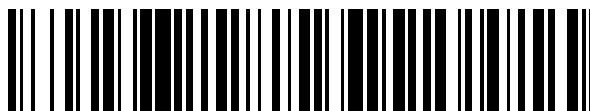


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 570**

51 Int. Cl.:

C07H 19/10 (2006.01)

A61K 31/7068 (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 16155811 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 3040340**

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:

10.04.2019

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 2 708 570 T3

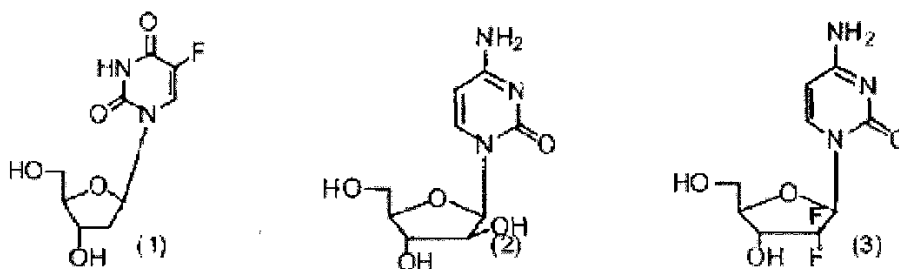
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención se refiere a derivados de nucleótidos y a su uso en el tratamiento del cáncer.

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

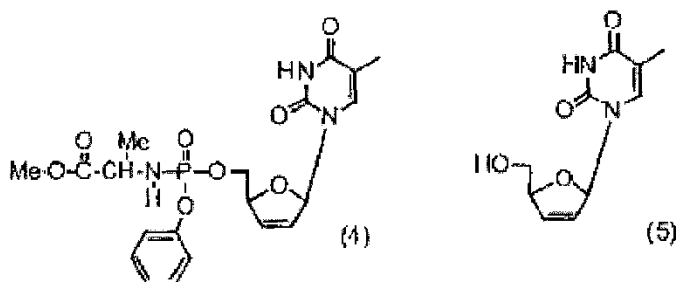


- Las formas libres de fosfato bioactivo no representan en general fármacos útiles debido a su pobre permeación de membrana. En un esfuerzo por sortear esto, se ha informado de una serie de enfoques profármacos con fosfato [Rosowsky et al, J. Med. Chem., 1982, 25, 171-8; Hong et al, J. Med. Chem., 1985, 28, 171-8; Kodama et al, Jpn. J. Cancer Res., 1989, 80, 679-85; Hong et al, 1979, 22, 1428-32; Ji et al, J. Med. Chem., 1990, 33, 2264-70; Jones et al, Nucleic Acids Res., 1989, 17, 7195-7201; Hunston et al., J. Med. Chem., 1984, 27, 440-4; Lorey et al, Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 1307-10; Farquhar et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1153-8; Shuto et al, Nucleosides Nucleotides, 1992, 11, 437-46; Le Bec et al., Tet. Letts., 1991, 32, 6553-6; Phelps et al, J. Med. Chem., 1980, 23, 1229-32].

En general, los profármacos de fosfato tienen propiedades biológicas y actividades terapéuticas que son similares, o algo inferiores, al análogo de nucleósido original.

- Los presentes inventores han llevado a cabo un extenso trabajo en esta área desde una perspectiva antiviral, en gran medida en nucleósidos didesoxi, y han informado sobre un enfoque de fosforamidato que ha sido ampliamente adoptado para el suministro de fosfatos bioactivos de nucleósidos antiviricos.

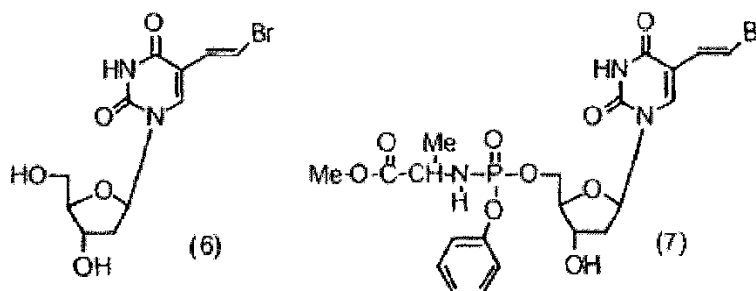
Un ejemplo es el fosforamidato (4) derivado de anti-HIV d4T (5).



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

- Este trabajo ha conducido a la descripción óptima de fenilmetoxianilfosforamidato como prototipo pronunidad estructural para el suministro intracelular de nucleótidos bioactivos [Balzarini et al, PNAS, 1996, 93, 7295-9; McGuigan et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-53].

- Lackey et al [Biochem Pharmacol., 2001, 61, 179-89] han informado sobre la aplicación de este método de profármaco de fosforamidato para nucleósidos antivirales al agente antiherpético bromovinil-2'-desoxiuridina (BVDU) (6). En particular, han encontrado que el fenilmetoxianilfosforamidato (7) tiene una actividad anticancerígena significativa. Esto está en marcado contraste con el nucleósido progenitor (antiviral) (6).



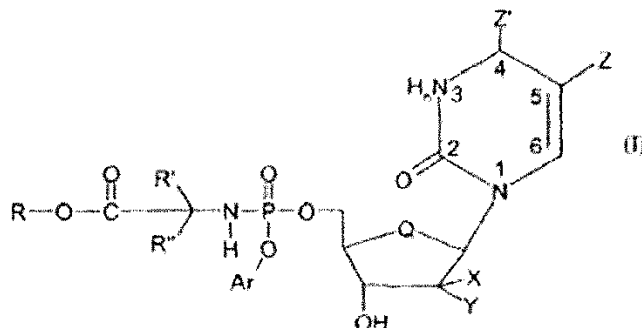
Este grupo ha presentado un SAR limitado, aunque en sus solicitudes de patente [WO0239952, EP1200455, CA2317505, US6339151, EP116797, AU2451601] reivindican una serie de variaciones generales en las regiones base y fosfato. Sin embargo, con base en la técnica anterior de los presentes inventores, se podría anticipar que el fenilmetoxialaninilfosforamidato (7) se encuentra entre las más óptimas de las estructuras.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que otros derivados de los análogos de nucleósidos de oxiaminoácido-fosforamidato son significativamente más potentes en el tratamiento del cáncer que el fenilmetoxialaninilfosforamidato (7).

El documento US 2003/109697 se refiere a derivados de fosforamidato de nucleótidos y su uso en el tratamiento de células o tejidos implicados en una patología caracterizada por células hiperproliferativas tales como cáncer, enfermedades infecciosas, trastornos autoinmunes y afecciones/enfermedades inflamatorias.

ABRAHAM T. W. et. al.: "Synthesis and Biological Activity of Aromatic Amino Acid Phosphoramidates of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 1-β-Arabinofuranosylcytosine: Evidence of Phosphoramidase Activity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 39, 1996, páginas 4569-4575, XP002147029, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM9603680. Este documento se refiere a los fosforamidatos de arabinofuranosilcitosido y FUDR para la actividad antitumoral contra células de leucemia linfocítica de ratón L1210 y células de leucemia linfoblástica de células T humanas CCRF-CEM.

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



en donde:

R se selecciona de un grupo alquilo acíclico ramificado o no ramificado C₁-C₁₆, un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₂, un grupo fenilo o un grupo naftilo y un grupo bencilo; y en donde R está sin sustituir;

R' y R" se seleccionan independientemente de H, metilo (-CH₃), bencilo (-CH₂C₆H₅) y butilo secundario (-CH₂CH(CH₃)₂), o R' y R" junto con el átomo de C al que están unidos, proporcionan un anillo C₅₋₆;

Q es -O-;

X e Y son ambos F;

Ar es naftilo o fenilo; y 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, -NO₂; -NH₂; -alquilo C₁₋₃; -alcoxi C₁₋₃; -alquilo SC₁₋₃; -CN; -COC₁₋₃alquilo; y -CO₂C₁₋₃alquilo; Z es H;

n es 0, Z' es -NH₂ y existe un doble enlace entre la posición 3 y la posición 4; o una sal, éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster de un compuesto en la fórmula I.

La referencia en la presente especificación a un grupo alquilo significa un radical hidrocarbilo ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, saturado o insaturado (por ejemplo, alquenilo o alquinilo). Cuando es cíclico, el grupo

alquileo es preferiblemente C₃ a C₁₂, más preferiblemente C₅ a C₁₀, más preferiblemente C₅ a C₇. Cuando es acíclico, el grupo alquilo es preferiblemente C₁ a C₁₆, más preferiblemente C₁ a C₆.

La referencia en la presente especificación a un grupo arilo significa un grupo aromático que contiene de 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, preferiblemente uno, heteroátomos seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de tales grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Preferiblemente, el grupo arilo comprende fenilo o fenilo sustituido.

Los grupos alquilo y arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando esté sustituido, generalmente habrá de uno a tres sustituyentes presentes, preferiblemente un sustituyente. Los sustituyentes pueden incluir átomos de halógeno, por el cual se entiende los átomos de F, Cl, Br y I, y grupos halometilo tales como CF₃ y CCl₃; grupos que contienen oxígeno tales como oxo, hidroxilo, carboxi, carboxiC₁₋₆-alquilo, alcoxi, alciloílo, alquiloílo, ariloílo y ariloíloílo; grupos que contienen nitrógeno tales como amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, ciano, azida y nitro; grupos que contienen azufre tales como tiol, alquiltiol C₁₋₆, sulfonilo y sulfóxido; grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos; grupos alquilo como se definen anteriormente, que pueden estar sustituidos; y grupos arilo como se definieron anteriormente, que pueden estar sustituidos, tales como fenilo y fenilo sustituido. Los sustituyentes en dichos grupos heterocíclicos, alquilo y arilo son como se definen inmediatamente antes.

La referencia en la presente especificación a grupos alcoxi y ariloílo significa, respectivamente, alquil-O- (por ejemplo, cuando el alquilo es de C₁ a C₁₆, preferiblemente de C₁ a C₆) y aril-O- (por ejemplo, donde arilo es una unidad estructural de anillo mono- o bifusionada aromática de 5 a 14 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S y N, preferiblemente arilo es fenilo).

La referencia en la presente especificación a grupos alcoilo y ariloílo significa, respectivamente, alquil-CO- (por ejemplo, cuando el alquilo es de C₁ a C₁₆, preferiblemente de C₁ a C₆) y aril-CO- (por ejemplo, cuando arilo es una unidad estructural 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, preferiblemente arilo es fenilo).

La referencia en la presente especificación a alcoiloílo y ariloíloílo significa, respectivamente, alquil-CO-O (por ejemplo, cuando el alquilo es C₁ a C₁₆, preferiblemente C₁ a C₆) y aril-CO-O (por ejemplo, cuando arilo es un 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, preferiblemente arilo es fenilo).

Referencias en la presente especificación a grupos heterocíclicos significan grupos que contienen uno o más, pirrolilo

imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tionaftilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, isoindazolilo, benzopiranilo, cumarinilo, isocumarinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxadinilo, cremenilo, 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 el presente documento. Preferiblemente, Ar es un grupo fenilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes particularmente preferidos son grupos de extracción de electrones tales como grupos halógeno (preferiblemente cloro o flúor), trihalometilo (preferiblemente trifluorometilo), ciano y nitro. Por ejemplo, Ar puede ser fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, p-trifluorometil-fenilo, p-ciano-fenilo o p-nitro-fenilo.

De forma adecuada, R es un grupo alquilo primario o secundario C₁₋₁₆, un grupo arilo carbocíclico C₅₋₇ o un grupo C₁₋₆alquilo C₅₋₁₁arilo. De forma más adecuada, R es un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo C₁₋₃ alquilo C₅₋₇arilo. Preferiblemente, R no está sustituido.

Preferiblemente, R es metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), n- o i-propilo (-C₃H₇), n- o i-butilo (-C₄H₉) o bencilo (-CH₂C₆H₅). Más preferiblemente, R es bencilo. Particularmente, R es preferiblemente bencilo cuando uno de R' y R" es H y uno de R' y R" es metilo (-CH₃).

Como alternativa, preferiblemente, R' y R" son, independientemente, H, metilo (-CH₃), butilo secundario (-CH₂-CH(CH₃)₂), bencilo (-CH₂C₆H₅), o, junto con el átomo de C al que están unidos, proporcionan un anillo C₅₋₆.

Compuestos preferidos incluyen aquellos en los que 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 a los que están unidos, proporcionan un anillo de pentilo.

Cuando R' y R" son diferentes, el átomo de C al que están unidos es quiral. Los presentes compuestos pueden ser L o D o una mezcla de estereoisómeros. Preferiblemente, son L.

Se apreciará que la unidad estructural -O-C(O)-CR'R"-NH- corresponde a un α-aminoácido protegido con carboxi, R' y R" pueden corresponder así a las cadenas laterales de un aminoácido.

Por ejemplo, cuando uno de R' y R'' es H y uno de R' y R'' es Me o PhCH₂, la unidad estructural corresponde a alanina o fenilalanina, respectivamente.

Preferiblemente, la estereoquímica en el centro asimétrico -CR'R'' corresponde a un L-aminoácido. La estereoquímica en el centro asimétrico -CR'R'' puede, sin embargo, corresponder a un D-aminoácido. Alternativamente, pueden emplearse mezclas de compuestos que tienen centros asimétricos correspondientes a los aminoácidos L y D.

En la presente especificación por "aminoácido natural" se entiende alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, glicina, ácido glutámico, glutamina, histidina, hidroxisilina, hidroxipolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

La presente invención, sin embargo, no se limita a compuestos que tienen una unidad estructural correspondiente a un aminoácido natural. La presente invención incluye específicamente compuestos que tienen una unidad estructural que corresponde a un aminoácido no natural, como, por ejemplo, aquellos en los que R' = R'' = alquilo, o, donde, junto con el átomo de C al que están unidos, R' y R'' proporcionan una unidad estructural cíclica. Preferiblemente con respecto al compuesto de fórmula I, la unidad estructural ROCOCR'R''NH- corresponde a o se deriva de un aminoácido no natural.

Z es H, Q es O, n es 0, X e Y son cada uno F, y por lo tanto la unidad estructural de base del compuesto de fórmula I corresponde al de la gemcitabina, es decir, el compuesto (3) anterior.

Los compuestos de fórmula 1 son aquellos en los que n es 0 y X e Y son F. Los compuestos de fórmula I son aquellos en los que n es 0, X e Y son F, Q es O y Z es H, lo que corresponde a la gemcitabina fosforamidata.

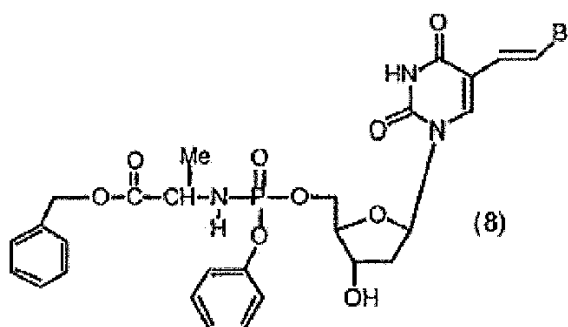
Preferiblemente, Ar es un fenilo opcionalmente sustituido.

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; -NO₂; -NH₂; alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido, preferiblemente metoxi (-OCH₃); alquilo SC₁₋₃ opcionalmente sustituido; -CN; alquilo COC₁₋₃ opcionalmente sustituido; y alquilo CO₂C₁₋₃ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales son uno o más hasta seis, preferiblemente tres, miembros seleccionados del grupo que comprende halógeno que puede ser F, Cl, Br y I y NO₂. Los sustituyentes preferidos en Ar incluyen F, Cl, CF₃ y NO₂.

Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición sobre la unidad estructural de anillo. Cuando la unidad estructural de anillo es C₆, es decir, fenilo, se prefiere un sustituyente único en la posición 2 (orto) o 4 (para). Cuando Ar es fenilo, se prefiere más un solo sustituyente en la posición 4.

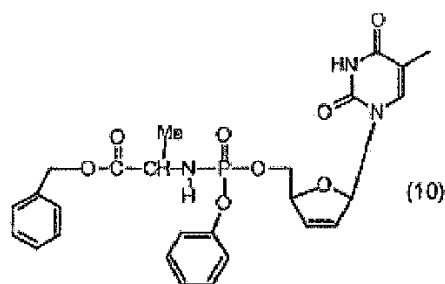
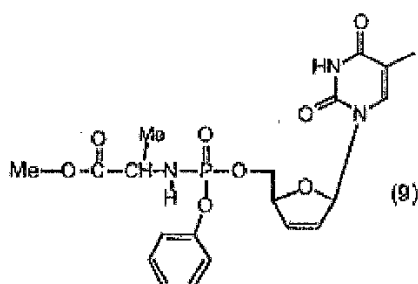
Preferiblemente, Ar es una unidad estructural fenilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, Ar se selecciona del grupo que comprende: Ph-, pCF₃C₆H₄-, pFC₆H₄-, pNO₂C₆H₄-, pClC₆H₄- y oClC₆H₄-.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la modificación de la unidad estructural éster en el compuesto (7) muestra un aumento marcado en la potencia con respecto a las líneas celulares de cáncer. Un compuesto de la presente divulgación es el éster bencílico (8). Se ha encontrado sorprendentemente que el éster bencílico (8) es muy significativamente más potente contra varias líneas celulares de cáncer que el éster metílico (7):



El compuesto (8) inhibe el crecimiento de la línea celular HT115 del cáncer de colon en un 50% a 1.4 μM, mientras que (7) requiere una concentración de 244 μM; (8) es, pues, 174 veces más potente. El compuesto (8) también es 8 veces más potente que (7) en comparación con la línea celular de cáncer de próstata PC-3 (19 μM frente a 155 μM).

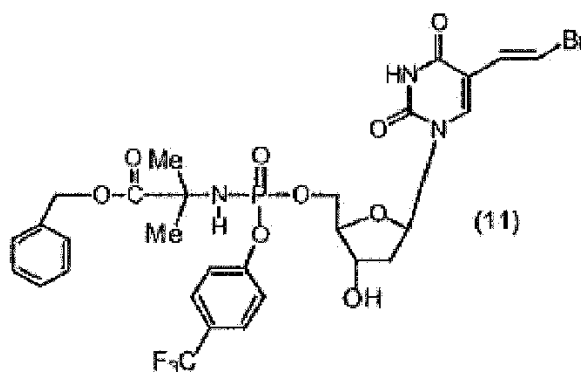
El grado de mejora de potencia para (8) frente a (7) es sorprendente con base en la técnica anterior. Por lo tanto, la comparación de los fosforamidatos equivalentes de d4T revela un aumento de potencia de aproximadamente 4 veces de (10) sobre (9) [McGuigan et al, AVCC, 1998, 9, 473-9].



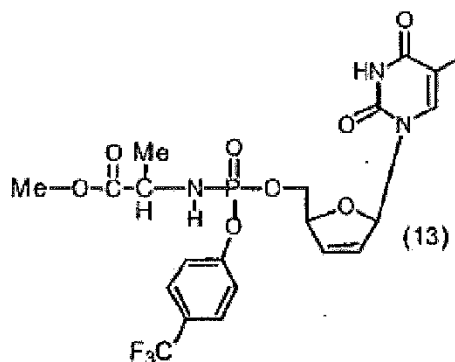
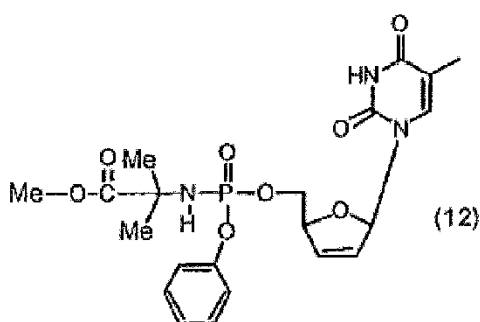
Esto implicaría que el motivo de bencilfosforamidato en (10) es aproximadamente 4 veces más eficiente en el suministro intracelular de las formas de fosfato libre bioactivo de d4T que el éster metílico (9). Una persona experta en la técnica anticiparía un grado similar de mejora para el bencilfosforamidato de BVDU (8) sobre el éster metílico (7) a la vez que se observa una mejora de casi 200 veces para el cáncer de colon como se señaló anteriormente.

En los compuestos de la presente descripción también se ha encontrado una sorprendente eficacia de modificaciones en los aminoácidos y unidades estructurales arilo del fosporamidato BVDU.

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



El compuesto 11 muestra una alta potencia contra una variedad de tipos de células cancerosas y es significativamente más potente que (7). Por lo tanto, para el cáncer de mama (11) es 60 veces más activo (1.3 μM frente a 79 μM), y para el cáncer de próstata (11) es 254 veces más potente (0.61 μM frente a 155 μM). Contra el cáncer de colon, (11) es 35 veces más potente (7 μM frente a 244 μM). Nuevamente, el grado de mejora del análogo (11) vs. (7) es sorprendente con base en la técnica anterior. Por lo tanto, la comparación de (12) [modificación con dimetilglicina] y (13) [modificación p-CF₃fenilo] con (9) no muestra una diferencia significativa en la potencia.



Por lo tanto, las dosis efectivas del 50% frente al VIH-1 para (9), (12) y (13) son: 0.075, 0.29 y 0.01 μM respectivamente; dentro del error experimental, (12) y (13) son idénticos en potencia a (9). Por lo tanto, un experto en la materia habría predicho que (11) mostraría poca mejora sobre (7) en comparación con las mejoras de 35 a 254 veces mencionadas anteriormente.

Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación y que tienen variaciones en uno o más de la región del éster (R), aminoácido (R', R'') y arilo (Ar) de la estructura de fosforamidato en comparación con el fenilmetoxialanilfosforamidato pueden dar potenciadores sorprendentes y sustanciales de péptidos derivados de BVDU contra una variedad de tipos de células cancerosas.

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 uso en un método de tratamiento, preferiblemente en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un método de profilaxis o tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que necesita tal tratamiento y una dosis eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona el uso de un compuesto que tiene la fórmula I de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis del cáncer.

- 10 De acuerdo con un 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, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 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, vehículo 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, colon HT115 y próstata PC-3.

- 20 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 por cualquier medio adecuado.

Los medicamentos empleados en la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vía aérea (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluso bucal y sublingual).

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

- 30 Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, 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 el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

- 35 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 cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

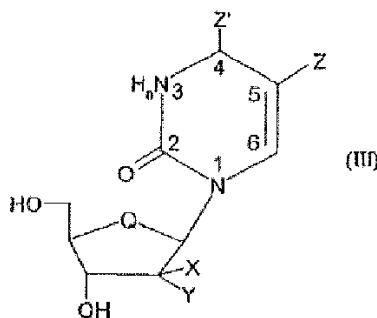
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo, los vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

- 45 Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y 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.

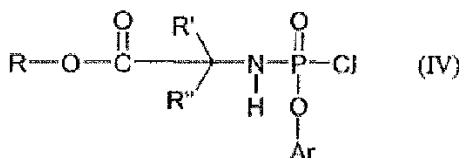
- 50 Los compuestos de la invención también pueden presentarse como formulaciones de liposomas. En general, una dosis adecuada estará en el rango de 0.1 a 300 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis inferior preferida es de 0.5 mg por kilogramo de peso corporal de recidivo por día, una dosis inferior más preferida es de 6 mg por kilogramo de peso corporal de receptor por día, una dosis inferior aún más preferida es de 10 mg por kilogramo de peso corporal por receptor por día. Una dosis adecuada está preferiblemente en el intervalo de 6 a 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, y lo más preferiblemente en el intervalo de 15 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente como dos, tres, cuatro, cinco o seis o más

subdosis administradas en intervalos apropiados a lo largo del día. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosis unitarias, por ejemplo, que contienen de 10 a 1500 mg, preferiblemente de 20 a 1000 mg, y lo más preferiblemente de 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula I de acuerdo con la presente invención, comprendiendo el proceso la reacción de un compuesto de fórmula (III):



con un compuesto de fórmula (IV):



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

Las realizaciones de la presente invención se describirán ahora, solo a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos, procedimientos experimentales y datos experimentales.

