



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 811**

51 Int. Cl.:

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01987756 .2**

96 Fecha de presentación : **18.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1411954**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54

Título: **Nucleósidos modificados para el tratamiento de infecciones virales y proliferación celular anormal.**

30

Prioridad: **18.10.2000 US 241488 P**
06.04.2001 US 282156 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73

Titular/es: **PHARMASSET, Inc.**
303A College Road East
Princeton, New Jersey 08450, US

72

Inventor/es: **Stuyver, Lieven y**
Watanabe, Kyoichi, A.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 811 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

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención incluye compuestos para su uso en el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae*.

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/241.488, presentada el 18 de octubre de 2000, y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/282.156, presentada el 6 de abril de 2001.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Flaviviridae

10 *Flaviviridae* es un grupo de virus de ARN monocatenario positivo con un tamaño de genoma de 9-15 kb. Son virus con envuelta de aproximadamente 40-50 nm. En el Comité Internacional de Taxonomía de Virus está disponible una visión general de la taxonomía de los *Flaviviridae*. La familia *Flaviviridae* consiste en tres géneros.

15 1. Flavivirus. Este género incluye el grupo del virus del Dengue (virus del Dengue, virus del Dengue tipo 1, virus del Dengue tipo 2, virus del Dengue tipo 3, virus del Dengue tipo 4), el grupo del virus de la encefalitis japonesa (virus Alfuy, virus de la encefalitis japonesa, virus Kookaburra, virus Koutango, virus Kunjin, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis de San Louis, virus de Stratford, virus Usutu y Virus del Nilo Occidental), el grupo del virus Modoc, el grupo del virus Río Bravo (virus Apoi, virus Rio Bravo, virus Saboya), el grupo del virus Ntaya, el grupo de la encefalitis transmitida por garrapatas (virus de la encefalitis transmitida por garrapatas), el grupo del virus Tyuleny, el grupo de virus Uganda S y el grupo de virus de la Fiebre Amarilla. Aparte de estos grupos principales, hay algunos Flavivirus adicionales que no están clasificados.

25 2. Hepacivirus. Este género contiene solo una especie, el virus de la Hepatitis C (VHC), que está compuesto por muchas clases, tipos y subtipos.

3. Pestivirus. Este género incluye el virus de la diarrea viral bovina-2 (VDVB-2), Pestivirus tipo 1 (incluyendo VDVB), Pestivirus tipo 2 (incluyendo Virus del Cólera del Cerdo) y Pestivirus tipo 3 (incluyendo el Virus de la Enfermedad de la Frontera).

30 Una de las infecciones más importantes por *Flaviviridae* en seres humanos se produce por el virus de la hepatitis C (VHC). Ésta es la segunda causa principal de hepatitis viral, con una estimación de 170 millones de portadores en todo el mundo (Organización Mundial de la Salud; Hepatitis C: prevalencia global, Registro Epidemiológico Semanal, 1997, 72, 341), de los que 3,9 millones residen en los Estados Unidos (Centros de Control de la Enfermedad; datos no publicados, <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/heptab3.htm>).

