M}$ , la significación es  $p=0.193$ ,  $0.078$  y  $0.0289$  en el día 10, 11 y 13. Está claro que en el día 13, el CPF31 exhibió significativamente menos efectos secundarios y los efectos contra el cáncer siguen excediendo a aquellos de Gemzar.

30 La Figura 3 muestra la curva de supervivencia Kaplan-Meier, la supervivencia libre de incidencia: basado en la pérdida de acuerdo con la pérdida de peso. Un análisis de proporción Cox muestra que el CPF31 es mucho menos tóxico que el GMZ basado en la pérdida calculada de pérdida de peso ( $p=0.043$ ).

35 Se encontró que el CPF31 era activo a 5  $\mu\text{M}$  *in vitro*, mientras que se encontró que el Gemzar era activo a 600  $\mu\text{M}$ , con respecto a la misma línea celular de colon. La Figura 4 muestra los resultados de las pruebas *in vivo* a 5  $\mu\text{M}$ . La mayor actividad de CPF31 en la reducción del volumen del tumor se muestra en la Figura 4.

Reivindicaciones

1. Un compuesto químico que tiene la Fórmula I:



5

en donde:

R se selecciona del grupo alquilo, arilo y aquilarilo;

10 R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo H, alquilo y alquilarilo, o R' y R'' forman juntos una cadena de alquileo para proporcionar, junto con el átomo de C al que están unidos, un sistema cíclico;

Q se selecciona del grupo -O- y -CH<sub>2</sub>-;

X es independientemente seleccionado del grupo H, F, Cl, Br, I, OH y metilo (-CH<sub>3</sub>);

Y es F;

15 Ar es una fracción de anillo aromático monocíclico o una fracción de anillo aromático bicíclico fusionado, cualquiera de dichas fracciones de anillo es carbocíclica o heterocíclica y está opcionalmente sustituida;

Z se selecciona del grupo H, alquilo y halógeno; y

n es 0 o 1,

en donde cuando n es 0, Z' es -NH<sub>2</sub> y existe un doble enlace entre la posición 3 y la posición 4, y

cuando n es 1, Z' es =O;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de dicho éster de un compuesto de la Fórmula I.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R se selecciona del grupo un grupo C<sub>1-6</sub>alquilo primario o secundario, un grupo arilo C<sub>5-7</sub> carbocíclico o un grupo C<sub>1-6</sub>alquilC<sub>5-7</sub> arilo; opcionalmente en donde R se selecciona del grupo metil (-CH<sub>3</sub>), etil (-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) y bencil (-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); opcionalmente adicional en donde R es bencilo.

25

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde Ar es una fracción de anillo aromático monocíclico de C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, es decir, es fenilo opcionalmente sustituido; opcionalmente en donde AR se selecciona del grupo -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *p*FC<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, *p*FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, *p*NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, *p*ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup> y *o*ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>.

30

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo H, C<sub>1-6</sub>alquilo primario, secundario y terciario, C<sub>1-3</sub>alquilC<sub>5-7</sub> arilo, o, cuando están juntos forman una cadena de alquileo, proporcionan, junto con el átomo de C al que están unidos, un anillo alifático carbocíclico de C<sub>3-8</sub>.

35

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R' y R'' son independientemente seleccionados del grupo H, metilo, bencilo y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o, R' y R'' junto con el átomo de C al que están unidos, proporcionan un anillo de C<sub>5-6</sub>.

40

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde cada R' y R'' son metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde uno de R' y R'' es H y uno de R' y R'' es metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el anillo carbocíclico es un anillo de pentilo.

45

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R' y R'' corresponden a las cadenas laterales de un aminoácido de origen natural.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Z se selecciona del grupo H, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido, C<sub>1-6</sub>alqueno, C<sub>1-6</sub>alqueno sustituido, C<sub>1-6</sub>alquino, y halógeno.

50

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Q es O.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde cuando n es 0, cada uno de X y Y es F.