- 15 Los datos se presentan para un rango de estructuras contra tipos de células tumorales que representan un rango de cánceres comunes en el hombre con necesidad clínica no satisfecha: MDA MB231 de mama, colon HT115, próstata PC-3. Los datos de estos ensayos se presentan en la Tabla I.

Procedimiento experimental

Para evitar dudas, los compuestos que siguen, etiquetados como "Ejemplos ilustrativos" no forman parte de la invención.

Métodos generales

- 20 Los siguientes disolventes y reactivos anhidros se compraron a Aldrich con tapón seguro: diclorometano (DCM), dietil éter (Et₂O), tetrahidrofurano (THF), N-metilimidazol (NMI), metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano. La trietilamina se secó en tamices moleculares de 4 Angstrom.

Cromatografía de capa fina

- 25 La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ disponibles en el mercado y los componentes separados se visualizaron utilizando luz ultravioleta (254 nm y 366 nm).

Cromatografía de columna

Las columnas se realizaron utilizando (Kieselgel 60, 35-70 μm, Fluka) como fase estacionaria, las muestras se aplicaron como una solución concentrada en el mismo eluyente, o se adsorbieron previamente en gel de sílice.

Espectroscopía de RMN

- 30 Se registraron ¹H, ¹³C y ³¹P-RMN en un espectrómetro Bruker Avance DPX300 con frecuencias operativas de 300MHz, 75MHz y 121MHz respectivamente. Los espectros de ³¹P-MMR se informan en unidades δ con respecto al 85% de ácido fosfórico como estándar externo, los desplazamientos positivos son campo abajo. Las siguientes abreviaturas se utilizan en la asignación de señales de RMN: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), bs (señal amplia), dd (doblete de doblete), dt (doblete de triplete). La señal en estrella se divide debido a mezclas estereoisoméricas.

Procedimientos estándar

Para fines prácticos, los procedimientos estándar se dan donde sea aplicable.

Procedimiento estándar 1: Síntesis de sales de clorhidrato de aminoéster.

- 5 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 hora. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió el aminoácido apropiado (1 mol eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 6-16 horas. La eliminación del disolvente y la recristalización en metanol/éter dieron las sales de clorhidrato de amino éster.

Procedimiento estándar 2: Síntesis de sales de clorhidrato de aminobencil éster.

- 10 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 una trampa Dean-Stark durante 24 horas. Al enfriar a temperatura ambiente, se añadió Et₂O y la mezcla se dejó en un baño de hielo durante 1 hora, luego se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con K₂CO₃ al 10% y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite. Este se solubilizó en acetona y se neutralizó con HCl 1M. Se añadió Et₂O y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O para dar un sólido blanco.

Procedimiento estándar 3: Síntesis de especies de fosforodichloridato.

- 15 Se agitó oxiclورو de fósforo (1.0 mol eq.) y el fenol sustituido apropiado (1.0 mol) con dietiléter anhidro (31 mol eq.). A esto se añadió trietilamina anhidra (1.0 mol eq) a -80°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante 16 horas. La sal de clorhidrato de trietilamina se separó por filtración y el filtrado se redujo a sequedad para dar el producto crudo como un líquido transparente.

Procedimiento estándar 4: Síntesis de especies de fosfocloridato.

- 20 Se suspendieron fosfodichloridato (1.0 mol eq.) y la sal clorhídrica de amino éster apropiada (1.0 mol eq.) en DCM anhidro. Se añadió trietilamina anhidra gota a gota a -80°C y, después de 1 hora, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La formación de fosfocloridato se controló mediante ³¹P-RMN. Después de 2 a 5 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter anhidro (2 x 20 mL), se filtró y el filtrado se redujo a sequedad para dar los productos en forma de aceite crudo. Estos aceites se usaban habitualmente sin purificación adicional.

Procedimiento estándar 5: Síntesis de derivados de fosforamidato.

- 30 A una solución en agitación de (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (1.0 mol eq.) y el clorhidrato apropiado (2.0-3.0 mol eq) en THF anhidro a -80°C se añadió gota a gota durante 1 min NMI (5.0 mol eq.). Después de 15 minutos, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 a 19 horas. El disolvente 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 seca sobre MgSO₄, se filtra, se reduce a sequedad y se purifica por cromatografía instantánea (cloroformo/metanol 97/3, diclorometano/metanol 97/3).

Síntesis de la sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato.

C₆H₁₄ClNO₃, PM=179.68.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 1, usando 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 del 89%).

- 40 ¹H-RMN (CDCl₃; 300 MHz): δ 9.1 (3H, bs, NH₃⁺Cl⁻), 3.85 (3H, s, OCH₃), 2.3-2.2 (4H, m, 4H ciclopentano), 2,15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano),

¹³C-RMN (CDCl₃; 75 MHz): δ 26.6 (2CH₂ ciclopent), 38.1 (2CH₂ ciclopent), 54.8 (CH₃O), 66.6 (C α ciclopentano), 174.1 (COOMe).

Síntesis de la sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato.

C₈H₁₆ClNO₂, PM=193.71.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 1, utilizando 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 del 93%).

5 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.0 (3H, bs, NH_3^+Cl^-), 4.3 (2H, q, $^3J=8$, OCH_2CH_3), 2.3-2.2 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano), 1.4 (3H, t, $^3J=8$, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 25.8 (2CH_2 ciclopent), 37.4 (2CH_2 ciclopent), 63.0 (CH_3CH_2), 66.2 (Cq ciclopentano), 172.1 (COOEt).

Síntesis de la sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, PM=255.78.



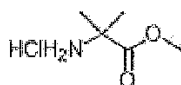
10 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 2, usando ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (3.682 g, 28.5 mmol) con ácido p-tolueno sulfónico monohidrato (5.625 g, 29.55 mmol) y alcohol bencílico anhidro (12 mL, 116 mmol), en tolueno (20 mL). El producto se aisló en forma de un sólido blanco (6.441 g, rendimiento del 88.5%) de sal de clorhidrato.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.05 (3H, bs, NH_3^+Cl^-), 7.4-7.25 (5H, m, Ph), 5.15 (2H, s, CH_2Ph), 2.3 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.15 (2H, 2H ciclopentano), 1.95 (2H, m, 2H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 25.9 (2CH_2 ciclopentano), 37.3 (2CH_2 ciclopentano), 66.3 (Cq ciclopentano), 68.3 (CH_2Ph), 129.2, 129.0, 128.8 ('o', 'm', CH_2Ph), 135.5 ('p', CH_2Ph), 172.1 (COOBn).

Síntesis de la sal de clorhidrato de metil-2-amino-2-metilpropanoato

20 $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$, PM 153.61.



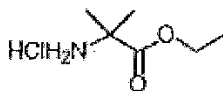
Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 1, utilizando ácido 2-amino-isobutírico (5.102 g, 48.49 mmol) con cloruro de tionilo (11.538 g, 96.98 mmol, 7.04 mL) y metanol anhidro (19.6 mL). El producto se aisló como un sólido blanco (6.036 g, rendimiento del 89.2%).

25 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.81 (3H, bs, NH_3Cl), 3.83 (3H, s, OCH_3), 1.74 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.1, 24.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 57.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 172.4 (COOCH_3).

Síntesis de la sal de hidrocloreuro de etil-2-amino-2-metilpropanoato.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$, PM 167.63.



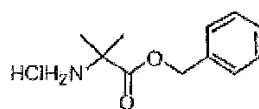
30 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 1, usando ácido 2-amino-isobutírico (5.102 g, 48.49 mmol) con cloruro de tionilo (11.772 g, 98.95 mmol, 7.2 mL) y etanol anhidro (29 mL). El producto se aisló como un sólido blanco (7.159 g, rendimiento del 86.3%).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.93 (3H, bs, NH_3Cl), 4.3 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.75 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.33 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

35 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 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 (OCH_2CH_3), 171.6 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de la sal de clorhidrato de bencil-2-amino-2-metilpropanoato.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$, PM 229.70.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 2, usando ácido 2-amino-isobutírico (1.960 g, 19.00 mmol) con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3.750 g, 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 del 87.4%)

- 5 Sal de p-toluenosulfonato ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.40 (3H, bs, NH_3Cl), 7.79 (2H, d, $^3J=8.0$ Hz, '*m*' *p*-TSA), 7.34 (5H, m, CH_2Ph), 7.14 (2H, d, $^3J=8.0$ Hz, '*o*' *p*-TSA), 5.16 (2H, s, CH_2Ph), 2.38 (3H, s, CH_3 *p*-TSA), 1.57 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$)

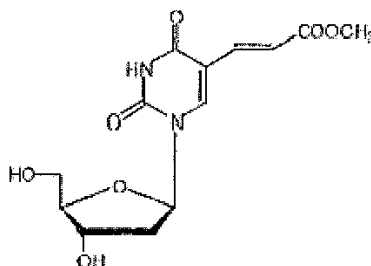
^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 21.8 (CH_3 , *p*-TSA), 23.9 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 57.8 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.3 (CH_2Ph), 126.55, 128.5, 128.8, 129.0, 129.3 ($\text{CH}_2\text{Ph}+p$ -TSA), 135.4 ('*ipso*', CH_2Ph), 140.8 ('*p*', *p*-TSA), 141.9 ('*ipso*', *p*-TSA), 171.9 (COOCH_2Ph).

- 10 Sal de clorhidrato ^1H -HMR (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 9.10 (3H, bs, NH_3Cl), 7.41-7.31 (5H, m, CH_2Ph), 5.27 (2H, s, CH_2Ph), 1.77 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.2 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 58.0 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.5 (CH_2Ph), 128.62, 129.0, 129.1 ('*o*', '*m*', '*p*', CH_2Ph), 135.2 ('*ipso*', CH_2Ph), 171.8 (COOCH_2Ph).

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

- 15 (E)-5-(2-carbometoxivinil)-2'-desoxiuridina

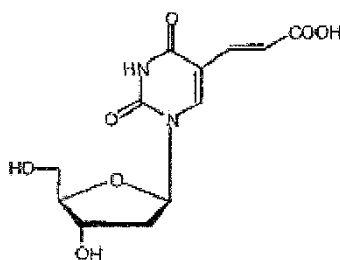


Una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.316 g, 1.41 mmol), PPh_3 (0.741 g, 2.82 mmol) y trietilamina (4.9 mL) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó a 70°C hasta que se hubo desarrollado un intenso color rojo. a esto se agregaron 5-yodo-2'-desoxiuridina (10 g, 28.24 mmol) y metilacrilato (4.862 g, 56.48 mmol, 5.1 mL) en 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se filtró mientras aún estaba caliente y el filtrado se enfrió durante una 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 del 70.7%).

- 20 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 11.64 (1H, bs, $\text{NH}-3$), 8.42 (1H, s, H-6), 7.37 (1H, d, $^3J=15.8$ Hz, H vinílico), 6.86 (1H, d, $^3J=15.8$ Hz, H vinílico), 6.13 (1H, t, $^3J=6.5$ 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_3), 3.60 (2H, m, H-5'), 2.18 (2H, m, H-2').

- 25 ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$; 75 MHz): δ 40.4 (C-2'), 51.6 (CH_3), 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).

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

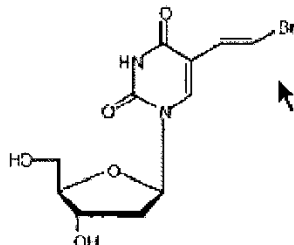


- 30 Se disolvió (E)-5-(2-carbometoxivinil)-2'-desoxiuridina (60 g, 1933 mmol) en 300 mL de NaOH 1 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró y el filtrado se ajustó a pH 2 con HCl 1M. Al enfriar a 4°C se formó un precipitado blanco. Este se filtró y se lavó con agua fría (2 x 20 mL) y acetona (2 x 20 mL) y se secó para dar un sólido blanco (4.441 g, rendimiento del 77.1%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz): δ 12.18 (1H, bs, CO₂H), 11.64 (1H, s, NH-3), 8.40 (1H, s, H-6), 7.30 (1H, d, $^3J=15.6$ Hz, H vinílico), 6.78 (1H, d, $^3J=15.8$ Hz, H vinílico), 6.14 (1H, t, $^3J=6.4$ 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').

^{13}C -NMB (DMSO- d_6 ; 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).

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



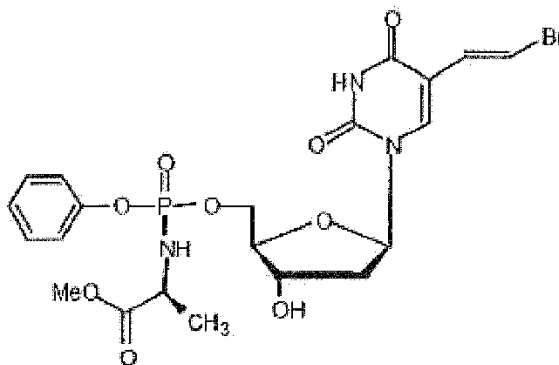
A una solución de (E)-5-(2-carboxivinil)-2'-desoxiuridina (5.777 g, 19.37 mmol) en dimetilformamida (29 mL) se añadió K₂CO₃ (5.890 g, 42.61 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de N-bromosuccinimida (3.655 g, 20.53 mmol) durante 30 minutos a 20°C. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con DMF. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en MeOH. A esto se añadió gel de sílice y la suspensión se evaporó a 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 en agua dio un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 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').

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 75 MHz): δ 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).

C₂₁H₂₅BrN₃O₉P, PM 574.32.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, usando BVdU (300 mg, 0.90 mmol), fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (472 mg, 1.7 mmol), NMI (4.5 mmol, 378 μL) en THF (9 mL) por 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (356 mg, rendimiento del 69%).

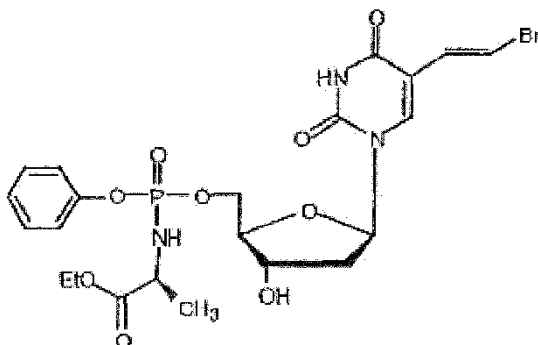
^{31}P -RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.72, 4.40.

^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 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, H-1'), 4.57-4.29 (3H, m, H-5'+H-3'), 4.2-3.96 (3H, H-4', NH, CHala), 3.72 (3H, s, CH₃O), 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, CH₃ala).

^{13}C -RMN (DMSO; 75 MHz): δ 22.4 (CH₃ala), 41.9, 41.8 (C-2'), 51.9 (CHCH₃), 54.3 (CH₃O), 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 ('o', OPh), 127.0 ('p', OPh), 130.1 (C-5a), 131.5 ('m', OPh), 139.2 (C-6), 150.9 ('ipso', OPh), 151.9 (C-4), 163.2 (C-2), 175.7 (COOCH₃).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF3).

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil(etoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (249 mg, 0.9 mmol), NMI (2.8 mmol, 190 μ L) en THF (4 mL) por 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (145 mg, rendimiento del 55%).

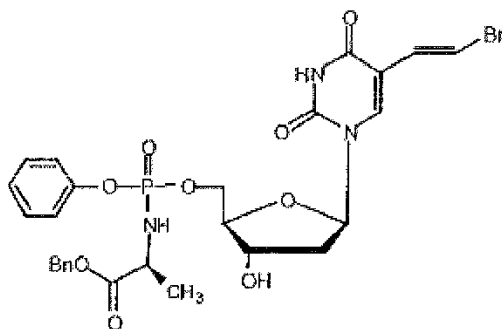
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.48, 4.86.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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, H-1'), 4.62-3.95 (8H, m, H-5', H-3', H-4', CHala, NH, CH_3CH_2O), 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, CH_3 ala), 1.25 (3H, 2t, $^3J=7$ Hz, CH_3CH_2O).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2O) 21.2, 21.1 (CH_3 ala), 40.9, 40.7 (C-2'), 50.8, 50.7 (CHala), 62.2, 62.1 (CH_3CH_2O), 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 ($COOCH_2CH_3$).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF2).

$C_{27}H_{29}BrN_3O_9P$, PM=649.08.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (249 mg, 0.9 mmol), NMI (2.8 mmol, 190 μ L) en THF (5 mL) por 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (228 mg, rendimiento del 78%).

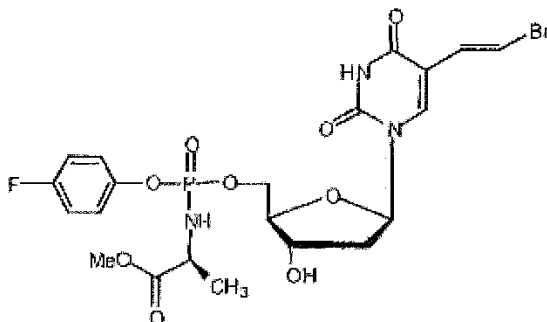
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.74, 4.44.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.31 (1H, bs, H-3), 7.63 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.14 (11H, m, $OPh+CH_2Ph$, H-5b), 6.75-6.66 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5a), 6.30-6.25 (1H, m, H-1'), 5.18-5.09 (1H, s, CH_2Ph), 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, CH_3 ala).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 20.7, 20.8 (CH_3 ala), 40.4 (C-2'), 50.4 ($CHala$), 66.0 (C-5'), 67.4 (CH_2Ph), 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', CH_2Ph), 137.8 (C-6), 149.8 (C-4), 150.2 ('ipso', OPh), 161.8 (C-2), 173.6 ($COOBn$).

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

$C_{21}H_{24}BrFN_3O_9P$, PM=592.31.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (442 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (177 mg, rendimiento del 50%).

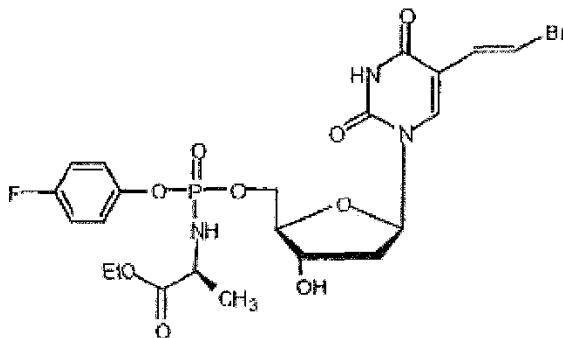
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 5.10, 4.81.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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, CH_3O), 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, CH_3 ala).

^{13}C -RMN ($DMSO$; 75 MHz): δ 21.2 (CH_3 ala), 40.8 (C-2'), 50.8, 50.6 (CH/CH_3), 53.2 (CH_3O), 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 ($COOCH_3$).

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

$C_{22}H_{26}BrFN_3O_9P$, PM-606.33.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (464 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (240 mg, rendimiento del 66%).

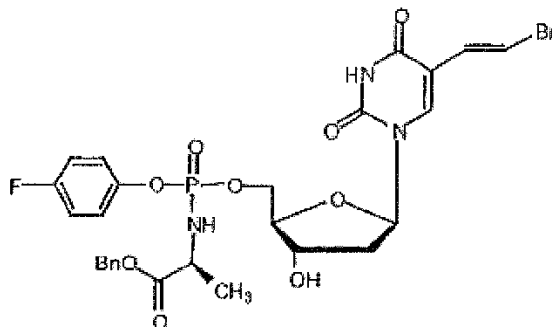
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 5.14, 4.88,

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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, CH_3CH_2O), 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, CH_3 ala), 1.25 (3H, 2t, $^3J=7$ Hz, CH_3CH_2O).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14.5 (CH_2CH_2O), 21.3 (CH_3 ala), 40.8, 40.7 (C-2'), 50.8, 50.7 (CHala), 62.3 (CH_3CH_2O), 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 ($COOCH_2CH_3$).

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

C₂₇H₂₈BrFN₃O₉P, PM=668.40.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(benciloxi-L-alaninil)-fosforocloridato (556 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (256 mg, rendimiento del 64%).

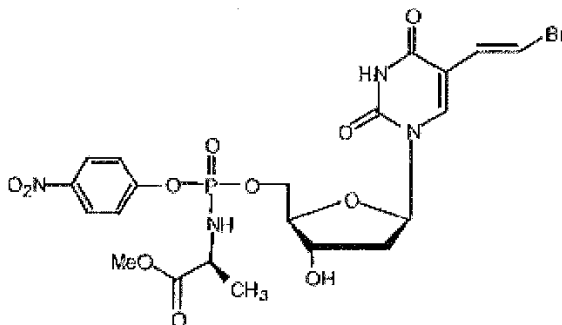
³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.74, 4.44.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.69 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.39 (1H, 2d, ³J=14 Hz, H-5b), 7.37-7.00 (9H, m, OPh+CH₂Ph), 6.75-6.65 (1H, 2d, ³J=14 Hz, H-5a), 6.30-6.2 (1H, 2t, ³J=6 Hz, H-1'), 5.2 (1H, 2s, CH₂Ph), 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, ³J=7 Hz, CH₃ala).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.2, 21.1 (CH₃ala), 40.7 (C-2'), 50.4 (CHala), 66.7, 66.4 (C-5'), 67.8 (CH₂Ph), 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', O-Ph), 128.1, 128.6 (Bn, C-5a), 135.4 ('ipso', CH₂Ph), 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).

C₂₁H₂₄BrN₄O₁₁P, PM=619.31.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (483 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (211 mg, rendimiento del 57%).

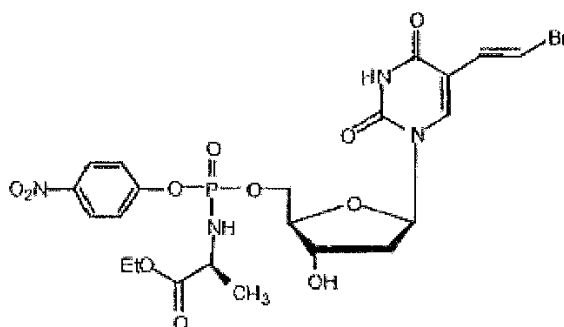
³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.95.

¹H-RMN (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, ³J=14 Hz, H-5b), 6.80-6.70 (1H, 2d, ³J=14 Hz, H-5a), 6.30-6.2 (1H, 2t, ³J=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, CH₃O), 2.35-2.15 (2H, m, 2 H-2'), 1.35 (3H, 2d, ³J=7 Hz, CH₃ala).

¹³C-RMN (DMSO; 75 MHz): δ 20.9 (CH₃ala), 41.6, 41.5 (C-2'), 52.0, 51.9 (CH[CH₃]), 53.4 (CH₃O), 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 (COOCH₃).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(etoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF9).

C₂₂H₂₆BrN₄O₁₁P, PM=633.34.



Este fue sintetizado según Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (504 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (232 mg, rendimiento: 61%).