La organización genómica de los *Flaviviridae* comparte muchas características comunes. El genoma del virus de la hepatitis C (VHC) con frecuencia se usa como modelo. El VHC es un virus pequeño, con envuelta, con un genoma de ARN monocatenario positivo de ~ 9,6 kb dentro de la nucleocápsida. El genoma contiene una sola fase de lectura abierta (ORF) que codifica una poliproteína de poco más de 3.000 aminoácidos, que se escinde para generar las proteínas virales estructurales y no estructurales maduras. La ORF está flanqueada por regiones 5' y 3' no traducidas (NTR) de unos pocos cientos de nucleótidos de longitud, que son importantes para la traducción y replicación del ARN. La poliproteína traducida contiene el núcleo estructural (C) y las proteínas de la envuelta (E1, E2, p7) en el extremo N, seguido de las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Las proteínas estructurales maduras se generan por escisión por la peptidasa señal del huésped (véase: Hijikata, M. y col. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1991, 88, 5547; Hussy, P. y col. Virology, 1996, 224, 93; Lin, C. y col. J. Virol., 1994, 68, 5063; Mizushima, H. y col. J. Virol., 1994, 68, 2731; Mizushima, H. y col. J. Virol., 1994, 68, 6215; Santolini, E. y col. J. Virol., 1994, 68, 3631; Selby M. J. y col. Virology, 1994, 204, 114; y Grakoui, A. y col. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1993, 90, 10538). La unión entre NS2 y NS3 se escinde autocatalíticamente por la NS2/NS3 proteasa (véase: Hijikata, M. y col. J. Virol., 1993, 67, 4665 y Bartenschlager, R. y col. J. Virol., 1994, 68, 5045), mientras que las otras cuatro uniones se escinden por el dominio serina proteasa N-terminal de NS3 complejo con NS4A. (Véase: Failla, C. y col. J. Virol., 1994, 68, 3753; Lin, C. y col. J. Virol., 1994, 68, 8147; Tanji, Y. y col. J. Virol., 1995, 69, 1575 y Tai, C. L. y col. J. Virol., 1996, 70, 8477). La proteína NS3 también contiene la actividad helicasa dependiente de NTP que desenrolla el ARN dúplex durante la replicación. La proteína NS5B posee actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RDRP) (véase: Behrens, S. E. y col. EMBO J., 1996, 15, 12; Lohmann, V. y col. J. Virol., 1997, 71, 8416-8428 y Lohmann, V. y col., Virology, 1998, 249, 108), que es esencial para la replicación viral. (Ferrari, E. y col. J. Virol., 1999, 73, 1649). Se subraya que, a diferencia de VHB o VIH, en la replicación del VHC no está implicado ningún ADN. Recientemente en experimentos *in vitro* usando NS5B, se estudió la especificidad de sustrato por VHC-RDRP usando guanósina 5'-monofosfato (GMP), 5'-difosfato (GBP), 5'-trifosfato (GTP) y el 5'-trifosfato de 2'-desoxi y 2',3'-didesoxi guanósina (dGTP y ddGTP, respectivamente). Los autores reivindicaron que VHC-RDRP tiene una especificidad estricta por ribonucleósido 5'-trifosfatos y requiere los grupos 2' y 3'-OH. (Lohmann; Virology, 108). Sus experimentos sugieren que la presencia de sustituyentes 2' y 3' sería el pre-requisito para que nucleósido 5'-trifosfatos interaccionaran con VHC-RDRP y actuaran como sustratos o inhibidores.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto, y una composición

para su uso en el tratamiento de un huésped, incluyendo animales y especialmente seres humanos, infectado con *Flaviviridae*.

5 Es otro objeto proporcionar una composición para su uso en el tratamiento de un huésped, incluyendo animales y especialmente seres humanos, infectado con encefalitis C o VDVB.

También se describe un procedimiento más eficaz para cuantificar la carga viral y, en particular, la carga de VDVB o VHC, en un huésped, incluyendo animales, especialmente seres humanos.

SUMARIO DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona compuestos como se definen en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un huésped infectado con un virus que pertenece a la familia *Flaviviridae*.

15 Específicamente, la invención también incluye compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por *Flaviviridae*, incluyendo todos los miembros del género Hepacivirus (VHC), género Pestivirus (VDVB, VCFP (virus clásico de la fiebre porcina), VEB (virus de la enfermedad de Borna)) o género Flavivirus (virus del Dengue, grupo del virus de la encefalitis japonesa (incluyendo el Virus del Nilo Occidental) y virus de la fiebre amarilla).

20 En una realización, el nucleósido tiene un valor de CE_{50} (concentración eficaz para conseguir una inhibición viral del 50%), cuando se ensaya en un ensayo basado en células apropiado, menor de 15 micromolar y, más particularmente, menor de 10 ó 5 micromolar. En una realización preferida, el nucleósido está enriquecido enantioméricamente.

25 La actividad y toxicidad de los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido. A continuación se proporciona un procedimiento eficaz para cuantificar la carga viral en un huésped usando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real ("RT-PCR"). El procedimiento implica el uso de una molécula de sonda fluorescente inactivada, que puede hibridarse con el ADN o ARN viral diana. Después de la degradación exonucleolítica, puede supervisarse una señal fluorescente detectable. Usando esta técnica, el ADN o ARN amplificado por RT-PCR puede detectarse en tiempo real supervisando la presencia de señales de fluorescencia.