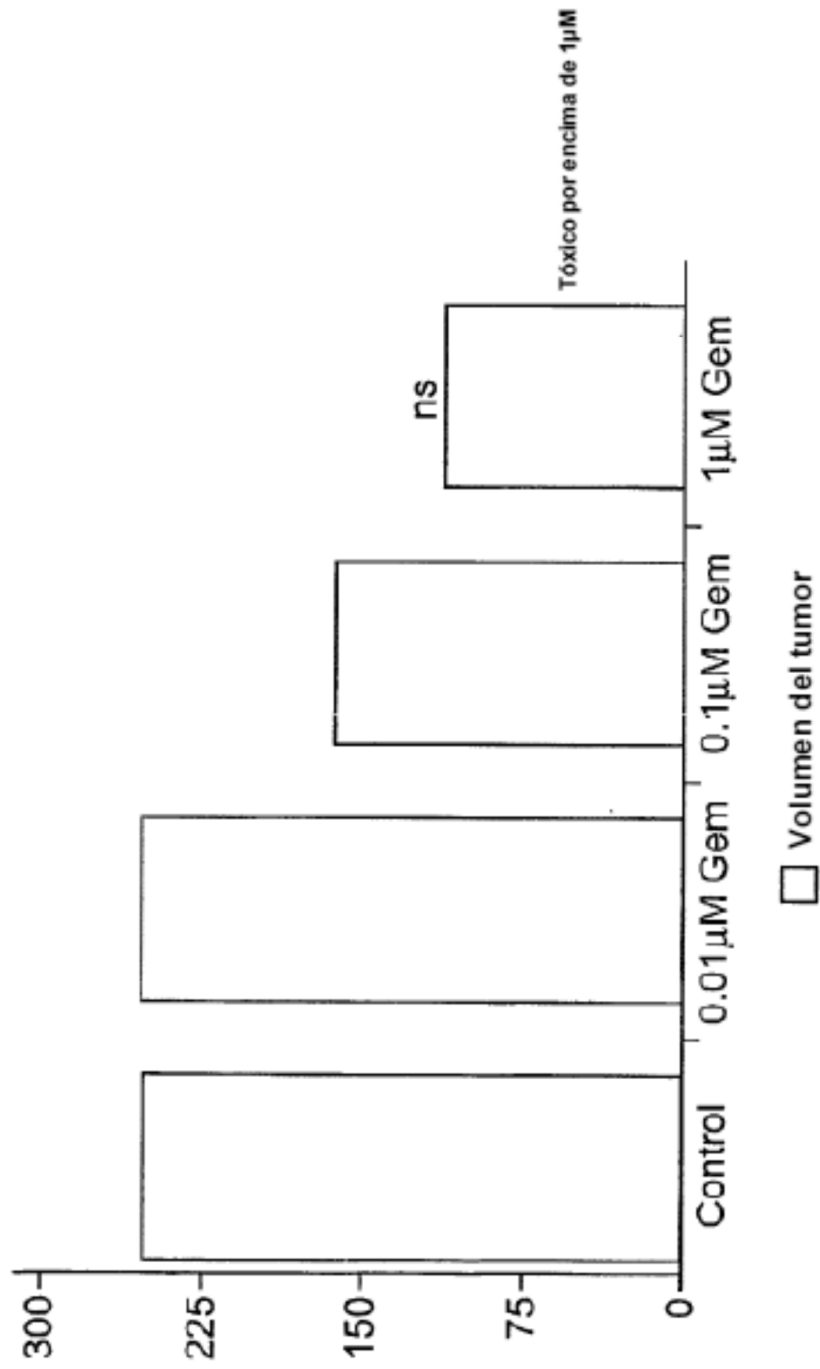
55



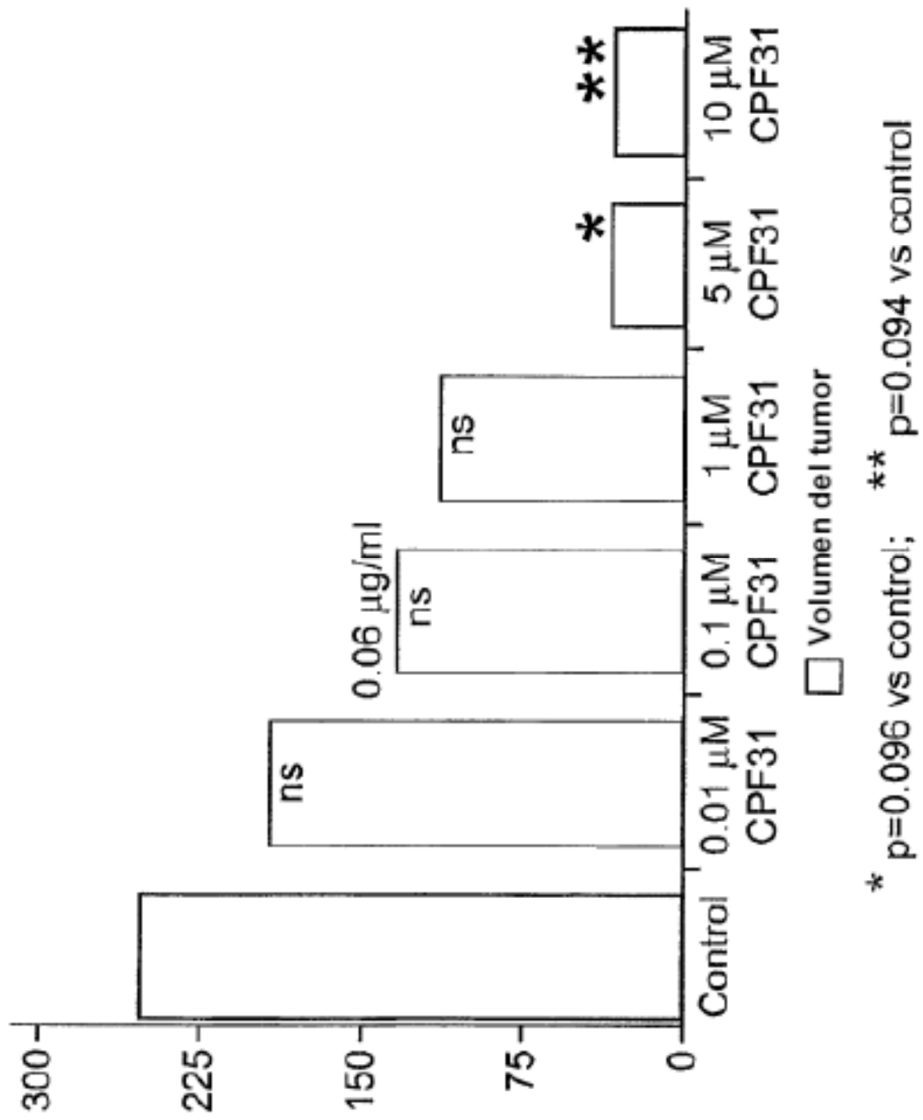
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en un método de tratamiento, preferentemente en la profilaxis o tratamiento del cáncer.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5