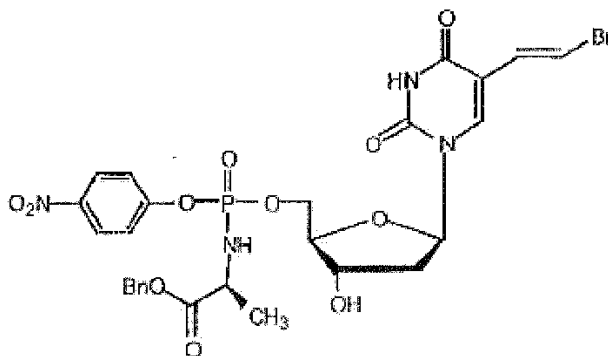
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.28.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.25 (1H, bs, H-3), 8.25-8.2 (2H, 2d, $^3J=9\text{ Hz}$ *OPh*), 7.7 (1H, 2xs, H-6), 7.5-7.45 (2H, 2d, $^3J=9\text{ Hz}$ *OPh*), 7.4-7.35 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$ H-5b), 6.7-6.65 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$ H-5a), 6.3-6.2 (1H, 2t, $^3J=6\text{ Hz}$ H-1'), 4.8-4.1 (7H, m, H-5', H-4' H-3', CHala, NH, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.45-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.20-2.10 (1H, m, uno de H-2'), 1.40 (3H, d, $^3J=8\text{ Hz}$ CH_3ala), 1.3 (3H, 2t, $^3J=7\text{ Hz}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) 21.1 (CH_3ala), 40.6 (C-2'), 50.8, 50.7 (CHala), 62.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 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 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato (CPF8).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$, PM=695.41.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(benciloxi-L-alaninil)-fosforocloridato (597 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, aglomerándose con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (228 mg, rendimiento del 55%).

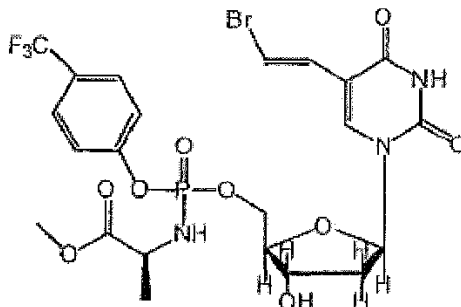
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.74, 4.44.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, $^3J=14\text{ Hz}$ H-5b), 7.37-7.00 (7H, m, *OPh*+ CH_2Ph), 6.75-6.65 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$ H-5a), 6.25-6.15 (1H, 2t, $^3J=6\text{ Hz}$ 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, $^3J=7\text{ Hz}$ CH_3ala).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 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).

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.



Este se sintetizó de acuerdo con el procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(metoxi-L-alaninil) -fosforocloridato (518.8 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239 μ L) en THF (5 mL) durante 4 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, aglomerándose con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (211.1 mg, rendimiento del 34,7%).

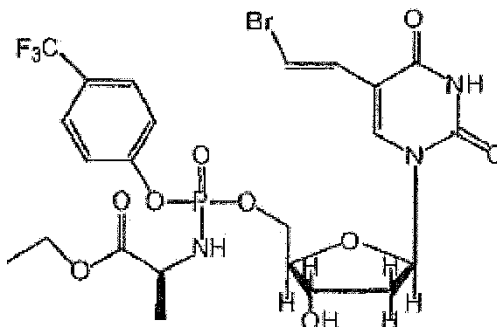
^{31}P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 5.23, 5.07.

1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ 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).

^{13}C -RMN (MeOD, 75 MHz): δ 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).

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

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(etoxi-L-alaninil) -fosforocloridato (539.5 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239 μ L) en THF (5 mL) durante 20 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (172.6 mg, rendimiento del 43.8%).

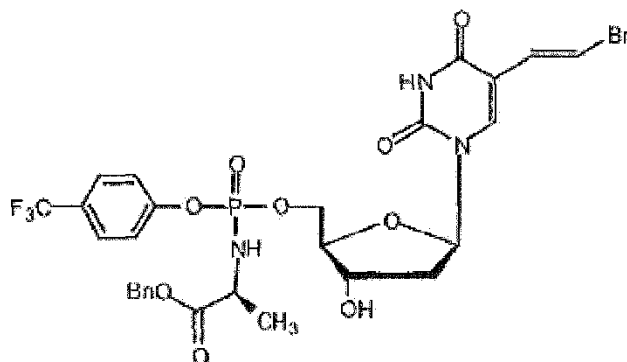
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.65, 4.35.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.05 (1H, s, H-3), 7.69-7.64 (3H, m, H-6+*OPh*), 7.46-7.39 (3H, m, *OPh*+ H-5b), 6.70-6.68 (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*₂CH₃+OH-3'), 4.12-3.98 (1H, m, *CHCH*₃), 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*₃), 1.28, 1.27 (3H, 2t, $^3J=7.0$ Hz, *OCH*₂CH₃)

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14.5 (*CH*₃CH₂O), 21.2, 21.3 (*CHCH*₃), 40.7 (C-2'), 50.8, 50.9 (*CHCH*₃), 62.4 (*CH*₃CH₂O), 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*₃, $J=271$ 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*₂CH₃).

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

$C_{28}H_{28}BrF_3N_3O_9P$, PM=718.41.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-trifluorofenil-(benciloxi-L-alaninil)-fosforocloridato (632 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (6 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, aglomerándose con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (308 mg, rendimiento del 71%).

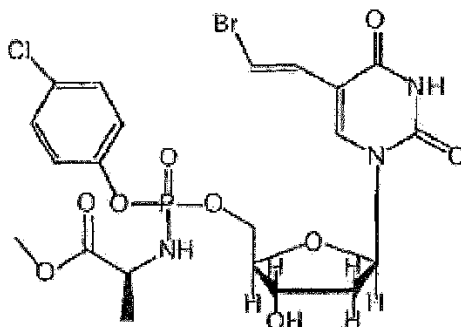
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 5.31, 4.87.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.05 (1H, bs, H-3), 7.7, 7.25 (11H, m, H-5b, H-6 $O\text{Ph}+CH_2Ph$), 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_2Ph), 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_3ala).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 21.2, 21.1 (CH_3ala), 40.7 (C-2'), 50.9, 50.8 ($CHala$), 67.1, 67.0 (C-5'), 68.0 (CH_2Ph), 71.2, 10.9 (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', $O\text{Ph}$), 125.1 (d, $J=270$ Hz, CF_3), 127.6 ('m', $O\text{Ph}$), 129.1, 128.7, 128.6 (Bn, C-5a), 130.1 ('p',q, $J=32$ Hz, $O\text{Ph}$) 135.4 ('ipso', CH_2Ph) 138.2 (C-6), 150.2, 150.1 (C-4), 153.6 ('ipso' $O\text{Ph}$), 162.7 (C-2), 173.9, 173.6 ($COOBn$).

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

$C_{21}H_{24}BrClN_3O_9P$, PM=608.76.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), 4-clorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (374.5 mg, 1.2 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239 μ L) en THF (8 mL) durante 5 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (139.0 mg, rendimiento del 38.0%).

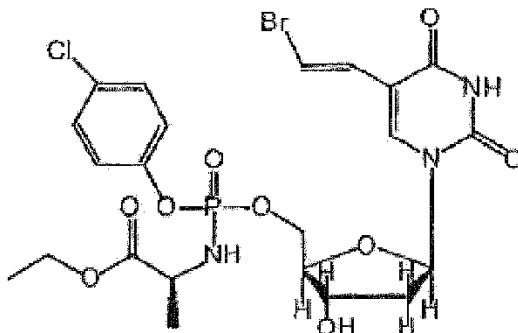
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.81, 4.54.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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, $O\text{Ph}$), 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, $CHCH_3$), 3.75 (3H, s, 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, $CHCH_3$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 21.2 ($CHCH_3$), 40.7, 40.8 (C-2'), 50.6, 50.8 ($CHCH_3$), 53.2, 53.3 (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', $O\text{Ph}$), 128.9 (C-5a), 130.3 ('m', $O\text{Ph}$), 131.1 ('p', $O\text{Ph}$), 138.2 (C-6), 149.1, 149.2 ('ipso', $O\text{Ph}$), 149.8 (C-4), 162.1, 162.2 (C-2), 174.5, 174.6 ($COOCH_3$).

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

C₂₂H₂₆BrN₃O₉P, PM=622.79.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (300 mg, 0.90 mmol), 4-clorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (557.7 mg, 1.71 mmol), NMI (221.7 mg, 2.7 mmol, 215 μ L) en THF (10 mL) durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con dicloroetano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (168.4 mg, rendimiento del 30.0%).

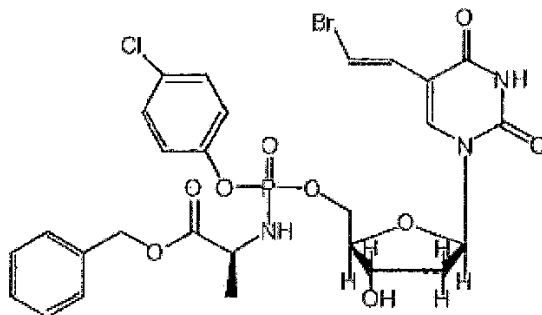
³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.88, 4.65.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 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, *O*Ph), 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'+OCH₂CH₃+CHCH₃+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, CHCH₃), 1.33-1.28 (3H, 2t, ³J=7.2 Hz, OCH₂CH₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃CH₂O), 21.2, 21.3 (CHCH₃), 40.7 (C-2'), 50.7, 50.8 (CHCH₃), 62.4(CH₃CH₂O), 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', *O*Ph), 128.9 (C-5a), 130.3 ('m', *O*Ph), 131.1 ('p', *O*Ph), 138.2 (C-6), 149.2 ('ipso', *O*Ph), 150.0 (C-4), 162.2 (C-2), 174.1, 174.2 (COOCH₂CH₃).

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

C₂₂H₂₆BrN₃O₉P, PM=622.79.



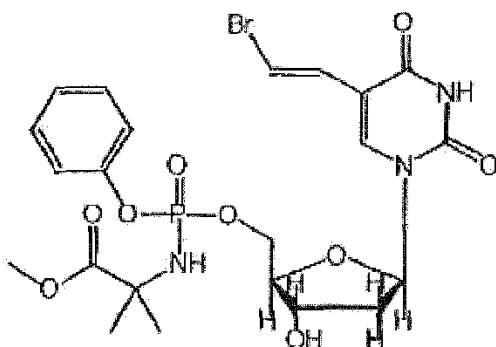
Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (300 mg, 0.90 mmol), 4-clorofenil-(berizoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (698.7 mg, 1.80 mmol), NMI (369.5 mg, 4.5 mmol, 358.7 μ L) en THF (10 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (310.0 mg, rendimiento del 50.3%).

³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.81, 4.53.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 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, *O*Ph), 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, CH₂Ph), 4.60-4.23 (4H, m, H-3'+H-5'+NH), 4.20-3.97 (2H, m, H-4'+CHCH₃), 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, CHCH₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.2 (CHCH₃), 40.7 (C-2'), 50.8, 50.9 (CHCH₃), 66.6 (C-5'), 67.9 (CH₂Ph), 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', *O*Ph), 128.7, 129.0, 129.1, 130.3 ('m', *O*Ph+C-5a), 131.1 ('ipso', CH₂Ph), 135.4 ('p', *O*Ph), 138.2 (C-6), 149.1 ('ipso', *O*Ph), 150.0 (C-4), 162.1 (C-2), 173.9, 174.0 (COOCH₂Ph).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi-a,a-dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 26). C₂₂H₂₇BrN₃O₉P, PM 588.34



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-floroclorhidrato (437.5 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 239.1 μ L) en THF (5 mL) durante 4 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (117 mg, rendimiento del 33.1%).

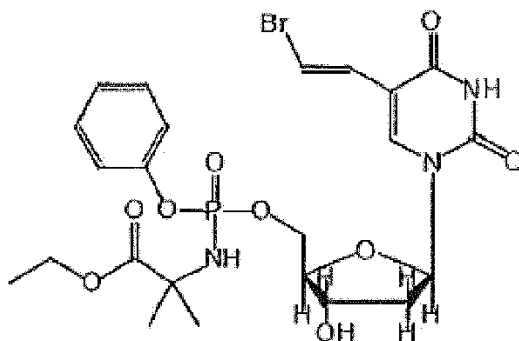
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.36, 3.14

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.91 (1H, bs, H-3), 7.73, 7.65 (1H, 2s, H-6), 7.50-7.43 (1H, d, $^3J=13.6$ Hz, H-5b), 7.41-7.02 (5H, m, *OPh*), 6.81-6.71 (1H, d, $^3J=13.6$ 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, CH_3O), 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}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 27.5, 27.4, 27.2 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 40.7, 40.6 (C-2'), 53.5 (CH_3O), 57.6 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 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 (COOCH_3).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(etoxi-a,a-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, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), fenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)fosforocloridato (458.0 mg, 1.5 mmol), NMI (246.3 mg, 3.0 mmol, 219.1 μ L) en THF (5 mL) durante 5 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con cloroformo/metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (106 mg, rendimiento del 29.3%).

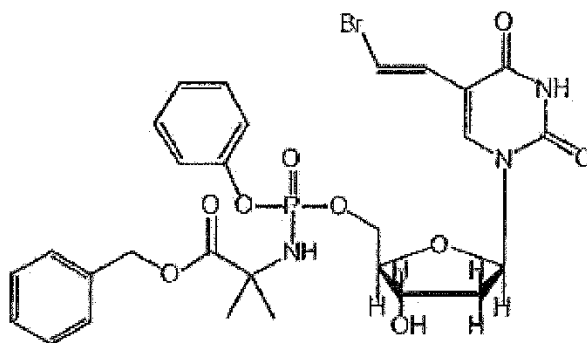
^{31}P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 3.91, 3.85

^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ 7.84, 7.81 (1H, 2s, H-6), 7.44-7.20 (6H, m, *OPh*+H-5b), 6.88-6.81 (1H, d, $^3J=13.6$ Hz, H-5a), 6.34-6.28 (1H, m, H1'), 4.50-4.34 (3H, m, H-5'+H-3'), 4.23-4.15 (3H, m, H-4'+ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.38-2.28 (1H, m, uno de H-2'), 2.22-2.09 (1H, m, uno de H-2'), 1.51 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.29 (3H, t, $^3J=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)

^{13}C -RMN (MeOD, 75 MHz): δ 14.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) 27.9, 28.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 41.5 (C-2'), 58.51 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 63.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 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 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(benzoxi-a,a-dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 14).

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$, PM=664.44.



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

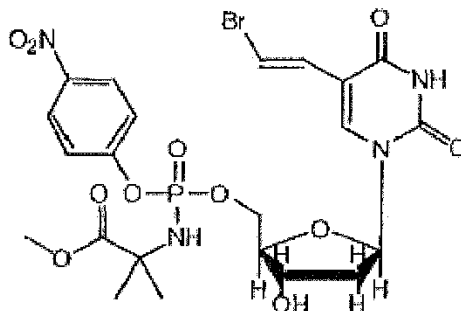
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.30, 3.12.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 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_2Ph), 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, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 27.3, 27.4, 28.5 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 40.6, 40.7 (C-2'), 57.6, 57.6 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 66.2, 66.5 (C-5'), 68.1 (CH_2Ph), 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_2Ph), 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_2Ph).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[4-nitrofenil-(metoxi- α,α -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 45).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{P}$, PM=633.34.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-nitrofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato (378.8 mg, 1.13 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4 μ L) en THF (5 mL) durante 3 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (145.7 mg, rendimiento del 50.9%).

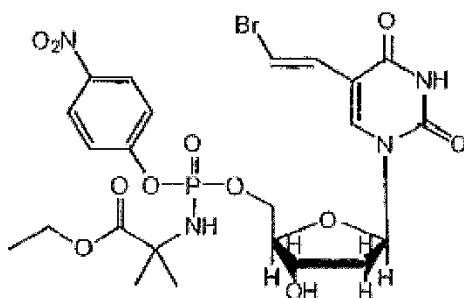
^{31}P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 3.61, 3.56.

^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ 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, CH_3O), 2.41-2.17 (2H, m, H-2'), 1.51 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28.0, 28.1, 28.2, 28.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 41.4, 41.5 (C-2'), 53.6 (CH_3O), 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 (COOCH_3).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[4-nitrofenil-(etoxi- α,α -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 46).

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-nitrofenil-(etil)-2-amino-2-metilpropanoato-fosforocloridato (442.1 mg, 1.26 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4 μ L) en THF (5 mL) durante 4 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (152.9 mg, rendimiento del 52.5%).

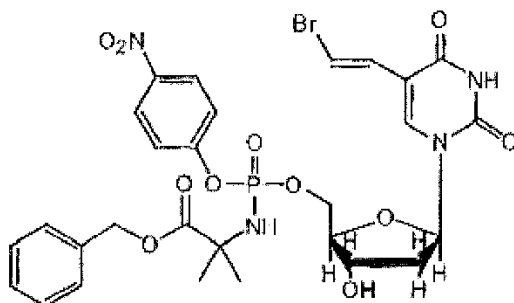
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.00, 2.96.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, OCH_2CH_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, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 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 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[4-nitrofenil-(benzoxi- α,α -dimetilglicinil)]-fosfato (CPF 47).

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (100 mg, 0.30 mmol), 4-nitrofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato (309.6 mg, 1.07 mmol), NMI (123.7 mg, 1.5 mmol, 120.1 μ L) en THF (5 mL) durante 5 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (160.2 mg, rendimiento del 50.2%).

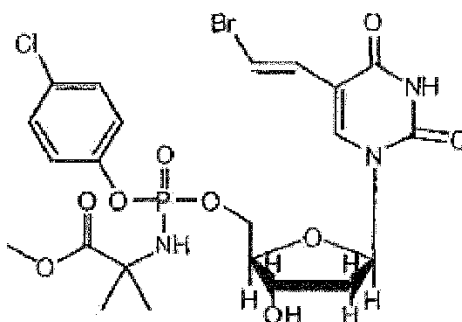
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 2.95, 2.89.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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_2Ph , H-5b), 6.75-6.12 (1H, 2d, $^3J=13.5$ Hz, H-5a), 6.36-6.29 (1H, m, H-1'), 5.24 (2H, s, CH_2Ph), 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, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 27.4 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 40.6 (C-2'), 57.8 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 67.0 (C-5'), 68.2 (CH_2Ph), 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_2Ph +*OPh*+C-5a), 135.5 ('ipso', CH_2Ph), (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_2Ph).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[4-nitrofenil-(metoxi- α,α -dimetilglicinil)]-fosfato

(CPF 42). $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$, PM=622.79.



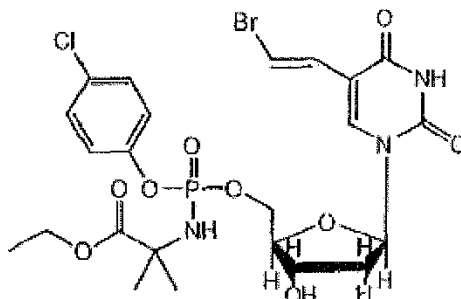
Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-clorofenil-(metil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato (440.2 mg, 1.35 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4 μ L) en THF (5 mL) durante 6 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (146.7 mg, rendimiento del 56.5%).

^3P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 3.98 (s).

^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ , 7.71-7.69 (1H, 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_3O), 2.29-2.19 (1H, m, uno de H-2'), 2.15-2.05 (1H, m, uno de H-2'), 1.38 (6H, s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28.0, 28.2, 28.3, 28.4 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 41.5, 41.6 (C-2'), 53.5, 53.6 (CH_3O), 58.6 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 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'-desoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(etoxi- α,α -dimetilglicinil)]- fosfato (CPF 43). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$, PM=636.91.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-clorofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato (413.3 mg, 1.22 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.3 μ L) en THF (5 mL) durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (74 mg, rendimiento del 25.8%).

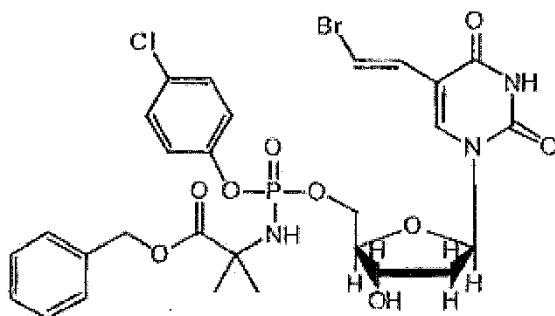
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.47, 3.33.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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'+H-5'+ OH-3'-NH), 4.22-4.17 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_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, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 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'-desoxiuridina-5'-[4-clorofenil-(benzoxi- α,α -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, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-clorofenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato (505.0 mg, 1.25 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.3 μ L) en THF (5 mL) durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (134.8 mg, rendimiento del 42.9%).

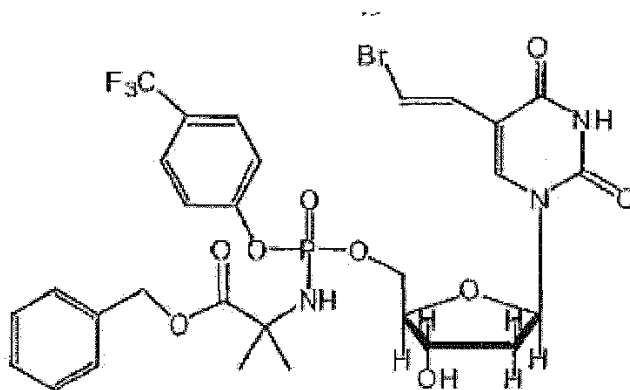
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.44, 3.26.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.96-9.3 (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, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.74-6.69 (1H, 2d, $^3J=13.5$ Hz, H-5a), 6.31-6.25 (1H, m, H-1'), 5.19 (2H, CH_2Ph), 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}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 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 (CH_2Ph), 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', $\text{CH}_2\text{Ph}+\text{OPh}+\text{C-5a}$), 131.0 ('ipso', CH_2Ph), 135.6 ('p', OPh), 138.1 (C-6), 149.3 ('ipso', OPh), 149.8 (C-4), 162.1 (C-2), 175.6 (COOCH_2Ph).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-(trifluorometil)-fenil-(benzoxi- α,α -dimetilglicinilo)]-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, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), 4-(trifluorometil)-fenil-(bencil-2-amino-2-metilpropanoato)-posforocloridato (529.45 mg, 1.22 mmol), NMI (184.7 mg, 2.25 mmol, 179.4 μ L) en THF (5 mL) durante 4 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (142.1 mg, rendimiento del 43.1%).

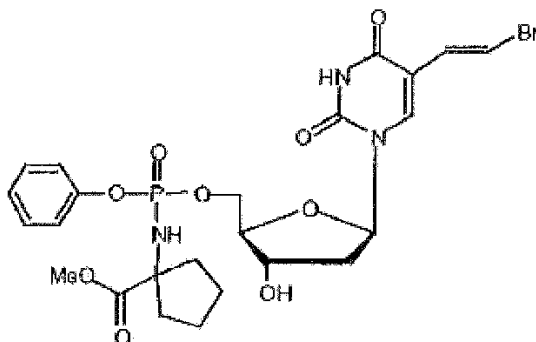
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.16, 3.01.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}+\text{H-5b}$), 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_2Ph), 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, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 27.0, 27.4, 27.5 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 40.6 (C-2'), 57.7, 57.8 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 66.8, 66.5 (C-5'), 68.2 (CH_2Ph), 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', $-\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}+\text{C-5a}$), 124.2 (CF_3 , $J=267$ Hz), 135.6 ('ipso', CH_2Ph), 138.2 (C-6), 149.9 (C-4), 153.3 ('ipso', OPh), 162.1 (C-2), 175.4 (COOCH_2Ph).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 16).