30 Esta memoria descriptiva demuestra:

(a) un procedimiento para cuantificar la carga viral en tiempo real usando RT-PCR como se describe en el presente documento;

35 (b) un procedimiento para cuantificar la carga viral de un *Flaviviridae*, incluyendo VDVB y VHC, en un huésped en tiempo real usando la RT-PCR, como se describe en el presente documento;

(c) un procedimiento para cuantificar la carga viral de VDVB en una línea celular MDBK o en una muestra de huésped en tiempo real usando la RT-PCR, como se describe en el presente documento;

5 (d) una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria a la región NS5B de VDVB NADL, como se describe en el presente documento; y

(e) una molécula de sonda con una secuencia de 5' -6-fam-AAATCCTCCTAACAAGCGGGTTCCAGG-tamara-3' (Secuencia ID N° 1) y cebadores con una secuencia con sentido: 5'-AGCCTTCAGTTTCTTGCTGATGT-3' (Secuencia ID 10 N° 2) y antisentido: 5'-TGTTGCGAAAGCACCAACAG-3' (Secuencia ID N° 3);

(f) un procedimiento para cuantificar la carga viral de VHC en una muestra o línea celular derivada de un huésped en tiempo real usando la RT-PCR, como se describe en el presente documento;

15 (g) una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria a la región 5' no codificante de VHC, como se describe en el presente documento; y

(h) una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria a la región codificante de VHC, como se describe en el presente documento; y

20 (i) una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria a la región 3' no codificante de VHC, como se describe en el presente documento; y

(j) una molécula de sonda con una secuencia de 5'-6-fam-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-tamara-3' (Secuencia ID N° 4) y cebadores con una 25 secuencia con sentido: 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T/C)GAGTGT-3' (Secuencia ID N° 5) y antisentido: 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3' (Secuencia ID N° 6).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un nucleósido de fórmula general (I-a) como se define en las reivindicaciones o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el 30 tratamiento de un huésped infectado con un virus que pertenece a la familia *Flaviviridae*.

También se desvela el uso de uno de los compuestos de fórmula (I-a) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral.

También se desvela una composición farmacéutica que incluye una cantidad antiviralmente eficaz de un nucleósido de la presente invención, o su sal farmacéuticamente 35 aceptable, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la

presente invención.

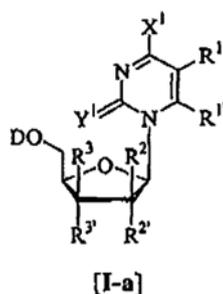
También se desvela una composición farmacéutica con un nucleósido de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes distintos eficaces como productos antivirales o antiproliferativos.

5 En otra divulgación se proporciona un procedimiento para la preparación de nucleósidos de la presente invención, y su sal farmacéuticamente aceptable.

En particular, la invención incluye los compuestos reivindicados para su uso en procedimientos para tratamiento o prevención, o usos en la fabricación de un medicamento para una infección por *Flaviviridae*, incluyendo todos los miembros del género Hepacivirus (VHC), género Pestivirus (VDVB, VCFP, VEB) o género Flavivirus (virus del Dengue, grupo del virus de la encefalitis japonesa (incluyendo el Virus del Nilo Occidental) y virus de la fiebre amarilla;

I. Compuestos de la Divulgación

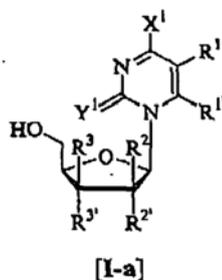
15 En una realización, el nucleósido anti-viral o anti-proliferativamente eficaz es un β -D nucleósido de fórmula general (I-a)



como se define en la reivindicación 1.

En una realización preferida, los β -D nucleósidos de fórmula general (I-a) se representan por los ejemplos proporcionados en la **Tabla 1**. Los compuestos marcados con un asterisco (*) se incluyen únicamente como ejemplos comparativos;

Tabla 1



ID	X ¹	Y ¹	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}
AA	NH ₂	O	H	H	OH	H	H	OH
AB	NH ₂	O	H	H	OH	H	H	I

(continuación)