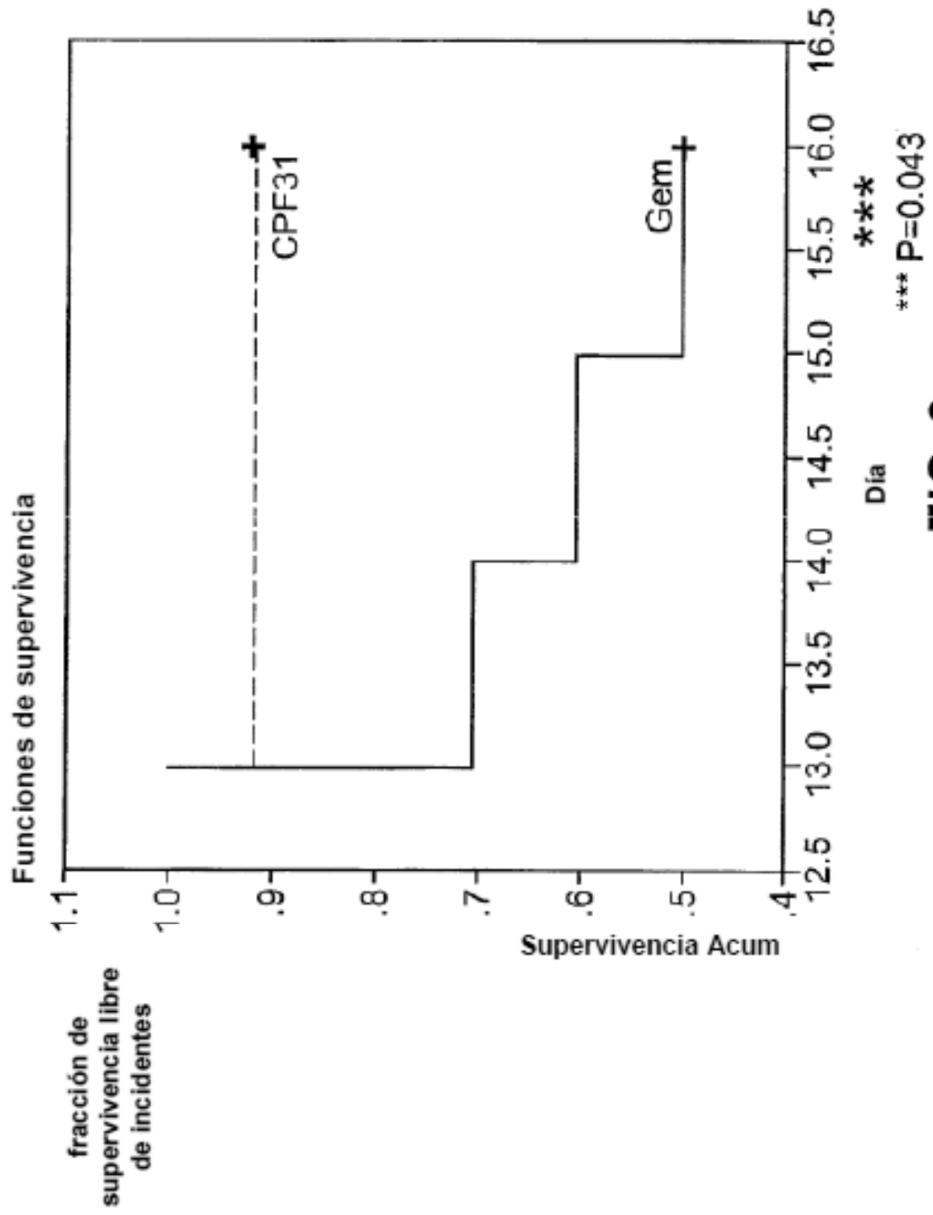
10



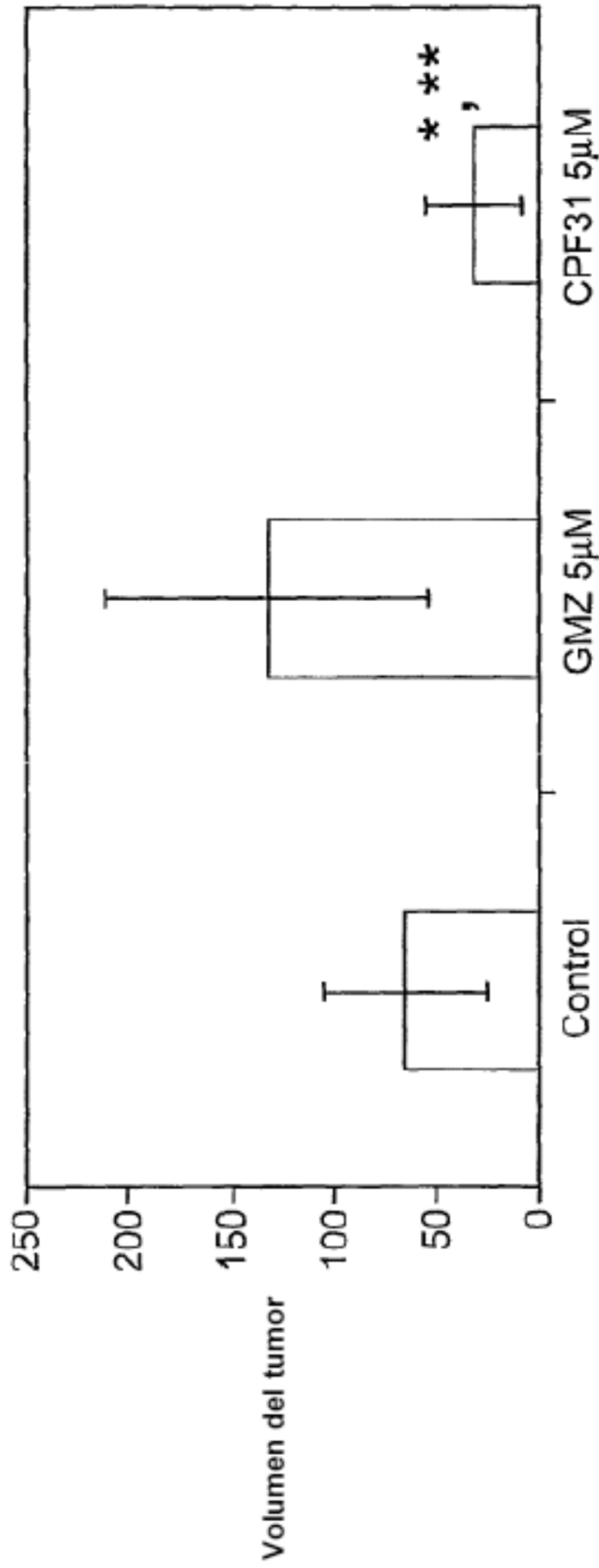
**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**



\* Significativo vs control ; \*\* Significativo vs GMZ

**FIG. 4**