$C_{24}H_{29}BrN_3O_9P$, PM=614.38.



- 5 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (250 mg, 0.75 mmol), fenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (589 mg, 1.87 mmol), NMI (6.2 mmol, 415 μ L) en THF (7 mL) durante 3 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (234 mg, rendimiento del 51%).

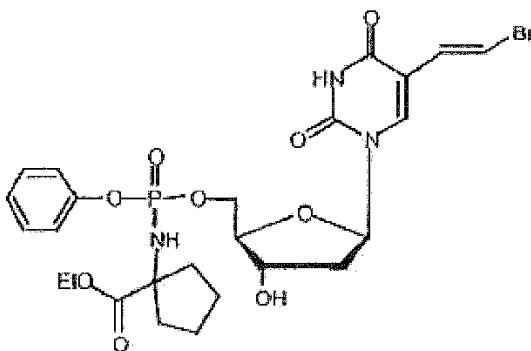
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 3.87, 3.82.

- 10 1H -RMN ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 10.35-10.2 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.44-7.39 (1M, 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, CH_3O), 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).

- 15 ^{13}C -RMN (DMSO; 75 MHz): δ 24.4, 24.3, 24.2 (2 CH_2 ciclopent), 39.2, 38.6, 38.5 (2 CH_2 ciclopent), 40.0 (C-2'), 53.2 (CH_3O), 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'-desoxiuridina-5'-[fenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 17).

$C_{25}H_{31}BrN_3O_9P$, PM=628.41.



- 20 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (250 mg, 0.75 mmol), fenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (642 mg, 1.87 mmol), NMI (6.2 mmol, 415 μ L) en THF (7 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (258 mg, rendimiento del 55%).

- 25 ^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.23, 4.1.

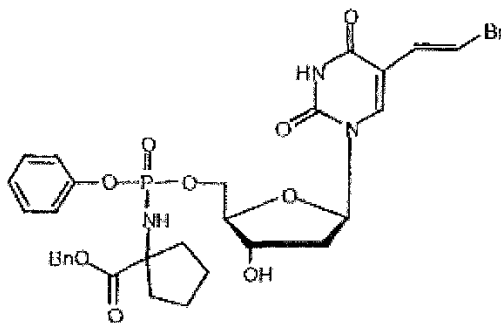
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.3-10.1 (1H, bs, H-3), 7.8-7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.51 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5b), 7.45-7.10 (5H, m, *OPh*), 6.8 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5a), 6.22 (1H, 2t, $^3J=4$ Hz, H1'), 4.55-4.05 (7H, m, H-5', H-3', H-4', NH, CH_3CH_2O), 2.50-2.40 (1H, m, uno de H-2'), 2.35-1.95 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.25 (3H, 2t, $^3J=7$ Hz, CH_3CH_2O).

- 30 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2O), 24.5, 24.4 (2 CH_2 ciclopent), 39.2, 38.9, 38.8, 38.4 (2 CH_2 ciclopent), 40.6 (C-2'), 62.2, 62.1 (CH_3CH_2O), 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 (*COOCH₂CH₃*).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[fenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 18).

5 $C_{30}H_{33}BrN_3O_9P$, PM=690.48.



10 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, utilizando BVdU (200 mg, 0.6 mmol), fenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (589 mg, 1.5 mmol). NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 10 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, durante el proceso con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para obtener el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (127 mg, rendimiento del 31%).

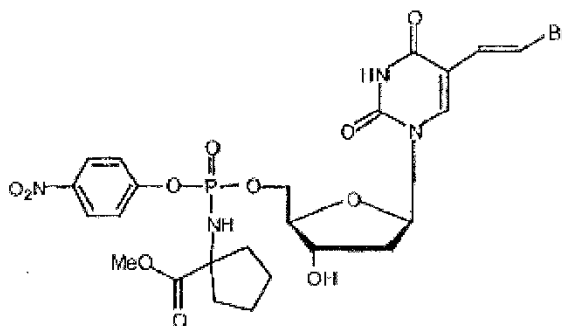
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4,11, 4.01.

15 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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*+*CH₂Ph*), 6.85 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5a), 6.20 (1H, m, H-1'), 5.15 (1H, s, *CH₂Ph*), 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).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 24.4, 24.3, 24.2 (2 CH_2 ciclopent), 39.9, 39.7, 38.6, 38.5 (2 CH_2 ciclopent), 40.5 (C-2'), 66.2 (*C α* ciclopentano), 66.5 (C-5'), 67.8 (*CH₂Ph*), 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', *CH₂Ph*) 138.4, 138.2 (C-6), 149.8 (C-4), 150.9, 150.8 ('ipso', *OPh*), 162.2 (C-2), 175.7, 175.5 (*COOBn*).

20 Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 19).

$C_{24}H_{28}BrN_4O_{11}P$, PM=659.38.



25 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (543 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (239 mg, rendimiento del 60%).

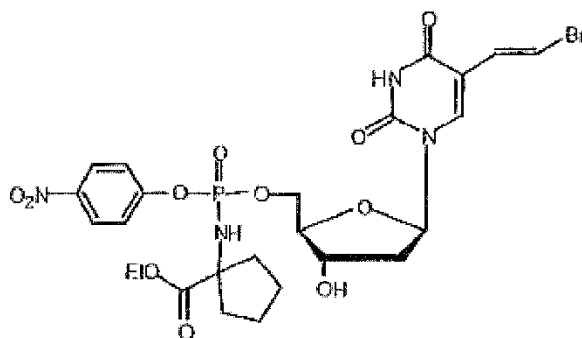
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 3.73.

30 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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, 2d, $^3J=6$ Hz, H-1'), 4.65-4.4 (3H, m, H-5', H-3'), 4.25-4.20 (1H, m, H-4'), 3.79 (3H, s, *CH₃O*), 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).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4, 24.3, 24.2 (2CH_2 ciclopent), 39.2, 39.1 (2CH_2 ciclopent), 40.5 (C-2'), 53.4, 53.3 (CH_3O), 66.8 (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 (COOCH_3).

- 5 Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-S-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 20).

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



- 10 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (563 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) durante 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (240 mg, rendimiento: 59%).

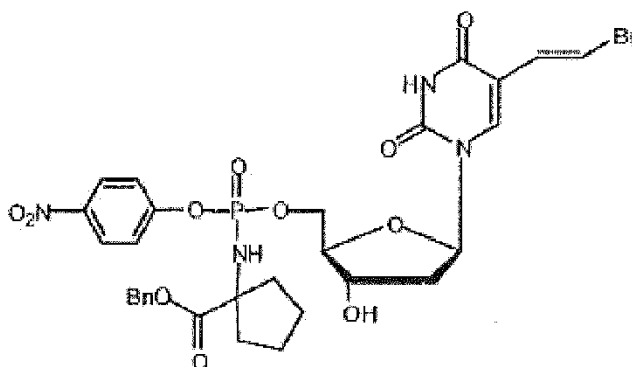
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.83, 3.79,

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.25-8.2 (2H, 2d, $^3J=9\text{Hz}$ OPh), 7.66 (1H, s, H-6), 7.4 (2H, 2d, $^3J=9\text{Hz}$ OPh), 7.3 (1H, 2d, $^3J=14\text{Hz}$, H-5b), 6.85 (1H, 2d, $^3J=14\text{Hz}$, H-5a), 6.3-6.2 (1H, m, H-1'), 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 ciclopentano), 1.95-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.2 (3H, 2t, $^3J=8\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

- 20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 24.5, 24.4 (2CH_2 ciclopent), 39.1, 39.0, 38.8 (2CH_2 ciclopent), 40.7 (C-2'), 62.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 66.5 (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'-desoxiuridina-5'-[para-nitrofenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 21).

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



- 25 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-nitrofenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (656 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) durante 3 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro como un sólido espumoso blanco (269 mg, rendimiento del 61%).

- 30 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.72.

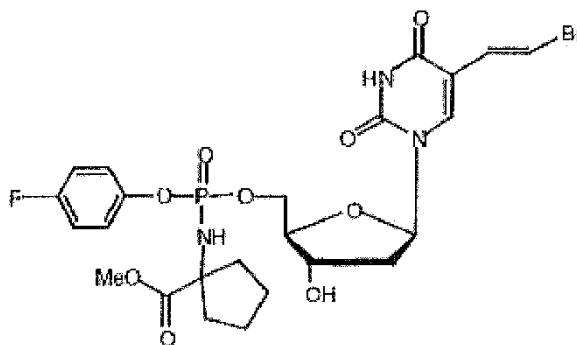
^1H -MMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.3 (1H, bs, H-3), 8.22-8.12 (2H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$ OPh), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.30 (8H, m, H-5b+ OPh + CH_2Ph), 6.72-6.65 (1H, 2d, $^3J=14\text{Hz}$, H-5a), 6.28 (1H, 2t, $^3J=6\text{Hz}$, H-1'), 5.15 (1H, d, CH_2Ph),

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).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 24.4, 24.3, 24.2 (2CH₂ ciclopent), 39.1, 38.9, 38.7 (2CH₂ ciclopent), 40.5 (C-2), 66.9 (Cq ciclopentano), 67.1 (C-5'), 68.0 (CH₂Ph), 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', CH₂Ph), 138.5 (C-6), 144.9 ('ipso', OPh), 149.9 (C-4), 155.8 ('p' OPh), 162.3 (C-2), 175.6 (COOBn).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-S-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(metoxi-α,α-cicloleucinil)]-fosfato (CPF 22).

C₂₄H₂₈BrFN₃O₉P, PM=632.37.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(metoxi-α,α-cicloleucinil)-fosforocloridato (503 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (251 mg, rendimiento del 66%).

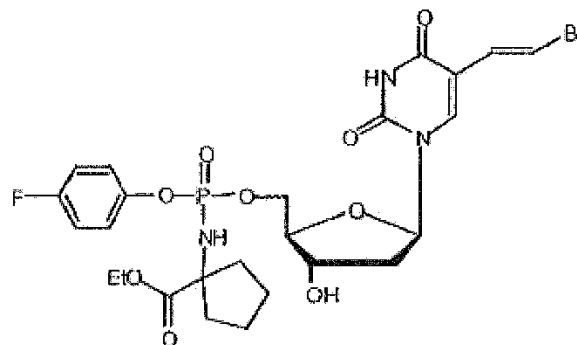
³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.22.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 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, H1'), 4.55-4.05 (5H, m, H-5'+H-3', NH, H-4'), 3.72 (3H, 2s, CH₃O), 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),

¹³C-RMN (DMSO; 75 MHz): δ 24.4, 24.3, 24.2 (2CH₂ ciclopent), 39.3, 39.2, 38.9, 38.5 (2CH₂ ciclopent), 40.6 (C-2'), 53.3, 53.2 (CH₃O), 66.5 (Cq 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 (COOCH₃).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-S-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(etoxi-α,α-cicloleucinil)]-fosfato (CPF 23).

C₂₅H₃₀BrFN₃O₉P, PM=646.4.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(etoxi-α,α-cicloleucinil)-fosforocloridato (524 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (274 mg, rendimiento del 71%).

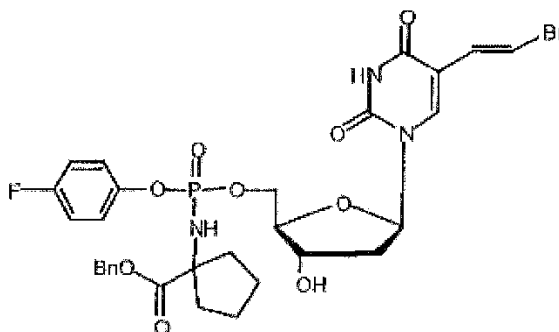
³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 5.30.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, H-1'), 4.55, 4.3 (3H, m, H-5', H-3'), 4.24.1 (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, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$),

5 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 24.6, 24.4, 24.3 (2 CH_2 ciclopent), 39.3, 39.2, 38.9, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 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 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

10 Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-S-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-fluorofenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 24).

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$, PM=708,47.



15 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (200 mg, 0.60 mmol), para-fluorofenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (616 mg, 1.5 mmol), NMI (4.98 mmol, 332 μL) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, durante CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (283 mg, rendimiento del 67%).

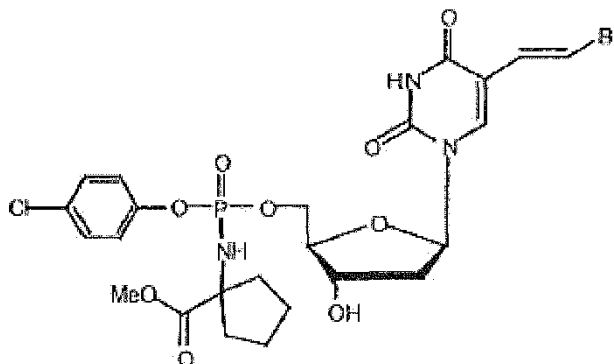
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.27.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, CH_2Ph), 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, CH_2Ph), 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, uno de H-2'), 2.25-1.9 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

25 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 24.5, 24.3, 24.2 (2 CH_2 ciclopent), 39.7, 39.6, 39.3, 39.2 (2 CH_2 ciclopent), 40.5, 40.0 (C-2'), 66.6 (*Cq* ciclopentano), 67.2, 66.7 (C-5'), 67.9 (CH_2Ph), 70.8, 70.7 (C-3'), 85.3, 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', CH_2Ph) 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 (COOBn),

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 32).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrClN}_3\text{O}_9\text{P}$, PM=648,82.



30 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-clorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (475 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300 μL) en THF (5 mL) durante 2

horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (187 mg, rendimiento del 64%).

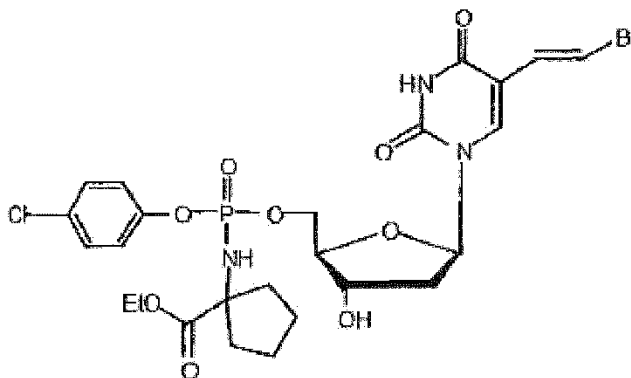
³¹P-RMN (MeOD, 121 MHz): δ 4.64.

5 ¹H-RMN (MeOD; 300 MHz): δ 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, H1'), 4.35 (1H, m, H-3'), 4.30 (2H, m, H-5') 4.1 (2H, m, H-4'), 3.72 (3H, 2s, CH₃O), 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).

10 ¹³C-RMN (MeOD; 75 MHz): δ 25.7, 25.6 (2CH₂ ciclopent), 41.7, 41.6, 41.4, 41.3 (2CH₂ ciclopent), 42.7 (C-2'), 54.1, 53.9 (CH₃O), 67.8 (Cq ciclopentano), 69.1, 69.0 (C-5'), 73.8 (C-3'), 88.4, 8.3, 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 (COOCH₃).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(etoxi-α,α-cicloleucinil)]-fosfato (CPF 33).

C₂₅H₃₀BrClN₃O₉P, PM=662.85.



15 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-clorofenil-(etoxi-α,α-cicloleucinil)-fosforocloridato (495 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300 μL) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (240 mg, rendimiento del 66%).

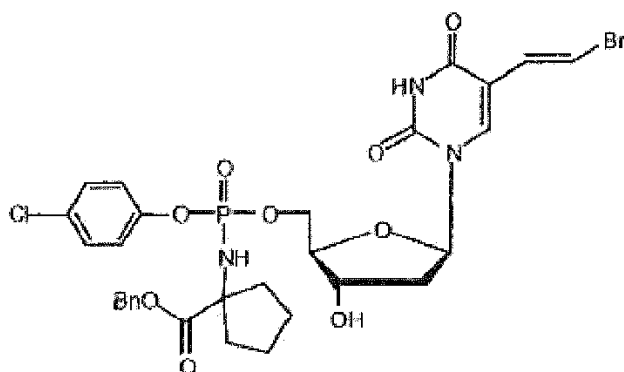
20 ³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 4.15.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 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, H1'), 4.3 5 (3H, m, H-3', H-5'), 4.2-4.0 (4H, m, H-4', NH, CH₃CH₂O), 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, CH₃CH₂O).

25 ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.5 (CH₃CH₂O), 24.5, 24.4 (2CH₂ ciclopent), 39.3, 39.2, 38.8, 38.6 (2CH₂ ciclopent), 40.5 (C-2'), 62.3 (CH₃CH₂O), 66.1 (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 (COOCH₂CH₃).

30 Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(benzoxi-α,α-cicloleucinil)]-fosfato (CPF 34).

C₃₀H₃₂BrClN₃O₉P, PM=724.92.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-clorofenil-(benciloxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (578 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (222 mg, rendimiento del 68%).

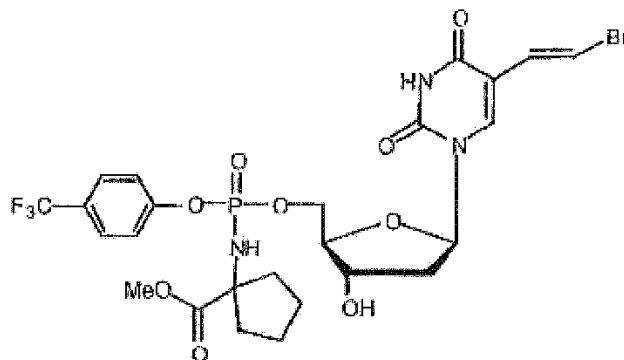
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.11, 4.05.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.29 (10H, m, H-5b, 2H $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.20-7.15 (2H, m, OPh), 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_2Ph), 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 ciclopentano), 1.8-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 24.5, 24.4, 24.3, 24.2 (2 CH_2 ciclopent), 39.3, 38.8, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 40.5 (C-2'), 66.7 (C α ciclopentano), 67.9 (CH_2Ph), 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_2Ph), 136.3 ('p' OPh), 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'-desoxiuridina-5'-[para-trifluorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 28).

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-trifluorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (521 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (199 mg, rendimiento del 65%).

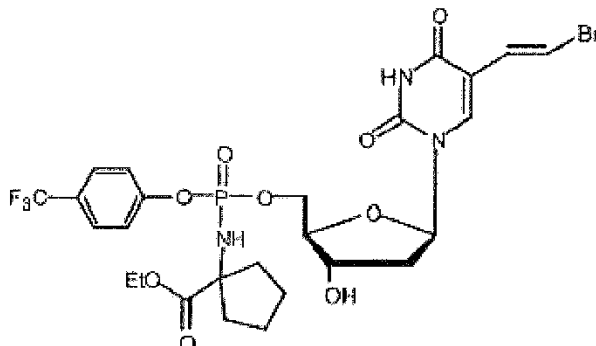
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 3.80.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 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, $^3J=14$ 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, CH_3O), 2.6-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2.3-1.9 (5H, m, uno de H-2'+4H ciclopentano), 1.85-1.6 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 24.4, 24.3, 24.2 (2 CH_2 ciclopent), 39.2, 39.1, 38.8, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 40.5 (C-2'), 53.9 (CH_3O), 66.3 (C α ciclopentano), 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, 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_3).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-trifluorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 29).

$C_{26}H_{30}BrF_3N_3O_9P$, PM=696.40.



- 5 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, utilizando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-trifluorofenil- (etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (540 mg, 1.35 mmol), NMI (4.50 mmol, 300 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (185 mg, rendimiento del 59%).

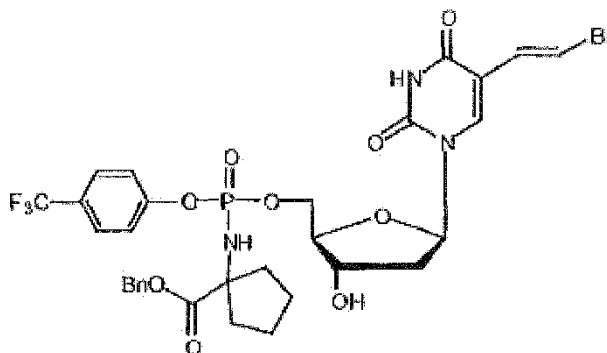
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.30.

- 10 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 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, H-1'), 4.55-4.3 (3H, m, H-5', H-3'), 4.2-4.1 (3H, m, H-4', CH_3CH_2O), 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, CH_3CH_2O).

- 15 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2O), 24.5, 24.4 (2 CH_2 ciclopent), 39.3, 39.2, 38.9, 38.5 (2 CH_2 ciclopent), 40.6 (C-2'), 62.2 (CH_3CH_2O), 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, $J=270$ Hz, CF_3), 129.0 (C-5a), 131.1 ('p', q, $J=32$ Hz, *OPh*), 138.5 (C-6), 146.8, 146.7 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 162.3 (C-2), 175.9, 175.8 ($COOCH_2CH_3$).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-trifluorofenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)]-fosfato (CPF 30).

- 20 $C_{31}H_{32}BrF_3N_3O_9P$, PM=758.47.



- 25 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-trifluorofenil-(bencilo- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato (623 mg, 1.35 mmol), NMI (4.5 mmol, 300 μ L) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (218 mg, rendimiento del 64%).

^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 4.30.

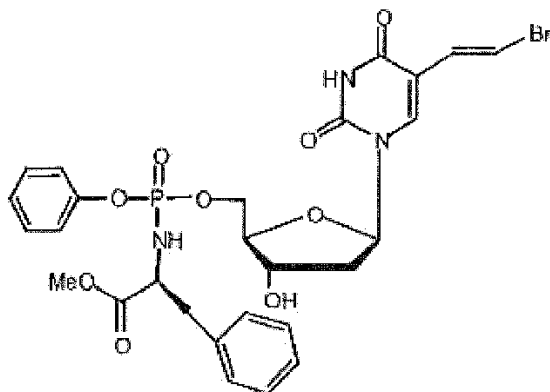
- 30 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.35 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.55 (2H, m, 2H *OPh*), 7.45-7.25 (8H, m, 2H *OPh*+ CH_2Ph +H-5b), 6.7 (1H, 2d, $^3J=14$ Hz, H-5a), 6.30 (1H, 2t, $^3J=6$ Hz, H-1'), 5.15 (1H, 2s, CH_2Ph), 4.55-4.35 (3H, m, H-3'+ H-5'), 4.25 (1H, H-4'), 4.10 (1H, NH), 2.55-2.35 (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}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 25.5, 24.4, 24.3, 24.2 (2 CH_2 ciclopent), 39.2, 39.1, 38.7, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 40.5, 40.0 (C-2'), 66.4 (*Cq* ciclopentano), 66.8 (C-5'), 68.0 (CH_2Ph), 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, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 128.5, 127.7, 127.5 (Bn, C-5a), 129.2 ('*p*', q, $J=32\text{Hz}$, *OPh*), 135.4 ('*ipso*', CH_2Ph), 138.5 (C-6), 149.9 (C-4), 153.5 ('*ipso*' *OPh*), 162.2 (C-2), 175.6, 175.5 (COOBn).

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

5 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_9\text{P}$, PM=650.41.