ID	X ¹	Y ¹	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}
AC	NH ₂	O	H	H	OH	H	H	Cl
AD	NH ₂	O	H	H	OH	H	H	Br
AE *	NH ₂	O	H	H	OH	H	H	S-CN
AF *	NH ₂	O	H	H	OH	H	H	N ₃
AG	NH ₂	O	H	H	H	Cl	H	OH
AH	NH ₂	O	H	H	H	Br	H	OH
AI	NH ₂	O	H	H	H	OH	Br	H
AJ *	NH ₂	O	H	H	H	OH	H	H
AK *	NH ₂	O	H	H	H	OH	O-Ms	H
AL *	NH ₂	O	H	H	H	OH	O-Ts	H
AM *	CH ₂	O	H	H	O-Ms	H	H	OH
AN	NH ₂	O	H	H	Cl	H	H	OH
AO *	NE ₂	O	D	D	OH	H	H	OH
AP	NH ₂	O	F	H	OH	H	H	OH
AQ *	NH ₂	O	F	H	H	OH	H	OH
AR *	NH ₂	O	F	H	H	OH	H	H
AS	NH ₂	O	F	H	H	OH	Cl	H
AT	NH ₂	O	F	H	H	OH	Br	H
AU	NH ₂	O	F	H	H	Cl	H	OH
AV *	NH ₂	O	F	H	H	OH	O-Ts	H
AW *	NH ₂	O	F	H	H	OH	O-Ms	H
AX*	NH ₂	O	Cl	H	H	OH	O-Ms	H
AY *	NH ₂	O	Br	H	H	OH	O-Ms	H
AZ *	NH ₂	O	Br	H	H	OH	O-Ts	H
BA *	CH ₂	O	Br	H	H	OH	Cl	H
BB *	NH ₂	O	Br	H	H	OH	H	OH
BC *	NH ₂	O	Br	H	OH	H	H	OH
BD *	NH ₂	O	I	H	H	OH	O-Ms	H
BE	NH ₂	O	I	H	H	OH	Br	H
BF *	NH ₂	O	I	H	H	OH	O-Ts	H
BG	NH ₂	O	I	H	H	Cl	H	OH
BH	NH ₂	O	I	H	Br	H	H	OH
BI	NH ₂	O	OH	H	OH	H	H	OH
BJ *	NH ₂	O	NH ₂	H	H	OH	H	OH
BK	NH ₂	O	CH ₃	H	H	OH	Cl	H
BL *	NH ₂	NH	H	H	OH	H	H	OH
BM *	NH ₂	S	H	H	H	Se-fenilo	H	H
BN	NH-(2-Ph-Et)	O	H	H	OH	H	H	OH

(continuación)

ID	X ¹	Y ¹	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}
BO	NH-COCH ₃	O	H	H	OH	H	H	OH
BP *	NH-NH ₂	O	H	H	OH	H	H	OH
BQ*	NH-NH ₂	O	F	H	OH	H	H	OH
BR *	NH-NH ₂	O	CH ₃	H	H	OH	H	OH
BS *	NH-OH	O	H	H	H	OH	H	OH
BT *	NH-OH	O	F	H	H	OH	H	OH
BU *	NH-OH	O	Br	H	H	OH	H	OH
BV *	NH-OH	O	I	H	H	OH	H	OH
BW	NH-OH	O	H	H	OH	H	H	OH
BX	OH	O	OH	H	OH	H	H	OH
BY *	OH	O	NH ₂	H	H	OH	H	OH
BZ	OH	O	F	H	OH	H	H	OH
CA *	OH	O	F	H	H	O-Ts	H	OH
CB *	OH	O	F	H	H	O-Ms	H	O-Ms
CC *	OH	O	F	H	H	OH	H	OH
CD *	OH	O	F	H	H	OH	H	O-Ts
CE	OH	O	F	H	H	H	H	OH
CF *	O-Et	O	H	H	H	O-Bz	H	O-Bz
CG *	S-CH ₃	O	H	H	H	F	H	OH
CH *	SH	O	H	H	H	OH	H	OH
CI *	SH	O	F	H	H	OH	H	OH
CJ *	N ₃	O	H	H	H	H	H	H
CK *	NH-(2-Ph-Et)	O	H	H	H	OH	H	OH
CL *	OH	O	OH	H	H	OH	H	OH
CM *	OH	O	H	H	H	OH	H	H

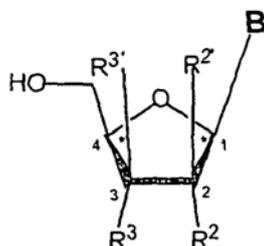
En una realización, el nucleósido tiene un CE₅₀ (concentración eficaz para alcanzar una inhibición viral del 50%), cuando se ensaya en un ensayo basado en células apropiado, de 5 menos de 15 micromolar, y más particularmente menos de 10 ó 5 micromolar. En una realización preferida, el nucleósido está enantioméricamente enriquecido.

II. Estereoisomería y Polimorfismo

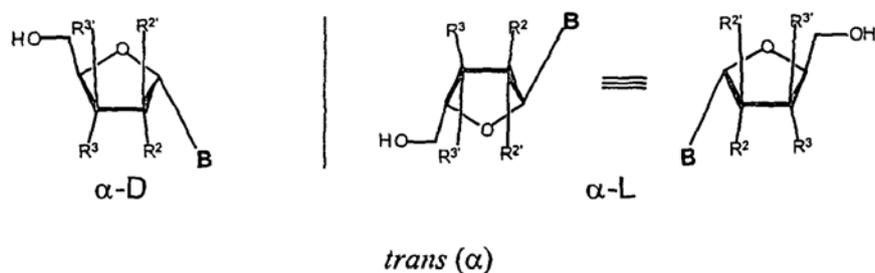
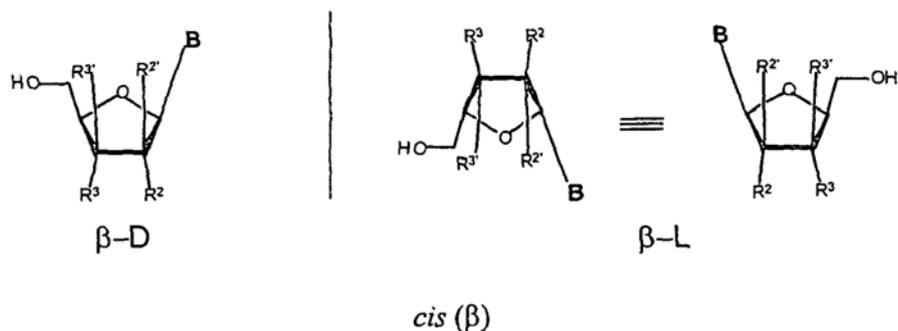
Los compuestos de la presente invención que tienen un centro quiral pueden existir en, y aislarse en, formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar 10 polimorfismo. La presente invención incluye la forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas en el presente documento. Las formas ópticamente activas pueden prepararse, por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización,

por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o por resolución enzimática.

Como se muestra a continuación, un nucleósido contiene al menos dos átomos de carbono quirales críticos (*). En general, los sustituyentes en los carbonos quirales [la base de purina o pirimidina especificada (denominada sustituyente C1 cuando se usa la numeración del intermedio de anillo de azúcar) y CH₂OH (denominado sustituyente C4)] del nucleósido pueden ser *cis* (en el mismo lado) o *trans* (en lados opuestos) con respecto al sistema de anillo de azúcar. Los racematos *cis* y *trans* consisten en un par de isómeros ópticos. Por lo tanto, cada compuesto tiene cuatro estereoisómeros individuales. Los cuatro estereoisómeros se representan por las siguientes configuraciones (cuando se orienta el resto azúcar en un plano horizontal de tal forma que el resto -O- está en negro): (1) *cis*, con los dos grupos "arriba", que se denomina β-D; (2) la imagen especular, es decir, *cis*, con los dos grupos "abajo", que es la imagen especular que se denomina β-L; (3) *trans* con el sustituyente C4 "arriba" y el sustituyente C1 "abajo" (denominado α-D); y (4) *trans* con el sustituyente C4 "abajo" y el sustituyente C1 "arriba" (denominado α-L). Los dos enantiómeros *cis* juntos se denominan mezcla racémica de enantiómeros β, y los dos enantiómeros *trans* se denominan mezcla racémica de enantiómeros α.



Los cuatro estereoisómeros posibles de los nucleósidos se ilustran a continuación.



La presente invención incluye los estereoisómeros $\beta\text{-D}$ de los compuestos de fórmula (I-a)

III. Definiciones

- 5 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un hidrocarburo primario, secundario o terciario, lineal, ramificado o cíclico, saturado, que incluye, pero sin limitación, los de C_1 a C_{16} , y específicamente incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *i*-butilo, pentilo, ciclopentilo,
- 10 dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo,
- 15 fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, en forma no protegida, o protegida si es necesario, como es sabido por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Segunda Edición, 1991.

El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo alquilo de C₁ a C₄ saturado, lineal, ramificado, o si es apropiado, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), que incluye formas sustituidas y sin sustituir.