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

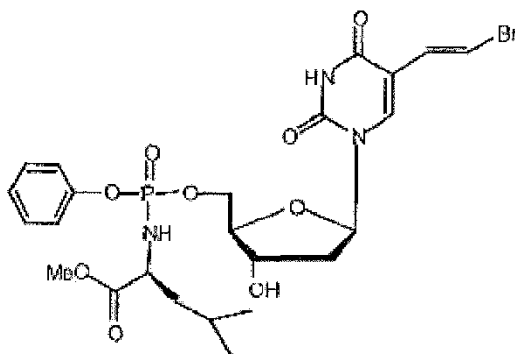
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.79, 4.71.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.95 (1H, bs, H-3), 7.60-7.55 (1H, 2xs, H-6), 7.48-7.4 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$, H-5b), 7.3-7.1 (10H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$), 6.75-6.65 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$, 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, CH_3O), 3.01 (2H, m, CH_2Ph), 2.35-2.20 (1H, m, uno de H-2'), 2.07-1.95 (1H, m, uno de H-2').

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 36.3 ($\text{CH}_2\text{fenilalanina}$), 41.9, 41.8 (C-2'), 53.0 (CH_3O), 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', *OPh*), 127.8 ('*p*', *OPh*), 130.1, 129.9, 129.8, 129.1 (CH_2Ph , C-5a, '*m*' *OPh*), 138.0, 137.9 (C-6), 149.8 (C-4), 150.7, 150.6 ('*ipso*', *OPh*), 162.1, 162.0 (C-2), 173.5 (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, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil-(metoxi-L-leucinil)-fosforocloridato (432 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190 μL) en THF (5 mL) por 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Metanol}$ 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (167 mg, rendimiento del 60%).

^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 5.14, 4.60.

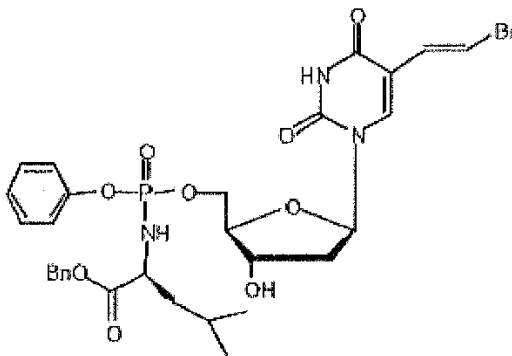
^1H -MMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.1 (1H, bs, H-3), 7.75 (1H, 2xs, H-6), 7.45 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$, H-5b), 7.4-7.2 (5H, m, *OPh*), 6.85 (1H, 2d, $^3J=14\text{ Hz}$, H-5a), 6.27-6.18 (1H, 2t, $^3J=6\text{ Hz}$, H1'), 4.5-4.2 (4H, m, H-5', H-3', NH), 4.1 (1H, m, H-2').

4'), 3.95 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.70 (3H, 2s, CH_3O), 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, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_3)_2$), 1.0-0.9 (6H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 23.2, 23.1, 22.0, 21.9 (2C, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.9, 24.7 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 40.6 (C-2'), 43.7, 43.6 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 53.0 (CH_3O), 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', OPh), 125.8, 125.7 ('p', OPh), 128.9 (C-5a), 130.2 ('m' OPh), 138.1 (C-6), 149.9 (C-4), 150.8, 50.7 ('ipso', OPh), 162.2 (C-2), 175.1, 174.9 (COOH_3).

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), fenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforocloridato (534 mg, 1.35 mmol), NMI (4.42 mmol, 190 μL) en THF (5 mL) por 2 horas. El producto deteriorado se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (199 mg, rendimiento del 64%).

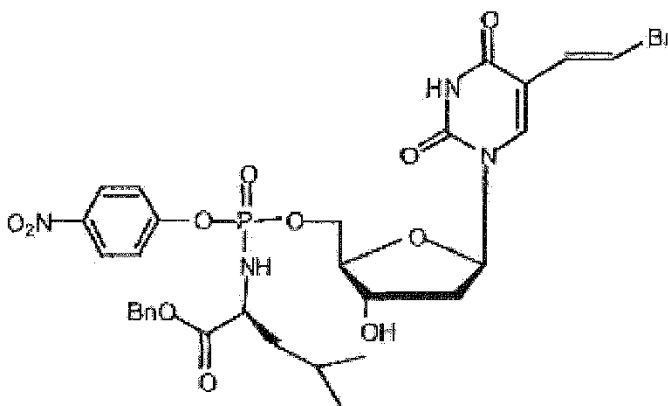
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 5.18, 4.54.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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, H-1'), 5.1 (2H, 2s, CH_2Ph), 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, 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}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 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 (CH_2Ph), 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', OPh), 125.8, 125.7 ('p', OPh), 130.2, 129.1, 128.9 (C-5a, CH_2Ph , 'm' OPh), 135.4 ('ipso', CH_2Ph), 138.1 (C-6), 149.8 (C-4), 150.2 ('ipso', OPh), 162.1 (C-2), 175.7, 174.6 (COOBn).

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

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



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-nitrofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforocloridato (595 mg, 1.35 mmol), NM1 (4.42 mmol, 190 μL) en THF (5 mL) durante 2 horas.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (176 mg, rendimiento del 53%).

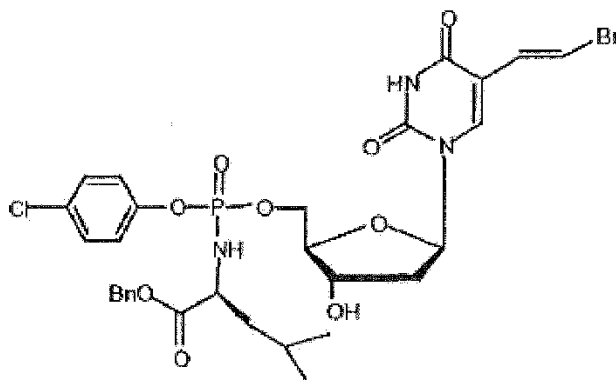
³¹P-RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 5.72, 4.35.

5 ¹H-RMN (CDCl₃; 300 MHz): δ 10.2 (1H, bs, H-3), 8.1 (2H, m, 2H *OPh*), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45-7.2 (8H, m, H-5b, CH₂Ph+ 2H *OPh*), 6.65 (1H, 2d, ³J=14 Hz, H-5a), 6.35-6.2 (1H, 2t, ³J=6 Hz, H1'), 5.15 (2H, 2s, CH₂Ph) 4,7-3.9 (6H, m, H-5', H-3', NH, H-4', CHCH₂CH(CH₃)₂), 2.55-2.4 (1H, m, uno de H-2'), 2,15-2.05 (1H, m, uno de H-2'), 1.7-1.5 (3H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 0.95-0.8 (6H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂).

10 ¹³C-RMN (CDCl₃; 75 MHz): δ 23.2, 23.1, 22.0, 21.9 (2C, CHCH₂CH(CH₃)₂), 24.9, 24.8 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 40.6 (C-2'), 43.7, 43.6 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 53.9, 53.7 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 66.9 (C-5'), 67.9 (CH₂Ph), 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', *OPh*), 129.2, 129.1, 128.8, 126.2 (C-5a, CH₂Ph, 'm' *OPh*), 135.4, 135.3 ('ipso', CH₂Ph), 138.2 (C-6), 145.2, 145.1 ('ipso', *OPh*), 149.9 (C-4), 155.5 ('p', *OPh*), 162.1 (C-2), 274.2 (COOBn).

Síntesis del ejemplo ilustrativo (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina-5'-[para-clorofenil-(benzoxi-L-leucinil)]-fosfato (CPF 39).

15 C₃₀H₃₄BrClN₃O₉P, PM-726.94.



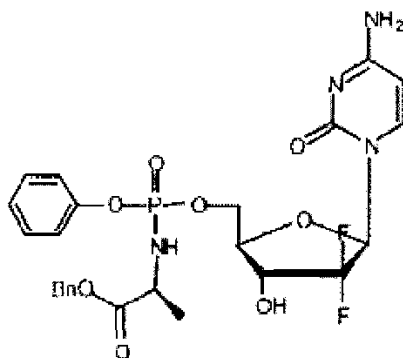
20 Este se sintetizó, según el Procedimiento estándar 5, usando BVdU (150 mg, 0.45 mmol), para-clorofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforocloridato (581 mg, 1.35 mmol), NM1 (4.42 mmol, 190 μL) en THF (5 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/Metanol 97:3 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (221 mg, rendimiento del 68%).

³¹P-RMN(CDCl₃, 121 MHz): δ 5.27, 4.76.

25 ¹H-RMN (CDCl₃; 300 MHz): δ 10.25-10.15 (1H, bs, H-3), 7.65 (1H, 2xs, H-6), 7.45 (1H, 2d, ³J=14 Hz, H-5b), 7.4-7.15 (9H, m, CH₂Ph+ *OPh*), 6.7 (1H, 2d, ³J=14 Hz, H-5a), 6.35-6.2 (1H, 2t, ³J=6 Hz, H1'), 5.15 (2H, 2s, CH₂Ph) 4.55-3.9 (6H, m, H-5', H-3', NH, H-4', CHCH₂CH(CH₃)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, CHCH₂CH(CH₃)₂), 0.94-0.82 (6H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂).

30 ¹³C-RMN (CDCl₃; 75 MHz): δ 23.1, 23.0, 22.2, 22.0 (2C, CHCH₂CH(CH₃)₂), 24.9, 24.7 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 40.7 (C-2'), 43.9, 43.8 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 53.9, 53.7 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 66.7, 66.3 (C-5'), 67.8 (CH₂Ph), 71.1, 70.7 (C-3'), 85.8, 85.7, 85.4 (C-1', C-4'), 110.5 (C-5b), 111.9 (C-5), 122.1, 122.0 ('o', *OPh*), 130.2, 129.1, 129.0 (C-5a, CH₂Ph, 'm' *OPh*), 131.1, 130.9 ('p', *OPh*), 135.5, 135.4 ('ipso', CH₂Ph), 138.2 (C-6), 149.2, 149.1 ('ipso', *OPh*), 149.2, 149.1 (C-4), 162.2 (C-2), 174.2, 174.2 (COOBn).

Síntesis de la gemcitabina-[fenil-(benzoxi-L-alaninil)]-fosfato. C₂₅H₂₇F₂N₄O₈P, PM=580.47 (CPF 31).



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), fenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (529 mg, 1.5 mmol), NMI (4.42 mmol, 300 μ l) en THF/piridina (4/2 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 95:5 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (46 mg, rendimiento del 16%).

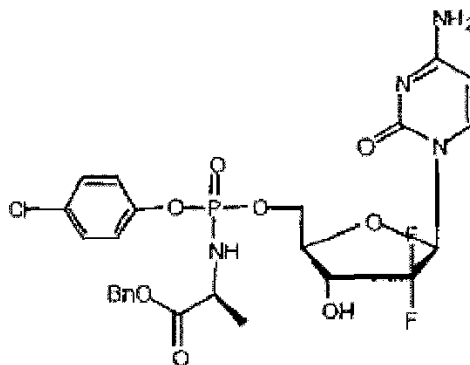
^{31}P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 5.05, 4.94.

^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ 7.6-7.5 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$ H-6), 7.4-7.2 (10H, m, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.25 (1H, m, H-1'), 5.95 (1H, 2d, $^3J=7\text{Hz}$, H-5), 5.19 (1H, 2s, CH_2Ph), 4.55-4.1 (3H, m, H-3', H-4', CHala), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.20 (3H, 2t, $^3J=6\text{ Hz}$, CH_3ala).

^{13}C -RMN (MeOD, 75 MHz): δ 20.8, 20.7 (CH_3ala), 52.2, 52.0 (CHala), 66.1 (C-5'), 68.4 (CH_2Ph), 71.9, 71.1 (C-3'), 80.6 (C-4'), 85.9 (C-1'), 97.1 (C-5), 121.8, 121.6 ('o', OPh), 123 (C-2'), 126.2 ('p', OPh), 131.8, 130.0, 129.7 ('m' OPh , Bn), 137.9 ('ipso', CH_2Ph), 142.7, 142.6 (C-6), 152.5, 152.4 ('ipso', OPh), 158.2 (C-2), 168.0 (C-4), 175.3, 174.9 (COOBn).

Síntesis de la 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).



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), para-clorofenil-benzoxi-L-alaninil)-fosforocloridato (582 mg, 1.5 mmol), NMI (4.42 mmol, 300 μ L) en THF/piridina (4/2 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 95:5 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (76 mg, rendimiento del 25%).

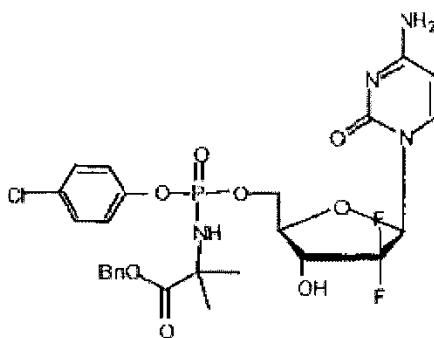
^{31}P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 5.08.

^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ 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, $^3J=7\text{Hz}$, H-5), 5.12 (1H, 2s, CH_2Ph), 4.6-4.1 (3H, m, H-3', H-4', CHala), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.45-1.35 (3H, 2t, $^3J=6\text{ Hz}$, CH_3ala).

^{13}C -RMN (McOD, 75 MHz): δ 20.9, 20.7 (CH_3ala), 52.2, 52.0 (CHala), 66.4, 66.2 (C-5'), 68.5 (CH_2Ph), 71.5 (C-3'), 80.7 (C-4'), 86.4 (C-1'), 97.2 (C-5), 123.5 ('o', OPh), 126.9 (C-2'), 131.2, 130.6, 130.3 ('m' OPh , Bn), 131.9 ('p', OPh), 137.5 ('ipso', CH_2Ph), 142.8, 142.7 (C-6), 151.4, 151.0 ('ipso', OPh), 158.2 (C-2), 166.9 (C-4), 175.1, 174.9 (COOBn).

Síntesis de la gemcitabina-[para-clorofenil-(benzoxi- α,α -dimetilglicinil)-fosfato (CPF 41).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$, PM=628.95.



Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 5, usando gemcitabina (131 mg, 0.5 mmol), paraclorofenil- (benzoxi- α,α -dimetilglicinil)-fosforocloridato (603 mg, 1.5 mmol), NM1 (4.42 mmol, 300 μ L) en THF/piridina (4/3 mL) durante 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 /Metanol 95:5 para dar el producto puro en forma de un sólido espumoso blanco (163 mg, rendimiento del 52%).

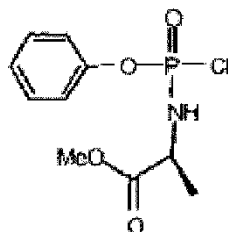
^{31}P -RMN (MeOD, 121 MHz): δ 3.56, 3.52.

^1H -RMN (MeOD, 300 MHz): δ 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 (1R, 2s, CH_2Ph), 4.55-4.1 (3H, m, H-3', H-4'), 4.05 (2H, m, H-5'), 1.50 (6H, m, $^3J=6\text{ Hz}$, $2\text{CH}_3\text{dimetigli}$).

^{13}C -RMN (MeOD, 75 MHz): δ 28.2, 28.0 (CH_3 dimetigli), 58.6 (Cq dimetigli), 66.2, 66.1 (C-5'), 66.7 (CH_2Ph), 71.5 (C-3'), 80.6 (C-4'), 86.4 (C-1'), 97.0 (C-5), 123.9, 123.6 ('o', OPh), 127.3 (C-2'), 130.0, 129.7 ('m' OPh , Bn), 131.8 ('p', OPh), 137.6 ('ipso', CH_2Ph), 142.8, 142.7 (C-6), 151.2, 151.1 ('ipso', OPh), 158.1 (C-2), 167.9 (C-4), 176.8, 176.7 (COOBn).

Síntesis de fenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforocloridato.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClNO}_4\text{P}$, PM-277.64.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de 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 producir 3.91 g (98%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

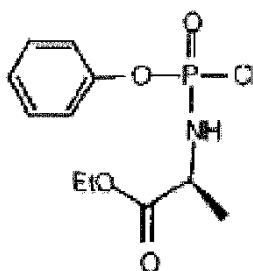
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.28, 8.97.

^1H -RMN (CDCl_3 , 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, CHala), 3.78 (3H, s, OCH_3), 1.52-1.49 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH_3ala).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 20.9 (CH_3ala), 51.0 (CHala), 53.6 (OCH_3), 120.9 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 173.6 (COOCH_3).

Síntesis de fenil-(etoxi-L-alaninil)-fosforocloridato

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 5.01 mmol, 749 μ L) y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3), lo que proporcionó 1.02 (69%) de aceite.

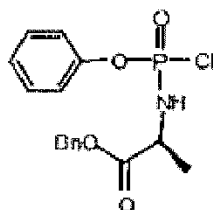
5 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.49, 9.07.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 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_2CH_3 , CHala), 1.50 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH_3ala), 1.30 (3H, t, $^3J=7.1\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 20.9 (CH_3ala), 51.0 (CHala), 62.6 (CH_3CH_2), 120.9 ('o' OPh), 126.5 ('p', OPh), 130.1 ('m', OPh), 150.1 ('ipso', OPh), 175.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

10 Síntesis de fenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforocloridato.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClINO}_4\text{P}$, $\text{PM}=353.74$.



15 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de L-alanina (1.0 g, 4.64 mmol), fenil-diclorofosfato (980 mg, 0.69 mL, 4.64 mmol) y TEA (0.94 g, 1290 μ L, 9.27 mmol) en DCM (40 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 1.61 (98%) de aceite.

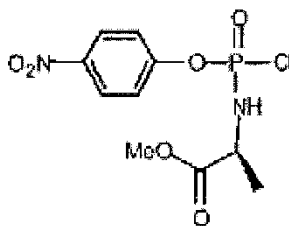
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.41, 9.23.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.41-7.21 (10H, m, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.24 (2H, s, CH_2Ph), 4.95-4.88 (1H, bs, NH), 4.36-4.15 (1H, m, CHala), 1.52-1.49 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH_3ala).

20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1 (CHala), 68.0 (CH_2Ph), 121.0 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.3, 129.0, 128.7 ('m' OPh , CH_2Ph), 135.5 ('ipso', CH_2Ph), 150.2 ('ipso' OPh), 172.9 (COOCH_2Ph).

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

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, $\text{PM}=322.64$.



25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de L-alanina (0.70 g, 5.01 mmol), p-nitrofenildiclorofosfato de p (1.362 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 10 mmol) en DCM (40 mL), para dar 1.60 g (99%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

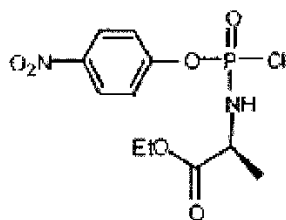
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.13, 9.03.

30 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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_3), 1.5-1.45 (3H, m, CH_3ala).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8, 20.7 (CH_3ala), 51.1, 50.9 (CHala), 53.2, 53.2 (OCH_3), 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_3).

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

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de L-alanina (770 mg, 5.01 mmol), p-nitrofenildiclorofosfato (1.362 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL) , para producir 1.64 g (98%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

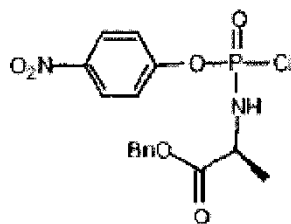
5 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.06, 8.81.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, m, OPh), 7.4 (2H, m, OPh), 4.9-4.7 (1H, bs, NH), 4.3-4.1 (3H, m, OCH_2CH_3 , CHala), 1.55-1.45 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH_3ala), 1.40 (3H, t, $^3J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 21.1, 20.9 (CH_3ala), 51.2, 51.0 (CHala), 62.6 (CH_2CH_2), 121.7, 121.3 (o'OPh), 126.2, 126.0 (m'OPh), 145.7 (ipso'OPh), 154.5 (p'OPh), 173.4, 173.3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

10 Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforocloridato.

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de 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 dar 1.85 g (93%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

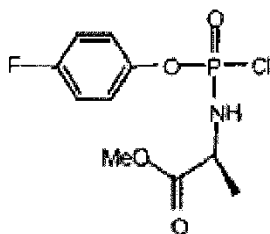
15 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.15, 9.06.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.15 (2H, m, OPh), 7.45 (2H, m, OPh), 7.35-7.25 (5H, m, CH_2Ph), 5.2 (2H, 2s, CH_2Ph), 5.00 (1H, bs, NH), 4.2 (1H, m, CHala), 1.64 (3H, 2xd, $^3J=7\text{Hz}$, CH_3ala).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1 (CHala), 68.0 (CH_2Ph), 121.4 (o'OPh), 126.1 (m'OPh), 130.3, 129.0 (CH_2Ph), 145.7 (ipso'OPh), 150.2 (ipso'OPh), 154.6 (p'OPh), 172.9 (COOCH_2Ph).

20 Síntesis de p-fluorofenil-(metoxi-L-alaninil)-fosforocloridato.

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster metílico de 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 producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.11 g (75%) de aceite.

25 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.98, 9.96.

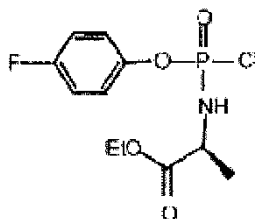
^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.1 (2H, m, OPh), 6.95 (2H, m, OPh), 5.0 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (1H, m, CHala), 3.78 (3H, 2s, OCH_3), 1.55 (3H, m, CH_3ala).

30

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1, 50.9 (CHala), 53.3 (OCH_3), 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_3).

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

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



5

Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de 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 producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.07 (69%) de aceite.

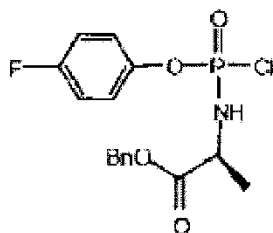
10 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 10.01, 9.95.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.1 (2H, m, OPh), 6.95 (2H, m, OPh), 5.0 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (3H, m, OCH_2CH_3 , CHala), 1.55 (3H, m, CH_3ala), 1.40 (3H, t, $^3J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 21.1, 21.0 (CH_3ala), 51.2, 51.1 (CHala), 62.6 (CH_3CH_2), 117.3 ($'o'$ OPh), 122.2, 122.0 ($'m'$, OPh), 145.9, 145.8 ($'ipso'$, OPh), 159.0 ($'p'$, OPh), 173.6, 173.5 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

15 Síntesis de p-fluorofenil-(benzoxi-L-alaninil)-fosforocloridato.

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



20 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de L-alanina (1.08 g, 5.01 mmol), parafluorofenil-dicloro fosfato (1.210 mg, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 1.4 mmol) en DCM (40 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) proporcionando 1.599 (86%) de aceite.

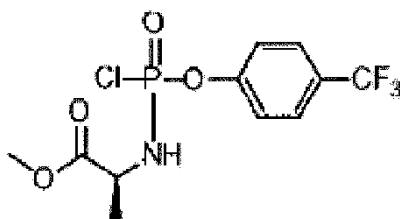
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.15, 9.06.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.25 (5H, m, CH_2Ph), 7.1 (2H, m, OPh), 6.95 (2H, m, OPh), 5.2 (2H, 2s, CH_2Ph), 5.00 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (1H, m, CHala), 1.55 (3H, m, CH_3ala).

25 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.8 (CH_3ala), 51.1, 51.0 (CHala), 68.1 (CH_2Ph), 117.0, 116.9 ($'o'$ OPh), 122.6 ($'m'$ OPh), 130.3, 129.0 (CH_2Ph), 135.7 ($'ipso'$, CH_2Ph), 146.1, 146.0 ($'ipso'$, OPh), 158.9 ($'p'$, OPh), 173.1 (COOCH_2Ph).

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

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



30

Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de L-alanina (1.0 g, 7.16 mmol), 4-(trifluorometil)-fenilfosfodichloridato (1.998 g, 7.16 mmol) y TEA (1.449 g, 14.32 mmol, 1916 μ L) en DCM (30 mL), para producir 2.202 g (89.0%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

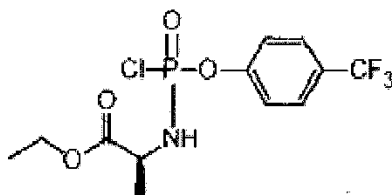
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.36, 9.22.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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, CH_3O), 3.77-3.68 (1H, m, CH_3CH), 1.56-1.52 (3H, m, CHCH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.6, 20.7 (CH_3CH), 50.9, 51.1 (CHCH_3), 53.2 (CH_3O), 121.4 ('o', OPh), 124.1 (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 (COOCH_3).

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

- 10 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_4$, PM-359.67.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de L-alanina (1.0 g, 6.50 mmol), 4-(trifluorometil)-fenilfosfodichloridato (1.813 g, 6.50 mmol) y TEA (1.316 g, 13.00 mmol, 1740 μ L) en DCM (30 mL), para producir 2.150 g (92.2%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

- 15 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.33, 9.28.

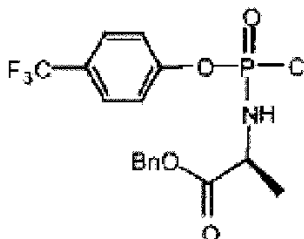
^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.70 (2H, d, $^3J=8.2$ Hz, OPh), 7.46-7.39 (2H, m, OPh), 4.78 (1H, bs, NH), 4.33-4.17 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + \text{CHCH}_3$), 1.59-1.55 (1H, m, CHCH_3), 1.56-1.52 (3H, m, CH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.8, 20.9 (CH_3CH), 50.3, 50.9 (CHCH_3), 62.3, 62.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 121.4 ('o', OPh), 124.1 (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 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM= 421.73.

Síntesis de p-trifluorofenil-(benzoílo-L-alaninil)-fosforocloridato.

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



- 25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster bencílico de L-alanina (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 producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 1.80 (85%) de aceite.

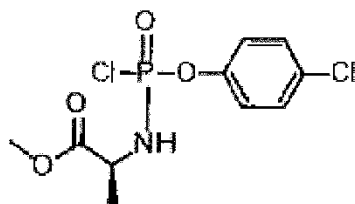
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.11, 8.84.

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.65 (2H, m, OPh), 7.4-7.2 (7H, m, CH_2Ph + 2H OPh), 5.25 (2H, 2s, CH_2Ph), 4.75-4.55 (1H, bs, NH), 4.25-4.1 (1H, m, CHala), 1.60-1.55 (3H, 2d, $^3J=7$ Hz, CH_3ala).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.9 (CH_3ala), 51.3, 51.0 (CHala), 68.2, 68.1 (CH_2Ph), 121.4, 120.9 ('o', OPh), 125.2 (d, $J=270$ Hz, CF_3), 126.6 ('m', OPh), 129.1, 128.8, 127.8 (Bn), 130.0 ('p', q, $J=32$ Hz, OPh), 135.4 ('ipso', CH_2Ph), 153.0 ('ipso', OPh), 172.8 (COOCH_2Ph).

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

- 35 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM-312.09.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de L-alanina (1.0 g, 7.16 mmol), 4-clorofenilfosforodichloridato (1.757 g, 7.16 mmol) y TEA (1.449 g, 14.32 mmol, 1995 μ L) en DCM (30 mL), para producir 1.621 g (72.5%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

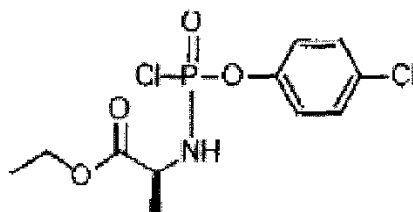
5 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.36, 9.07.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.15 (4H, m, *O*Ph), 4.48-4.36 (1H, bs, *N*H), 4.12-4.04 (1H, m, *CH*CH₃), 3.76-3.74 (3H, 2s, *OH*₃O), 1.49-1.46 (3H, m, *CH*CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 21.0 (*CH*₃CH), 50.8, 51.1 (*CH*CH₃), 53.4 (*CH*₃O), 121.9, 122.1, 122-1, 122.4 ('*o*', *O*Ph), 130.6, 130.4, 130.2 ('*m*', *O*Ph), 132.0 ('*p*', *O*Ph), 148.6 ('*ipso*', *O*Ph), 173.5 (*COOCH*₃).

10 Síntesis de 4-clorofenil-(etoxi-L-alaninil)-fusforoclorhidrato

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de L-alanina (1.000 g, 6.50 mmol), 4-clorofenilfosforodichloruro (1.595 g, 6.50 mmol) y TEA (1.315 g, 13.00 mmol, 1810 μ L) en DCM (20 mL), para dar 1.794 mg (rendimiento del 84.7%) de producto.

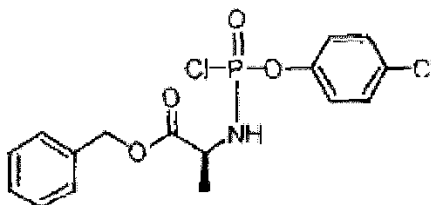
15 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.54, 9.25.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.44-7.21 (4H, m, *O*Ph), 4.59 (1H, bs, *N*H), 4.33-4.13 (3H, m, *OCH*₂CH₃+ *CH*CH₃), 1.57-1.56 (3H, m, *CH*₃CH), 1.43-1.21 (3H, m, *OCH*₂CH₃).

20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5, 14.6 (*OCH*₂CH₃), 21.0, 21.5 (*CH*₃CH), 50.9, 51.2 (*CH*CH₃), 62.4, 62.5 (*OCH*₂CH₃), 122.04, 122.3, 122.4 ('*o*', *O*Ph), 130.4 ('*m*', *O*Ph), 131.9 ('*p*', *O*Ph), 148.5, 148.6 ('*ipso*', *O*Ph), 173.0, 173.1 (*COOCH*₂CH₃).

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

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



25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de L-alanina (1.000 g, 4.63 mmol), cloruro de 4-clorofenilfosfoduro (1.136 g, 4.63 mmol) y TEA (937.0 mg, 9.26 mmol, 1290 μ L) en DCM (40 mL), para producir 1534 mg (rendimiento del 86.5%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

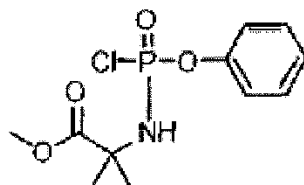
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.43, 9.16.

30 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.42-7.08 (9H, m, *O*Ph+ *CH*₂Ph), 5.19 (2H, s, *CH*₂Ph), 4.61-4.54 (1H, bs, *N*H), 4.26-4.10 (1H, m, *CH*CH₃), 1.42-1.38 (3H, m, *CH*₃CH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 20.9, 21.0 (CH_3CH), 51.0, 51.2 (CHCH_3), 68.1, 68.2 (OCH_2Ph), 122.3, 122.4 ('o', OPh), 128.8, 129.1, 130.4 ('o', 'm', 'p', $\text{CH}_2\text{Ph}+\text{OPh}$), 131.9 ('ipso', CH_2Ph), 135.3 ('p', OPh), 148.5 ('ipso', OPh), 172.7, 172.8 (COOCH_2Ph).

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

5 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClINO}_4\text{P}$, PM=291.67.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de 2-aminoisobutirato (583.5 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560 μL) y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045 μL) en DCM (20 mL), para producir 1.041 g (95.2%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

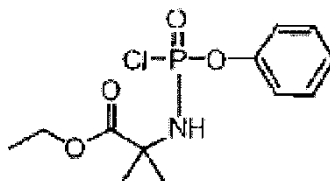
10 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.99 (s).

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.41-7.17 (5H, m, OPh), 4.98 (1H, bs, NH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 1.71-1.69 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.3, 27.2, 27.0 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.6 (OCH_3), 58.8 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 120.0, 121.1 ('o' OPh), 126.2 ('p', OPh), 130.3 ('m', OPh), 145.7 ('p', OPh), 150.2, 150.3 ('ipso', OPh), 175.6, 175.7 (COOCH_3).

15 Síntesis de fenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClINO}_4\text{P}$, PM=305.69.



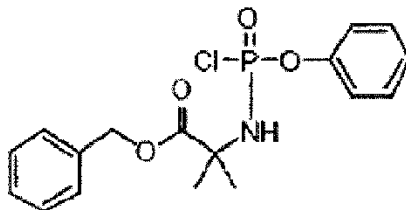
20 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de 2-aminoisobutirato (628.6 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560 μL) y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045 μL) en DCM (20 mL), para producir 1.018 g (88.8%) del producto crudo usado sin purificación adicional, ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.02 (s)

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.23-7.37 (5H, m, OPh), 4.98 (1H, bs, NH), 4.24 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.70, 1.68 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.30 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

25 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 27.3, 26.9 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 58.7 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 62.7 (OCH_2CH_3), 121.1, 121.0 ('o', OPh), 127.6 ('p', OPh), 130.7 ('m', OPh), 150.4 ('ipso', OPh), 175.2, 175.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

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

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClINO}_4\text{P}$, PM=367.76.



30 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando clorhidrato de éster bencílico de 2-aminoisobutirato (861.4 mg, 3.75 mmol), diclorofosfato de fenilo (791.1 mg, 3.75, 560 μL) y TEA (758.9 mg, 7.5 mmol, 1045 μL) en DCM (30 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 6:4) proporcionando 580 mg (42.2%) de aceite.

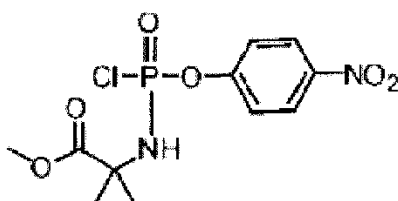
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.79 (s)

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.45-7.27 (10H, m, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.28 (2H, s, CH_2Ph), 4.81, 4.78 (1H, 2bs, NH), 1.78, 1.75 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.3, 26.9 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 60.9 (CH_2Ph), 121.0, 126.3, 129.6, 129.0, 129.1, 130.3, 135.5 (OPh , CH_2Ph), 135.5 ('*ipso*', CH_2Ph), 150.3, 150.2 ('*ipso*', OPh), 175.0, 175.2 (COOCH_2Ph).

- 5 Síntesis de 4-nitrofenil-(metil-2-amino-2-metilprepanoato)-fosforocloridato.

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



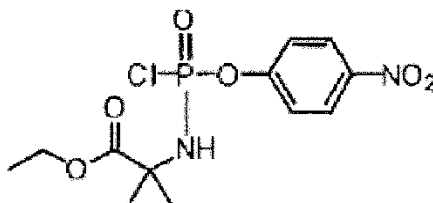
- 10 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de 2-aminoisobutirato (290.0 mg, 1.89 mmol), 4-nitrofenilfosfodocloruro (483.3 mg, 1.89 mmol) y TEA (382.5 mg, 3.78 mmol, 526.9 μL) en DCM (15 mL), para producir 486 mg (rendimiento del 76.4%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.61 (s)

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.25 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.43 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 4.91-4.87 (1H, 2bs, NH), 3.79 (3H, s, OCH_3), 1.69-1.66 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

- 15 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.1, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 53.8 (OCH_3), 59.2 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 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_3).

Síntesis de 4-nitrofenil-(etil-2-amino-2-metilpropanoato)-fosforocloridato. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, $\text{PM}=350.69$.



- 20 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de 2-aminoisobutirato (270.0 mg, 1.61 mmol), 4-nitrofenilfosfodocloruro (412.3 mg, 1.61 mmol) y TEA (325.8 mg, 3.22 mmol, 448.8 μL) en DCM (15 mL), para producir 500 mg (rendimiento del 88.5%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

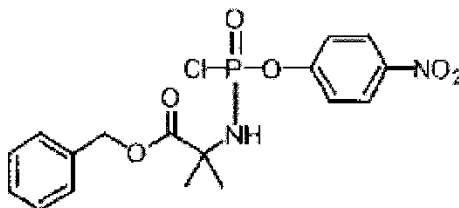
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.64 (s)

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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_2CH_3), 1.79-1.76 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.40 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (OCH_2CH_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_2CH_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 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

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

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



- 30 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de 2-aminoisobutirato (578 mg, 2.52 mmol), cloruro de 4-nitrofenilfosfoduro (645 mg, 2.52 mmol) y TEA (510 mg, 5.04 mmol, 700.0 μL) en DCM (15 mL), para producir 500 mg (rendimiento del 88.5%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

mmol, 702.5 μ L) en DCM (20 mL), para producir 936 mg (rendimiento del 90.0%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

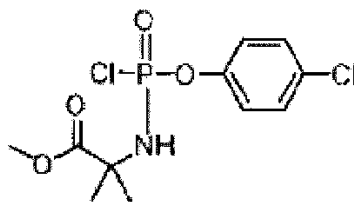
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.56 (s)

5 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.29 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.47 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.40-7.37 (5H, m, CH_2Ph), 5.27 (2H, s, CH_2Ph), 5.04-5.01 (1H, bs, NH), 1.77-1.74 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.3, ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.2 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.5 (OCH_2Ph), 121.6, 121.7, 126.2, 128.6, 129.1, ('o', 'm', 'p', $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$), 135.7 ('ipso', CH_2Ph), 145.7 ('p', OPh), 154.7, 154.8 ('ipso', OPh), 175.8, 175.9 (COOCH_2Ph).

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

10 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$, PM=326.11



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de 2-aminoisobutirato (280.0 mg, 1.82 mmol), 4-clorofenilfosfodichloruro (447.4 mg, 1.82 mmol) y TEA (368.3 mg, 3.64 mmol, 507.3 μ L) en DCM (20 mL), para producir 554 mg (rendimiento del 91.1%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

15

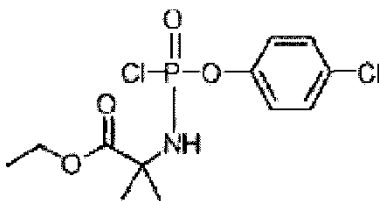
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.05 (s)

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 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)-fosforocloridato.

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



25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster etílico de 2-aminoisobutirato (293.4 mg, 1.75 mmol), cloruro de 4-clorofenilfosfuro (430.0 mg, 1.75 mmol) y TEA (354.2 mg, 3.50 mmol, 488.0 μ L) en DCM (15 mL), para producir 571.7 mg (rendimiento del 96.1%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

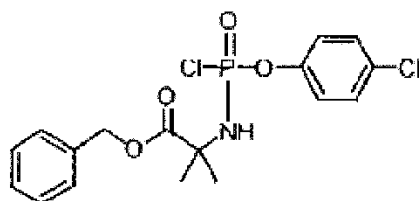
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.09 (s)

30 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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_2CH_3), 1.74-1.70 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 1.35 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (OCH_2CH_3), 27.0, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 58.9 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 62.8 (OCH_2CH_3), 122.5 ('o', OPh), 130.4 ('m', OPh), 131.8 ('p', OPh), 148.7, 148.8 ('ipso', OPh), 175.1, 175.3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

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

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de 2-aminoisobutirato (402.0 mg, 1.75 mmol), cloruro de 4-clorofenilfosfoduro (430 mg, 1.75 mmol) y TEA (354.2 mg, 3.50 mmol, 488.0 μ L). DCM (15 mL), para producir 657.9 mg (rendimiento del 93.5%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

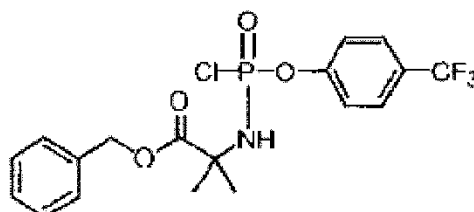
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.00 (s)

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.39-7.12 (9H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$), 5.18 (2H, s, CH_2Ph), 4.75-4.72 (1H, 2bs, NH), 1.68-1.65 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 27.0, 27.3, ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.0 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.4 (OCH_2Ph), 122.5, 128.6, 129.1, 130.7 ('o', 'm', 'p', $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OPh}$), 131.8 ('p', CH_2Ph), 135.4 ('p', OPh), 148.6, 148.7 ('ipso', OPh), 174.9, 175.1 (COOCH_2Ph).

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

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de 2-aminoisobutirato (341.0 mg, 1.49 mmol), 4-(trifluorometil)-fenilfosfodiclorigato (414.3 mg, 1.49 mmol) y TEA (300.5 mg, 2.97 mmol, 413.9 μ L) en DCM (15 mL), para producir 623.9 mg (96.4%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

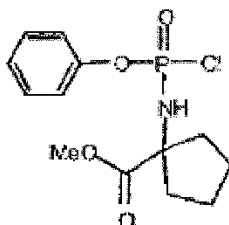
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 6.74 (s)

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.66 (2H, d, $^3J=8.8$ Hz, OPh), 7.42-7.30 (7H, m, $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 5.25 (2H, s, CH_2Ph), 4.95-4.91 (1H, 2bs, NH), 1.75-1.72 (6H, 2s, $[\text{CH}_3]_2\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 26.9, 27.0, 27.3 ($[\text{CH}_3]_2\text{C}$), 59.1 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 68.4 (CH_2Ph), 121.1, 121.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9 ('o', 'm', 'p', $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 124.2 (CF_3 , $J=265$ Hz), 135.4 ('ipso', CH_2Ph), 152.6, 152.7 ('ipso', OPh), 174.9, 175.0 (COOCH_2Ph).

Síntesis de fenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando 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 producir 1.266 g (81%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

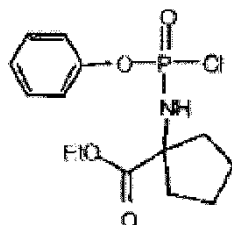
^{31}P -RMN CCl_4 , 121 MHz): δ 7.90.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.2 (5H, m, OPh), 4.3 (1H, bs, NH), 3.75 (3H, 2s, OCH_3), 2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2CH_2 ciclopent), 53.3, 53.2 (CH_3O), 66.6 (Cq ciclopentano), 121.1, 121.0 ($'\text{o}'$ OPh), 126.3 ($'\text{p}'$, OPh), 130.3, 130.2 ($'\text{m}'$, OPh), 150.2 ($'\text{ipso}'$, OPh), 174.8 (COOCH_3).

Síntesis de fenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



5

Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato (955 mg, 5.01 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 5.01 mmol, 749 μL) y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3) produciendo 1.457 g (89%) de aceite.

10 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.04, 7.97.

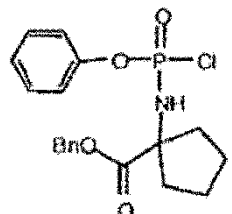
^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.1 (5H, m, OPh), 4.7 (1H, bs, NH), 4.2 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.30 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.5 (CH_3CH_2), 24.5 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 62.0 (CH_3CH_2), 68.3 (Cq ciclopentano), 120.9 ($'\text{o}'$ OPh), 126.3 ($'\text{p}'$, OPh), 130.3 ($'\text{m}'$, OPh), 150.3-150.2 ($'\text{ipso}'$, OPh), 174.9-174.8 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

15

Síntesis de fenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



20

Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.984 g, 3.84 mmol), fenil-diclorofosfato (0.577 mL, 3.84 mmol) y TEA (1.08 mL, 7.69 mmol) en DCM (30 mL), para producir 1.485 g (98%) de producto crudo utilizado sin purificación adicional.

^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.85.

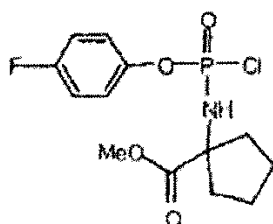
^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.3-7.0 (10H, m, OPh+ CH_2Ph), 5.2 (2H, s, CH_2Ph), 4.95-4.65 (1H, bs, NH), 2.25-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

25

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4, 24.3 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 67.3 (Cq ciclopentano), 68.0 (CH_2Ph), 121.0 ($'\text{o}'$ OPh), 126.4 ($'\text{p}'$, OPh), 130.1, 129.0, 128.8 ($'\text{m}'$ OPh, CH_2Ph), 135.4 ($'\text{ipso}'$, CH_2Ph), 150.1 ($'\text{ipso}'$, OPh), 173.4 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-fluorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



30

Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), para-fluorofenilidiclorofosfato de sodio (1.21 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 10 mmol) en DCM (40 mL), para producir 1.65 g (99%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

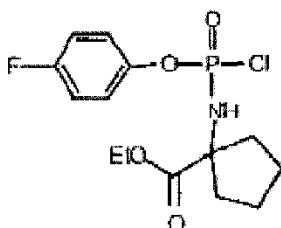
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.61.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.3-7.2 (2H, m, OPh), 7.1-7.0 (2H, m, OPh), 4.7 (1H, bs, NH), 3.78 (3H, 2s, OCH_3), 2.25-2.15 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2 CH_2 ciclopent), 38.7, 38.6, 38.5 (2 CH_2 ciclopent), 53.3 (CH_3O), 66.3-66.2 (Cq 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_3).

- 10 Síntesis de p-fluorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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

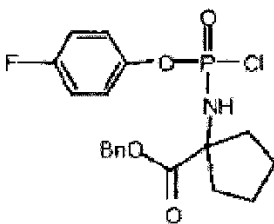


Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato (955 mg, 5.01 mmol), para-fluorofenilidiclorofosfato de sodio (1.21g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL), para producir 1.64 g (94%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

- 15 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.70.
- ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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_2CH_3), 2.25-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.4 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).
- 20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 (CH_3CH_2), 24.4 (2 CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2 CH_2 ciclopent), 62.3 (CH_2CH_2), 68.3 (Cq 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 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-fluorofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_4\text{P}$, PM=4011.79.



- 25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando 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 producir 1.85 g (90%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

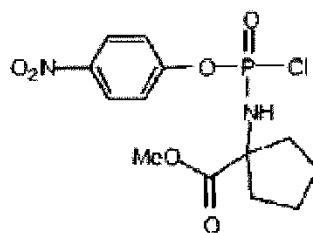
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.85.

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.65-7.4 (5H, m, CH_2Ph), 7.3-7.2 (2H, m, OPh), 7.1-7.0 (2H, m, OPh), 5.2 (2H, s, CH_2Ph), 4.6 (1H, bs, NH), 2.2-2.1 (4H, m, 4H ciclopentano), 2.0-1.8 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.5 (2 CH_2 ciclopent), 38.9, 38.8, 38.6, 38.5 (2 CH_2 ciclopent), 68.1 (Cq ciclopentano), 68.4 (CH_2Ph), 117.0, 116.8 (' o' OPh), 122.6, 122.5 (' m' OPh), 129.1, 129.0, 128.8, 128.7 (CH_2Ph), 135.7 (' $ipso'$, CH_2Ph), 146.1, 145.9 (' $ipso'$, OPh), 159.0 (' p' , OPh), 174.6 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-nitrofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

- 35 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, PM=362.70.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.885 g, 5.01 mmol), para-nitrofenildiclorofosfato de sodio (1.632 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 10 mmol) en DCM (40 mL), para producir 1.601 g (90%) de producto crudo utilizado sin purificación adicional.