5 El término "alquileo" o "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbídilo saturado de configuración lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitación, los que tienen de uno a diez átomos de carbono. Dentro del alcance de este término se incluyen metileno, 1,2-etano-diílo, 1,1-etano-diílo, 1,3-propano-diílo, 1,2-propano-diílo, 1,3-butano-diílo, 1,4-butano-diílo y similares. El grupo alquileo u otro resto divalente desvelado en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste
10 en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados carboxilo, alquilamino, azido, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, tiol, imino, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no
15 inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, en forma no protegida, o protegida según sea necesario, como es sabido por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Segunda Edición, 1991.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique
20 otra cosa, se refiere a fenilo, bifenilo, o naftilo, y preferentemente fenilo. El término incluye restos sustituidos y sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, yodo, hidroxilo, azido, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, en forma no protegida, o protegida según sea necesario, como es sabido
25 por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Segunda Edición, 1991.

El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El término "alcarilo" o
30 "alquilarilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo arilo como se ha definido anteriormente. En cada uno de estos grupos, el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente y el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste
35 en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, azido, derivados

carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, tiol, imino, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, en forma no protegida, o protegida según sea necesario, como es sabido por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Segunda Edición, 1991. Dentro del alcance del término arilo se incluyen específicamente fenilo; naftilo; fenilmetilo; feniletilo; 3,4,5-trihidroxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; 3,4,5-trietoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenilo; 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo; 4-fluorofenilo; 4-cloro-1-naftilo; 2-metil-1-naftilmetilo; 2-naftilmetilo; 4-clorofenilmetilo; 4-*t*-butilfenilo; 4-*t*-butilfenilmetilo y similares.

El término "alquilamino" o "arilamino" se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "enantioméricamente enriquecido" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir un nucleósido que incluye al menos aproximadamente el 95%, preferentemente al menos el 96%, más preferentemente al menos el 97%, aún más preferentemente, al menos el 98%, y aún más preferentemente al menos aproximadamente el 99% o más de un solo enantiómero de ese nucleósido. Cuando se hace referencia a un nucleósido de una configuración particular (D o L) en esta memoria descriptiva, se supone que el nucleósido es un nucleósido enantioméricamente enriquecido, a menos que se indique otra cosa.

El término "hospedador", como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que el virus puede replicarse, incluyendo líneas celulares y animales, y preferentemente un ser humano. Como alternativa, el hospedador puede portar una parte del genoma viral, cuya replicación o función puede verse alterada por los compuestos de la presente invención. El término hospedador se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con todo, o parte, del genoma viral y animales, en particular, primates (incluyendo chimpancés) y seres humanos. Con respecto a la proliferación celular anormal, el término "hospedador" se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que puede imitarse la proliferación celular anormal. El término hospedador se refiere específicamente a células que proliferan de forma anormal, por causas naturales o no naturales (por ejemplo, a partir de una mutación genética o ingeniería genética, respectivamente), y animales, en particular, primates (incluyendo chimpancés) y seres humanos. En la mayoría de las aplicaciones animales de la presente invención, el hospedador es un paciente humano. Sin

embargo, las aplicaciones veterinarias, en ciertas indicaciones, se anticipan claramente por la presente invención (tal como el virus de la diarrea bovina viral en ganado, virus del cólera porcino en cerdos, y virus de la enfermedad de la frontera en ovejas).

5 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto que, después de la administración a un paciente, proporciona el compuesto activo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, entre muchos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

IV. Sales Farmacéuticamente Aceptables

En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácidos o bases no tóxicas y estables, puede ser apropiada la administración del compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable: Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, entre muchos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. En particular, son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos, que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado, proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden fabricarse sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

V. Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas basadas en un compuesto β -D de fórmula (I-a) o su sal farmacéuticamente aceptable pueden prepararse en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una infección por virus *Flaviviridae*, opcionalmente en combinación con un aditivo, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la infección o afección a tratar, su gravedad, el régimen de tratamiento a emplear, la

farmacocinética del agente usado, así como el paciente tratado.

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, el compuesto de acuerdo con la presente invención se formula preferentemente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En general, es preferente administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero las formulaciones pueden administrarse por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, por supositorios u otra vía. Las formulaciones intravenosas e intramusculares preferentemente se administran en solución salina estéril. Un experto habitual en la materia puede modificar la formulación dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o se comprometa su actividad terapéutica. En particular, una modificación de un compuesto deseado para hacer que sea más soluble en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse fácilmente mediante una modificación rutinaria (formulación de sal, esterificación, etc.).