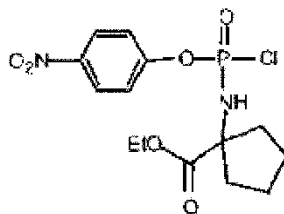
5 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.02.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.2 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, *O**Ph*), 7.32 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, *O**Ph*), 4.9 (1H, bs, *NH*), 3.71 (3H, s, *OCH**3*), 2.25-2.00 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

10 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.3 (2 CH_2 ciclopent), 38.7, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 53.3 (*CH**3O*), 68.6 (*Cq* ciclopentano), 121.8, 121.7 ('*o*' *O**Ph*), 126.0 ('*m*', *O**Ph*), 145.6 ('*ipso*', *O**Ph*), 154.8, 154.7 ('*p*', *O**Ph*), 175.1-175.0 (*COOCH**3*).

Síntesis de p-nitrofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato,

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



15 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato (955 mg, 5.01 mmol), para-nitrofenildiclorofosfato de sodio (1.362 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 10.02 mmol) en DCM (40 mL), para producir 1.669 g (90%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

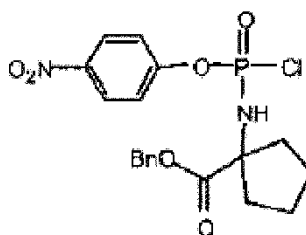
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.95.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, *O**Ph*), 7.28 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, *O**Ph*), 4.8 (1H, bs, *NH*), 4.2 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, *OCH**2CH**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, *OCH**2CH**3*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 (*CH**3CH**2*), 24.4 (2 CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7 (2 CH_2 ciclopent), 62.4 (*CH**3CH**2*), 68.5 (*Cq* ciclopentano), 121.8, 121.1 ('*o*' *O**Ph*), 126.1, 125.9 ('*m*', *O**Ph*), 145.6 ('*ipso*', *O**Ph*), 154.8 ('*p*', *O**Ph*), 174.9 (*COOCH**2CH**3*).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

25 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$, $\text{PM}=438.80$.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando 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 producir 1.215 g (85%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

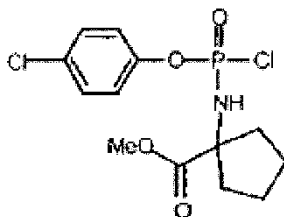
30 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 7.99, 7.90.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8.1 (2H, 2d, $^3J=8$ Hz, *OPh*), 7.4-7.2 (7H, m, *OPh*+ CH_2Ph), 5.18 (2H, s, CH_2Ph), 5.0 (1H, bs, *NH*), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6, 38.5 (2CH_2 ciclopent), 68.0 (CH_2Ph), 68.6 (*Cq* ciclopentano), 121.8, 121.7 (*'o'* OPh), 126.1, 125.9 (*'m'* OPh), 129.1, 129.0, 128.8, 128.6 (CH_2Ph), 135.7 (*'ipso'*, CH_2Ph), 145.6 (*'ipso'*, OPh), 154.8, 154.7 (*'p'*, OPh), 174.5, 174.4 (COOCH_2Ph),

Síntesis de p-clorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando 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 producir 0.852 g (98%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

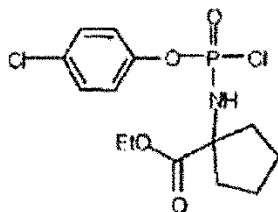
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.55, 9.5.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.15 (4H, m, *OPh*), 4.95 (1H, bs, *NH*), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.2-2.00 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.3 (2CH_2 ciclopent), 38.7 (2CH_2 ciclopent), 53.3 (CH_3O), 68.6 (*Cq* ciclopentano), 122.0 (*'o'* OPh), 130.1 (*'m'*, OPh), 133.2 (*'p'*, OPh), 149.9 (*'ipso'*, OPh), 175.1-175.0 (COOCH_3).

Síntesis de p-clorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.477 g, 2.5 mmol), clorofenildiclorofosfato de para-clorofenilo (0.613 g, 2.5 mmol) y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para producir 0.880 g (97%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

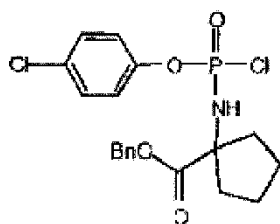
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.85, 9.70.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.35-7.15 (4H, m, *OPh*), 4.9 (1H, bs, *NH*), 4.22 (2H, 2q, $^3J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.27 (3H, t, $^3J=7$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.4 (CH_3CH_2), 24.4 (2CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7 (2CH_2 ciclopent), 62.5, 62.4 (CH_2CH_3), (68.) (*Cq* ciclopentano), 122.2, 122.1 (*'o'* OPh), 130.1 (*'m'*, OPh), 133.2 (*'p'*, OPh), 149.8 (*'ipso'*, OPh), 174.8 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-clorofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de bencil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.640 g, 2.5 mmol), clorofenildiclorofosfato de para (0.613 g, 2.5 mmol) y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para producir 1.041 g (97%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

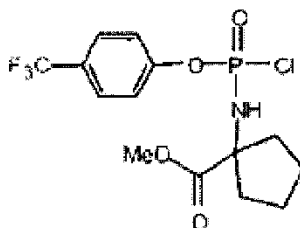
5 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.39, 8.95.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.15 (9H, m, OPh + CH_2Ph), 5.20 (2H, s, CH_2Ph), 5.0 (1H, bs, NH), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95 -1.75 (4H, m, 4H ciclopentano).

10 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.4 (2 CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 68.1, 68.0 (CH_2Ph), 68.2 (Cq ciclopentano), 121.9, 121.8 (' o' ' OPh), 130.5, 130.4, 129.3, 129.2 (' m' ' OPh , CH_2Ph), 133.2 (' p' ' OPh), 135.7 (' $ipso'$ ' CH_2Ph), 149.9 (' $ipso'$ ' OPh), 174.3, 174.2 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-trifluorofenil-(metoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

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



15 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de metil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.443 g, 2.5 mmol), paratriluorofenildiclorofosfato (0.700 g, 2.5 mmol) y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para dar 0.931 g (97%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

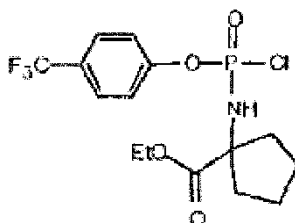
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.80, 8.62.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 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_3), 2.25-2.05 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.7 (4H, m, 4H ciclopentano).

20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 22.8 (2 CH_2 ciclopent), 37.5, 37.2 (2 CH_2 ciclopent), 51.5 (CH_3O), 68.4 (Cq ciclopentano), 120.0 (' o' ' OPh), 124.8 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 126.6 (' m' ' OPh), 129.5 (' p',q ', $J=32\text{Hz}$, OPh), 152.8 (' $ipso'$ ' OPh), 175.2 (COOCH_3).

Síntesis de p-trifluorofenil-(etoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM=399.73.



25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, utilizando sal de clorhidrato de etil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.477 g, 2.5 mmol), para-trifluorofenildiclorofosfato de sodio (0.700 g, 2.5 mmol) y TEA (0.7 mL, 5 mmol) en DCM (20 mL), para producir 0.950 g (89%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

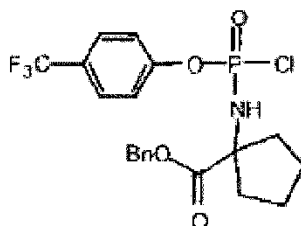
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 8.49.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.45 (2H, m, *O**Ph*), 7.2 (2H, m, *O**Ph*), 5.12 (1H, bs, *NH*), 4.05 (2H, m, OCH_2CH_3), 2.15-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.9-1.65 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.2 (3H, 2t, $^3J=7$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 14.3 (CH_3CH_2), 24.2, 24.1 (2 CH_2 ciclopent), 38.6, 38.5, 38.4 (2 CH_2 ciclopent), 62.0 (CH_3CH_2), 68.4 (*Cq* ciclopentano), 121.5 ('*o*', *O**Ph*), 125.0 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 127.5 ('*m*', *O**Ph*), 129.9 ('*p*', q, $J=32\text{Hz}$, *O**Ph*), 152.8, 152.7 ('*ipso*', *O**Ph*), 174.9, 174.6 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Síntesis de p-trifluorofenil-(benzoxi- α,α -cicloleucinil)-fosforocloridato.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{P}$, PM= 461.80.



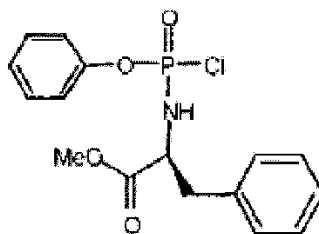
Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando sal de clorhidrato de benzil-1-amino-1-ciclopentanoato (0.700 g, 2.73 mmol), para-trifluorofenildiclorofosfato de sodio (0.75 g, 2.73 mmol) y TEA (0.75 mL, 5.47 mmol) en DCM (25 mL), para producir 1.089 g (86%) de producto crudo usado sin purificación adicional. ^{14}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.39, 8.95.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.50 (2H, m, *O**Ph*), 7.4-7.15 (7H, m, *O**Ph*+ CH_2Ph), 5.20 (2H, s, CH_2Ph), 4.95 (1H, bs, *NH*), 2.2-2.0 (4H, m, 4H ciclopentano), 1.95-1.75 (4H, m, 4H ciclopentano),

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 24.3 (2 CH_2 ciclopent), 38.8, 38.7, 38.6 (2 CH_2 ciclopent), 68.1, 68.0 (CH_2Ph), 68.2 (*Cq* ciclopentano), 121.4, 121.3 ('*o*', *O**Ph*), 125.1 (d, $J=270\text{Hz}$, CF_3), 126.6 ('*m*' *O**Ph*) 129.2, 128.8, 127.8 (Bn), 129.8 ('*p*', q, $J=32\text{Hz}$, *O**Ph*), 135.7 ('*ipso*', CH_2Ph), 151.5 ('*ipso*', *O**Ph*), 174.5, 174.4 (COOCH_2Ph).

Síntesis de fenil-(metoxi-L-fenilalaninil)-fosforocloridato.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClINO}_4\text{P}$, PM=353.14.



Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina (1.08 g, 5 mmol), fenildiclorofosfato (1.12 g, 0.75 mL, 5 mmol) y TEA (1.4 mL, 10 mmol) en DCM (40 mL), para dar 1.626 g (92%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

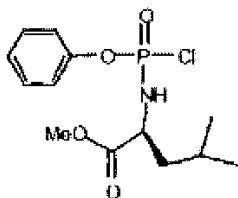
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.1, 8.95.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.3-7.1 (10H, m, CH_2Ph + *O**Ph*), 5.00 (1H, bs, *NH*), 4.35 (1H, m, CH fenilala), 3.79 (3H, 2s, CH_3O), 3.00 (2H, m, CH_2Ph)

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 36.3 (CH_2 fenilalanina), 53.0 (CH_3O), 56.6, 56.5 (CH fenilala), 121.0 ('*o*' *O**Ph*), 126.4 ('*p*' *O**Ph*), 130.2 ('*m*', *O**Ph*), 150.2 ('*ipso*', *O**Ph*), 174.1 (COOCH_3),

Síntesis de fenil-(metoxi-L-leucinil)-fosforocloridato

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



Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de L-leucina (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 producir 1.58 g (99%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

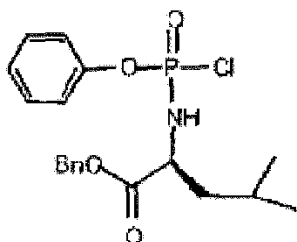
^{31}P -MMR (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.45, 9.35.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.4-7.2 (5H, m, OPh), 4.90 (1H, bs, NH), 3.95 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.78 (3H, s, 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, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 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 (CH_3O), 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 (COOCH_3).

- 10 Síntesis de fenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforocloridato

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



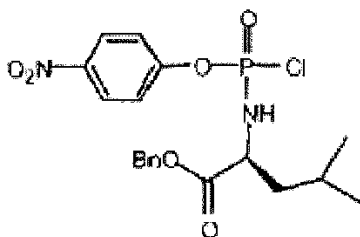
Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de L-leucina (1.29 g, 5.0 mmol), fenil-diclorofosfato (1.12 g, 0.75 ml, 5.0 mmol) y TEA (1.4 mL, 10.0 mmol) en DCM (40 mL), para producir 1.88 g (95%) del producto crudo utilizado sin purificación adicional.

- 15 ^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.93, 9.57.
- ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.5-7.2 (10H, m, $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 5.2 (2H, 2s, CH_2Ph), 4.95 (1H, bs, 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, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

- 20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 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 (CH_2Ph), 120.7 ('o' OPh), 126.4 ('p', OPh), 130.2, 129.1, 128.8, 128.7 ('m' OPh, CH_2Ph), 135.8 ('ipso', CH_2Ph), 150.2 ('ipso', OPh), 174.1 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-nitrofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforocloridato.

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



- 25 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster bencílico de L-leucina (1.08 g, 5.01 mmol), fosfato de para-nitrofenil-dicloro (1.362 g, 5.01 mmol) y TEA (1.4 mL, 1.4 mmol) en DCM (40 mL), para producir 2.08 g (95%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

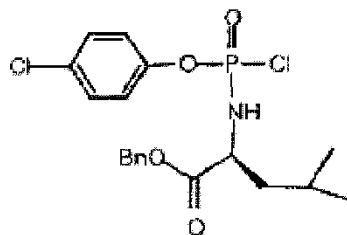
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 9.87, 9.38.

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8-25-8.10 (2H, m, OPh), 7.35-7.25 (7H, m, $\text{OPh} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 5.15 (2H, 2s, CH_2Ph), 4.95 (1H, bs, NH), 4.15 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.95 (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, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

- 35 ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 23.2, 23.1, 22.1, 22.0 (2C, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.4, 43.3 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 54.2, 53.9 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 68.0, 67.9 (CH_2Ph), 121.6 ('o' OPh), 126.2, 126.1 ('m' OPh), 129.2, 129.0 (CH_2Ph), 135.4, 135.3 ('ipso', CH_2Ph), 145.8, 145.7 ('ipso', OPh), 154.7, 154.5 ('p', OPh), 173.0, 172.8 (COOCH_2Ph).

Síntesis de p-clorofenil-(benzoxi-L-leucinil)-fosforocloridato.

$C_{19}H_{22}Cl_2NO_4P$, PM=430.26.



- 5 Este se sintetiza de acuerdo con el Procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster benzílico de 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 dar 0.968 g (90%) de producto crudo usado sin purificación adicional.

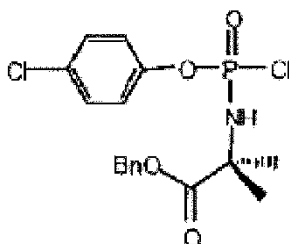
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 9.71, 9.55.

- 10 1H -MMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.4-7.0 (9H, m, OPh + CH_2Ph), 5.15 (2H, s, CH_2Ph), 4.5 (1H, d, $^3J=Hz$, NH), 4.0 (1H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 1.9-1.8 (1H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 1.7 (2H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 0.85 (6H, m, $CHCH_2CH(CH_3)_2$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 23.4, 23.3, 22.5, 22.4 (2C, $CHCH_2CH(CH_3)_2$), 25.0 ($CHCH_2CH(CH_3)_2$), 45.8, 43.7 ($CHCH_2CH(CH_3)_2$), 54.0, 53.8 ($CHCH_2CH(CH_3)_2$), 68.2 (CH_2Ph), 122.5 (o' OPh), 130.5, 130.4, 129.3, 129.2 (m' OPh , CH_2Ph), 133.2 (p' OPh), 135.7 ($ipso'$, CH_2Ph), 149.9, 149.8 ($ipso'$, OPh), 173.4, 173.2 ($COOCH_2Ph$).

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

- 15 $C_{11}H_{14}Cl_2NO_4P$, PM=326.11.



- 20 Este se sintetiza de acuerdo con el procedimiento estándar 4, usando clorhidrato de éster metílico de 2-aminoisobutirato (280.0 mg, 1.82 mmol), 4-clorofenilfosfodicloruro (447.4 mg, 1.82 mmol) y TEA (368.3 mg, 3.64 mmol, 507.3 μ L) en DCM (20 mL), para producir 554 mg (rendimiento del 91.1%) del producto crudo usado sin purificación adicional.

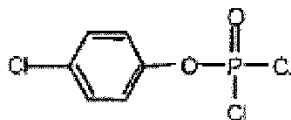
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 7.05 (s)

1H -MMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.38 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, OPh), 7.29-7.24 (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, $[CH_3]_2C$).

- 25 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 27.0, 27.3, ($[CH_3]_2C$), 53.7 (OCH_3), 58.9 ($C[CH_3]_2$), 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-clorofenilfosfodicloridato.

$C_6H_4Cl_3O_2P$, PM=245.43.



- 30 Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 3, usando oxiclورو de fósforo (1533 mg, 10.00 mmol, 932 μ L), 4-clorofenol (1.285 g, 10.00 mmol) y TEA (1.011 g, 10.00 mmol, 1394 μ L) en etiléter (100 mL) para dar un aceite (1.897 g, 77.3% de rendimiento).

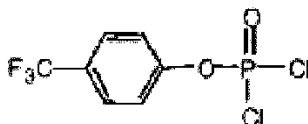
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 5.18.

^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.45 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, O $\underline{P}h$), 7.30 (2H, d, $^3J=9.0$ Hz, O $\underline{P}h$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 122.5 ('o', O $\underline{P}h$), 130.6 ('m', O $\underline{P}h$), 133.2 ('p', O $\underline{P}h$), 148.5 ('ipso', O $\underline{P}h$).

Síntesis de 4-(trifluorometil)-fenilfosfodicloridato.

$\text{C}_7\text{H}_4\text{ClF}_3\text{O}_3\text{P}$, PM=278.99.



5

Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 3, usando oxiclورو de fósforo (1.570 mg, 10.24 mmol, 954.5 μL), 4-trifluorometilfenol (1660 g, 10.24 mmol) y TEA (1.036 g, 10.24 mmol, 1427 μL en etiléter (100 mL) para dar un aceite (2.521 g, 88.2% de rendimiento).

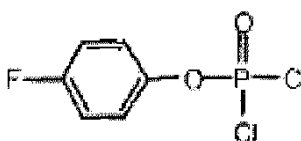
^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 4.75.

10 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.77 (2H, d, $^3J=8.4$ Hz, O $\underline{P}h$), 7.49 (2H, d, $^3J=8.4$ Hz, O $\underline{P}h$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 121.6 ('o', O $\underline{P}h$), 123.6 (C $\underline{F}_3$, $J=271$ Hz, O $\underline{P}h$), 128.2 ('m', O $\underline{P}h$), 129.7 ('p', $J=33$ Hz), 152.7 ('ipso', O $\underline{P}h$).

Síntesis de 4-fluorofenilfosfodicloridato.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{FO}_2\text{P}$, PM=228.97.



15

Este se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento estándar 3, usando oxiclورو de fósforo (1.395 mL, 15.00 mmol), 4-clorofenol (1.68 g, 15.00 mmol) y TEA (2.1 mL, 15.00 mmol) en éter etílico (140 mL) para dar un aceite (3.96 g, rendimiento del 96%).

^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 5.52.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7.15 (2H, d, $^3J=8.0$ Hz, O $\underline{P}h$), 7.05 (2H, d, $^3J=8.0$ Hz, O $\underline{P}h$).

^{13}C -RMN. (CDCl_3 ; 75 MHz): δ 116.8 ('o', O $\underline{P}h$), 122.1 ('m', O $\underline{P}h$), 146.7 ('p', O $\underline{P}h$), 158.7 ('ipso', O $\underline{P}h$).

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

25

Los procedimientos experimentales utilizaron la línea celular de cáncer de colon humano (HT115), la línea celular de cáncer de próstata humano (PC-3), la 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 rango de concentraciones y se agregaron a las células durante 1 a 3 días. La citotoxicidad se determinó utilizando un ensayo MTT al final de cada experimento.

30

En la Tabla:

ArO se refiere a Ar como se define anteriormente con respecto a la fórmula I:

J se refiere a la unidad estructural de los presentes compuestos representados por, respectivamente, ROCOR'R''NH-, como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, o, con respecto a los Ejemplos 51, 52 y 53, HOCOR'R''NH-, como se definió anteriormente con respecto a la fórmula II; y

35

B se refiere a la unidad estructural básica de los compuestos:

BVU significa 2-bromovinil uridina.5-(C=CC[O]O)MeU significa metilpropenoato-2'-desoxiuridina.

GemCyt significa Gemcitabina.

Los ejemplos A, 1, 67 y G son ejemplos comparativos adicionales.

El ejemplo A es 5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina.

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

El ejemplo 67 es propenato-2'-desoxiuridina.

5 El ejemplo G es gemcitabina.

TABLA

Ex	ArO	J	B	EC50/ μ M	EC50/ μ M	EC50/ μ M
				Mama	Colon	Próstata
				MDA MB231	HT115	PC-3
A	-	-	BVU	125	78.7	120
1	PhO	MeAlaNH	BVU	79	244.5	155
2	PhO	BnAlaNH	BVU	34	1.4	19
3	PhO	EtAlaNH	BVU	56	52	36
4	p-CF ₃ PhO	BnAlaNH	BVU	31	7.4	9.3

5	p-FPhO	MeAlaNH	BVU	159	17	58
6	p-FPhO	EtAlaNH	BVU	46	11	42
7	p-FPhO	BnAlaNH	BVU	17	3.5	16
8	p-NO ₂ PhO	BnAlaNH	BVU	28	-	9
9	p-NO ₂ PhO	EtAlaNH	BVU	177	118.7	365
10	p-NO ₂ PhO	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
13	p-ClPhO	MeAlaNH	BVU	61	70.2	13
14	PhO	Bn(Me ₂ Gly)NH	BVU	19	14.5	5.1
15	p-CF ₃ PhO	MeAlaNH	BVU	47	79.2	15
16	PhO	Me(cPntGly)NH	BVU	79	77	16
17	PhO	Et(cPntGly)NH	BVU	44	81.3	41
18	PhO	Bn(cPntGly)NH	BVU	78	9.7	33
19	p-NO ₂ PhO	Me[cPntGly]NH	BVU	56	38.2	88
20	p-NO ₂ PhO	Et[cPntGly]NH	BVU	13	57.3	15
21	p-NO ₂ 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 ₃ PhO	EtAlaNH	BVU	33.8		4.6
26	PhO	Me(Me ₂ Gly)NH	BVU	41.1	77.9	1.5
27	PhO	Et(Me ₂ Gly)NH	BVU	217.9	39.7	76.1
28	p-CF ₃ PhO	Me(cPntGly)NH	BVU	28.8	21.2	-
29	p-CF ₃ PhO	Et(cPntGly)NH	BVU	45.6	15.1	4.3
30	p-CF ₃ PhO	Bn(cPntGly)NH	BVU	6.9	6.4	-
32	p-ClPhO	Me[cPntGly]NH	BVU	2.6	99.3	52.2
33	p-ClPhO	Et[cPntGly]NH	BVU	12	97.9	83.2
34	p-ClPhO	Bn[cPntGly]NH	BVU	3.9	8.9	6.3
35	PhO	MeLeuNH	BVU	18.5	7.7	75.7
36	PhO	Me[Phc]NH	BVU	19.8	32.1	86.9
37	PhO	BnLeuNH	BVU	2.8	7	7.16
38	p-NO ₂ PhO	BnLeuNH	BVU	6.3	10.7	7.2
39	p-ClPhO	BnLeuNH	BVU	4.3	288.5	193.1
42	p-ClPhO	Me(Me ₂ Gly)NH	BVU	8.7	183.4	441.6
43	p-ClPhO	Et(Me ₂ Gly)NH	BVU	5.9	174.3	1.15
44	p-ClPhO	Bn(Me ₂ Gly)NH	BVU	2.3	4.5	9.12
45	p-NO ₂ PhO	Me(Me ₂ Gly)NH	BVU	9.4	24.7	222.8

46	p-NO ₂ PhO	Et(Me ₂ Gly)NH	BVU	2	224	82.4
47	p-NO ₂ PhO	Bn(Me ₂ Gly)NH	BVU	4.5	16.7	27.2
48	p-CF ₃ PhO	Bn(Me ₂ Gly)NH	BVU	1.3	7	0.61
49	o-ClPhO	BnAlaNH	BVU	5.4	16.2	5.4
50	o-ClPhO	Bn(Me ₂ 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 ₂ PhO	Bn[D-Ala]NH	BVU		20.2	
58	p-CF ₃	Me[Me ₂ Gly]NH	BVU		83.6	
59	p-CF ₃	Et[Me ₂ Gly]NH	BVU		24.7	
60	p-FPhO	Et[Me ₂ Gly]NH	BVU		86.8	
61	p-CF ₃ PhO	Bn[L-PhAla]NH	BVU		6.3	
62	p-CF ₃ PhO	Bn[L-Leu]NH	BVU		1.9	
63	PhO	tBu[L-Ala]NH	BVU		31.5	
64	p-NO ₂ PhO	Bn[L-PhAla]NH	BVU		16.6	
65	p-FPhO	Me(Me ₂ Gly)NH	BVU			
66	p-NO ₂ PhO	Me(Me ₂ Gly)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
70	PhO	MeTrpNH	BVU	-	-	16
71	PhO	BnMetNH	BVU	-	-	6.3
72	PhO	BnIleNH	BVU	-	-	1.6
73	PhO	EtIleNH	BVU	-	-	30.6
74	PhO	MeGlyNH	BVU	-	-	31
75	PhO	BnGlyNH	BVU	-	-	29
77	p-Cl PhO	BnGlyNH	BVU	-	-	150
78	p-CF ₃ PhO	BnValNH	BVU	-	-	1.6
80	PhO	Me ₂ AspNH	BVU	-	-	158
81	PhO	Et ₂ GluNH	BVU	-	-	31
82	m-ClPhO	BnAlaNH	BVU	-	-	21
83	m-ClPhO	BnMe ₂ GlyNH	BVU	-	-	6.3
84	p-FphO	BnMe ₂ GlyNH	BVU	-	-	4.5

85	PhO	BnValNH	BVU	-	-	31.2
86	p-ClPhO	BnValNH	BVU	-	-	0.9
87	p-FphO	BnValNH	BVU	-	-	1.6
88	PhO	BnPhGlyNH	BVU	-	-	0.75
89	p-ClPhO	BnPhGlyNH	BVU	-	-	6.5
91	p-CF ₃ PhO	BnPhGlyNH	BVU	-	-	0.7
94	PhO	i-BuAlaNH	BVU	-	-	51
95	PhO	2-BuAlaNH	BVU	-	-	6.8
G	-	-	GemCyt	2.8	606.1	3.12
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

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).

- 5 Los ratones se dosificaron diariamente en un intervalo de concentraciones (0.01-10 μ M) y se evaluó el volumen del tumor frente al control.

Las estadísticas de Kaplan-Meier se calcularon con respecto a la supervivencia sin incidentes.

En los dibujos adjuntos:

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

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

La Figura 3 muestra las funciones de supervivencia sin incidentes v. día para cada uno de CPF31 y gemcitabina; y

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

Con referencia a los dibujos, se puede ver que el CPF31 es significativamente menos tóxico que la gemcitabina.

CPF31 fue significativamente eficaz para reducir el volumen del tumor de próstata y colon en relación con el control en dosis diarias de 5 y 10 μ M (3 y 6 μ g/mL). La gemcitabina no fue efectiva a la concentración no tóxica más alta.

- 20 Gemzar se ve en la Figura 1 como tóxico por encima de 1 μ M. En contraste, se ve que CPF31 de la Figura 2 tiene una toxicidad sustancialmente menor.

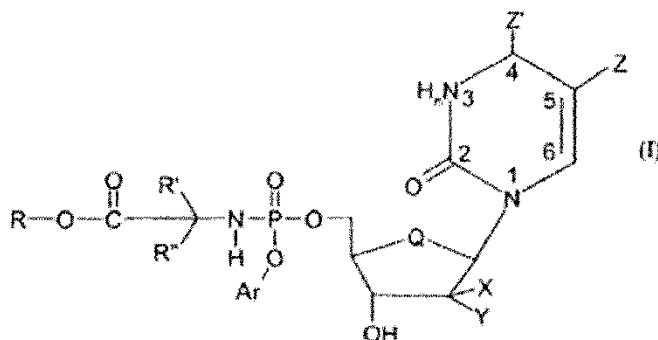
- 25 La Figura 3 muestra que CPF31 tiene efectos secundarios significativamente más bajos en una base comparable: 3 animales muestran una toxicidad grave (10% de pérdida de masa corporal) en GMZ y en CPF31 en el día 10, colectivamente 4 en GMZ y 1 en CPF31 en el día 11 y 5 en GMZ y 1 en CPF en el día 13. Al usar el análisis de Chi cuadrado combinando grupos de 5 y 10 μ M, la importancia es $p=0.193$, 0.078 y 0.0289 en los días 10, 11 y 13. Está claro que para el día 13, CPF31 muestra significativamente menos efectos secundarios, y los efectos contra el cáncer continúan superando a los de Gemzar,

La figura 3 muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, supervivencia sin incidencia: con base en la pérdida según la pérdida de peso. Un análisis de la proporción de Cox muestra que el CPF31 es mucho menos tóxico que el GMZ en función de la pérdida calculada para la pérdida de peso ($p=0.043$).

- 30 Se encontró que CPF31 estaba activo a 5 μ M *in vitro*, mientras que se encontró que Gemzar era activo a 600 μ M, con respecto a la misma línea de células de colon. La Figura 4 muestra los resultados de las pruebas *in vivo* a 5 μ M. La mayor actividad de CPF31 en la reducción del volumen del tumor se muestra en la Figura 4.

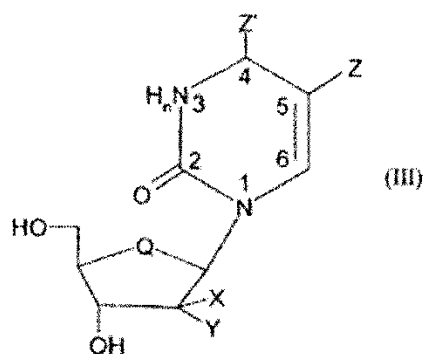
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto químico que tiene la fórmula I:

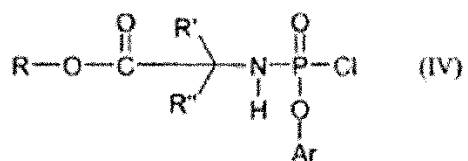


en donde:

- 5 R se selecciona de un grupo alquilo acíclico ramificado o no ramificado C₁-C₁₆, un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₂, un grupo fenilo o un grupo naftilo y un grupo bencilo; y en donde R está sin sustituir;
- R' y R'' se seleccionan independientemente de H, metilo (-CH₃), bencilo (-CH₂C₆H₅) y butilo secundario (-CH₂CH(CH₃)₂), o R' y R'' junto con el átomo de C al que están unidos, proporcionan un anillo C₅₋₆;
- Q es -O-;
- 10 X e Y son ambos F;
- Ar es naftilo o fenilo; y 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, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₃; alcoxi C₁₋₃; alquilo SC₁₋₃; -CN; - alquilo COC₁₋₃; y alquilo CO₂C₁₋₃;
- Z es H;
- 15 n es 0, Z' es -NH₂ y existe un doble enlace entre la posición 3 y la posición 4; o una sal, éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster de un compuesto en la fórmula I.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo alquilo acíclico ramificado o no ramificado C₁-C₆.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo alquilo cíclico C₅-C₇.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo bencilo.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde uno de R' y R'' es H y uno de R' y R'' es metilo.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Ar es naftilo.
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Ar es fenilo.
- 25 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Ar no está sustituido.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los sustituyentes en Ar pueden seleccionarse de F, Cl, CF₃ y NO₂.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un método de profilaxis o tratamiento del cáncer.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de combinar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el proceso la reacción de un compuesto de fórmula (III):



con un compuesto de fórmula (IV)



5 en donde Ar, n, Q, R, R', R'', X, Y, Z y Z' tienen los significados descritos en la reivindicación 1 y existe un doble enlace entre la posición 3 y la posición 4.

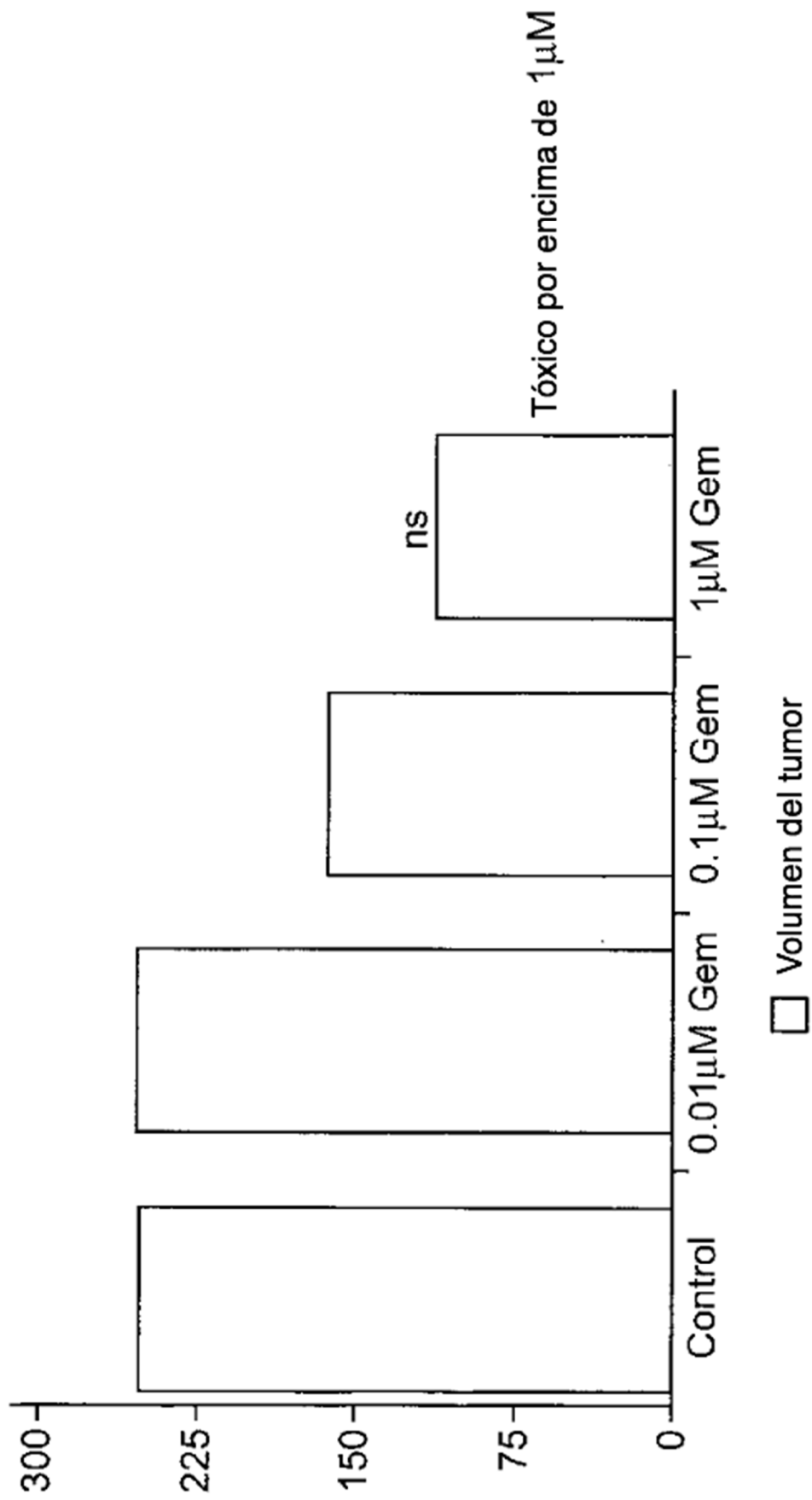
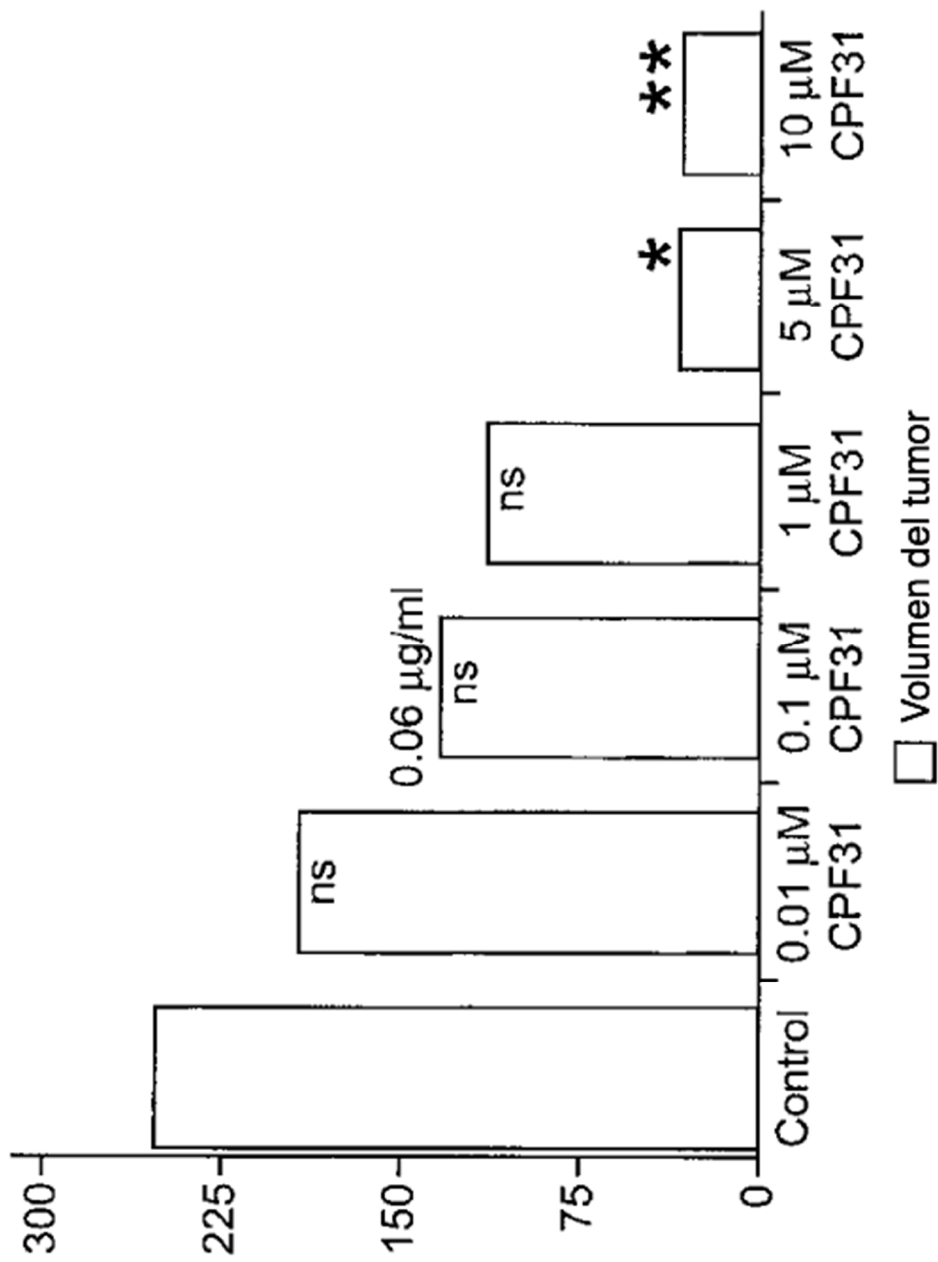


FIG. 1



* p=0.096 vs control; ** p=0.094 vs control

FIG. 2

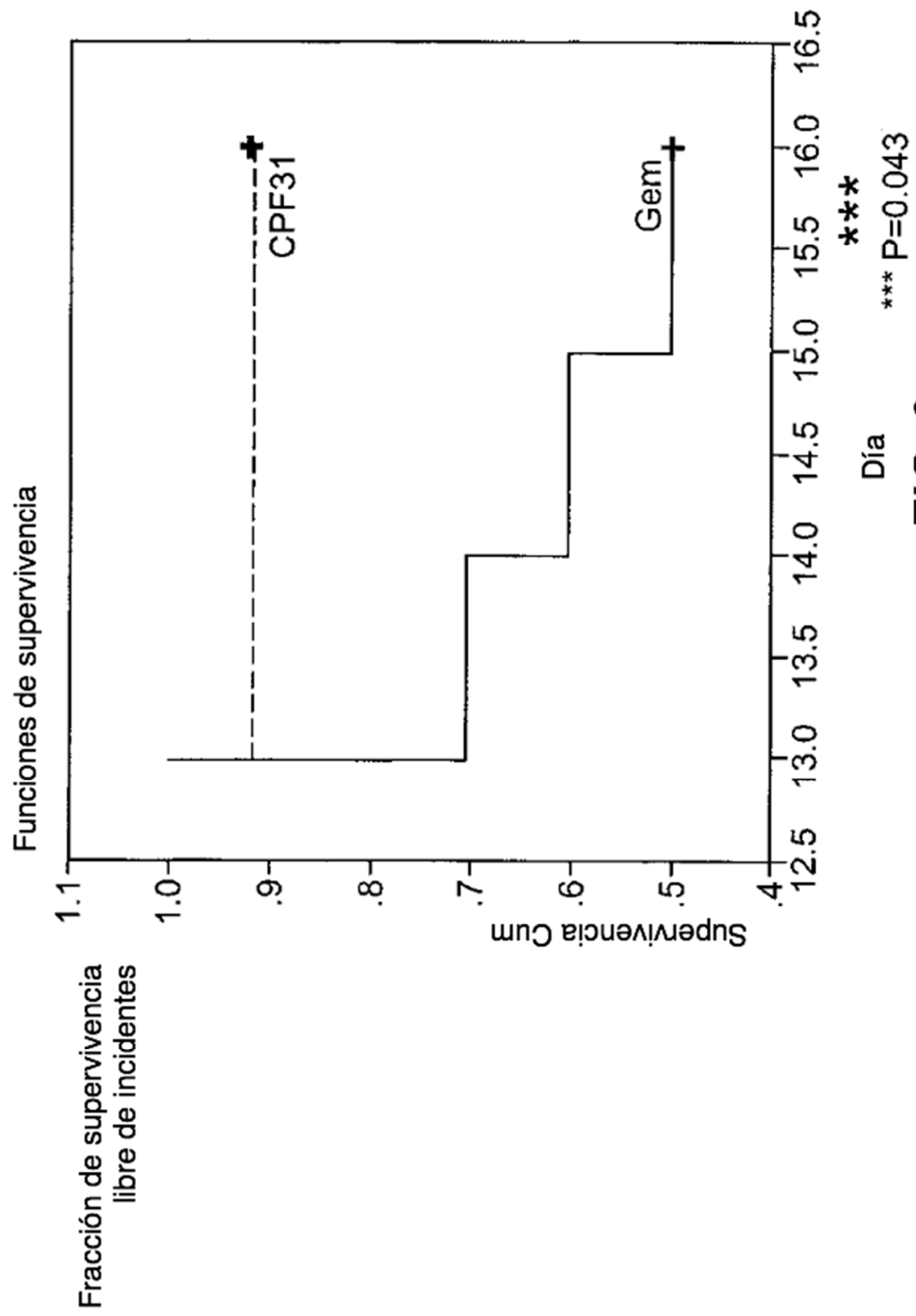


FIG. 3

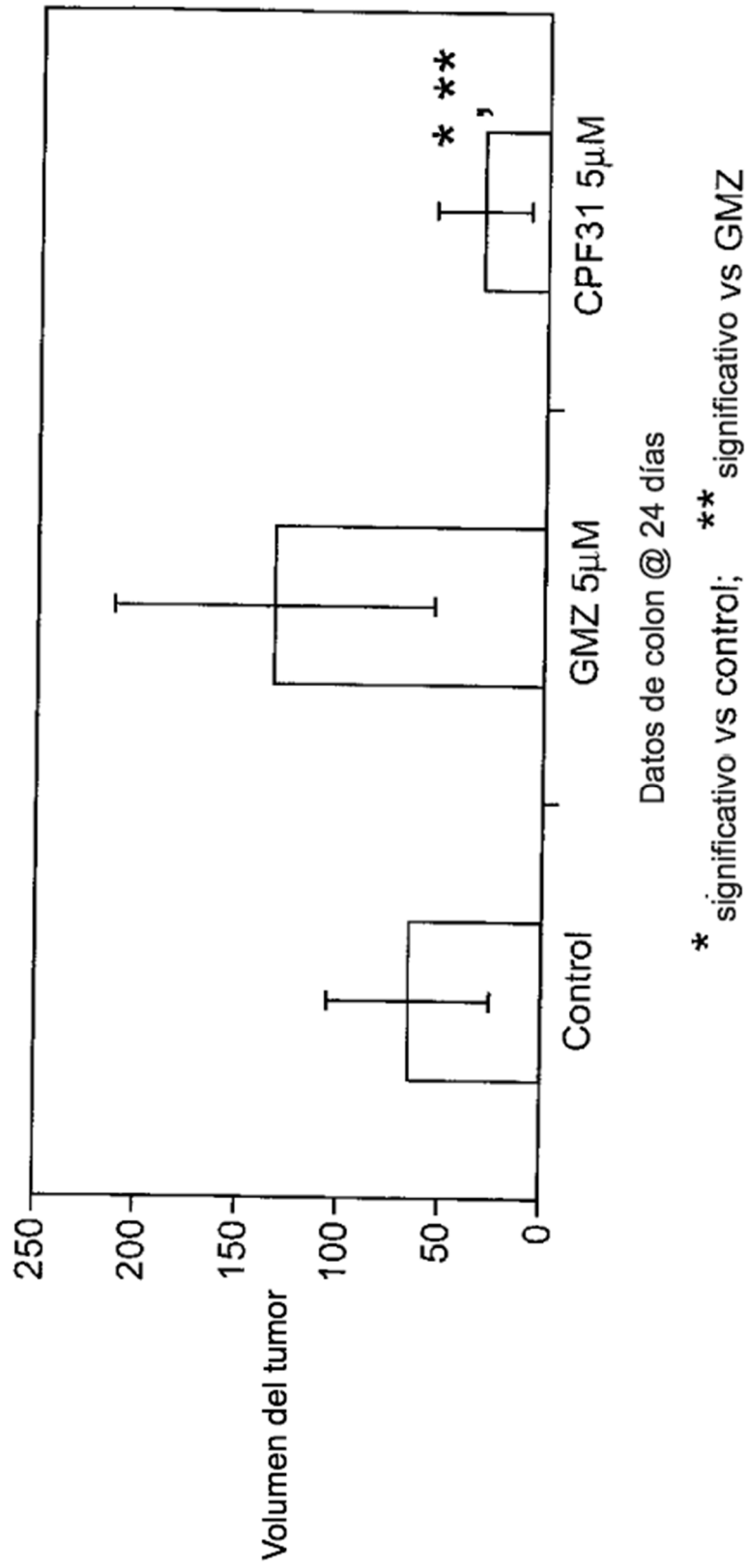


FIG. 4