En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, se hace referencia a la forma de profármaco del compuesto, especialmente incluyendo derivados acilados (acetilados u otros) y derivados éter, ésteres de fosfato y diversas formas de sal de los presentes compuestos. Un experto habitual en la materia reconocerá cómo modificar fácilmente el presente compuesto para proporcionar una forma de profármaco para facilitar la liberación del compuesto activo en un sitio dirigido dentro del organismo del huésped o paciente. El experto también aprovechará parámetros farmacocinéticos favorables de la forma de profármaco, cuando sea aplicable, para liberar el compuesto deseado en un sitio diana dentro del organismo huésped o paciente para maximizar el efecto deseado del compuesto en el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* (incluyendo VHC).

La cantidad de compuesto incluida dentro de formulaciones terapéuticamente activas, de acuerdo con la presente invención, es una cantidad eficaz para tratar una infección por *Flaviviridae* (incluyendo VHC). En general, una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto en forma de dosificación farmacéutica normalmente varía de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o más, dependiendo del compuesto usado, la afección o infección tratada y la vía de administración. Para los fines de la presente invención, una cantidad profiláctica o preventivamente eficaz de las composiciones, de acuerdo con la presente invención, está dentro del mismo intervalo de concentraciones que se ha indicado anteriormente para una cantidad terapéuticamente eficaz y normalmente es igual que una cantidad terapéuticamente eficaz.

La administración del compuesto activo puede variar desde administraciones continuas

(goteo intravenoso) a varias administraciones orales al día (por ejemplo, Q.I.D., B.I.D., etc.) y puede incluir la administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente que potencia la penetración), bucal y por supositorios, entre otras vías de administración. También pueden usarse comprimidos orales con recubrimiento entérico para mejorar la biodisponibilidad y la estabilidad de los compuestos desde una vía de administración oral. La forma de dosificación más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido, así como de la gravedad de la enfermedad en el paciente. Son particularmente preferidas las formas de dosificación oral, debido a la facilidad de administración y a la adherencia favorable prospectiva del paciente.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención preferentemente se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales para producir una dosis. Un vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. Para preparar composiciones farmacéuticas en forma de dosificación oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De esta manera, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, pueden usarse vehículos y aditivos adecuados incluyendo agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Para preparaciones orales sólidas tales como polvos, comprimidos, cápsulas y para preparaciones sólidas tales como supositorios, pueden usarse vehículos y aditivos adecuados incluyendo almidones, vehículos de azúcar, tales como dextrosa, manitol, lactosa y vehículos relacionados, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden tener un revestimiento entérico para la liberación sostenida por técnicas convencionales. El uso de estas formas de dosificación puede impactar significativamente sobre la biodisponibilidad de los compuestos en el paciente.

Para formulaciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril o solución acuosa de cloruro sódico, aunque también pueden incluirse otros ingredientes, incluyendo los que ayudan a la dispersión. Cuando se va a usar agua estéril y se va a mantener estéril, las composiciones y vehículos también deben esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

También pueden prepararse suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a antígenos virales) por procedimientos convencionales para producir vehículos

farmacéuticamente aceptables. Esto puede ser apropiado para la liberación de nucleósidos, compuestos de acuerdo con la presente invención.

En realizaciones particularmente preferidas de acuerdo con la presente invención, los compuestos y composiciones se usan para tratar, prevenir o retrasar el inicio de las infecciones por *Flaviviridae* (incluyendo VHC). Preferentemente, para tratar, prevenir o retrasar el inicio de la infección o afección, las composiciones se administrarán en forma de dosificación oral en cantidades que varían de aproximadamente 250 microgramos hasta aproximadamente 1 gramo o más al menos una vez al día, preferentemente, o hasta cuatro veces al día. Los presentes compuestos preferentemente se administran por vía oral, pero pueden administrarse por vía parenteral, tópica o en forma de supositorios.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, debido a su baja toxicidad para las células huésped en ciertos casos, pueden emplearse ventajosamente de forma profiláctica para prevenir infecciones por *Flaviviridae* (incluyendo VHC) o para prevenir la aparición de síntomas clínicos asociados con dicha infección o afección viral. De esta manera, la presente invención también incluye compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento profiláctico de *Flaviviridae* (incluyendo VHC). En este aspecto, de acuerdo con la presente invención, las presentes composiciones se usan para prevenir o retrasar el inicio de una infección por *Flaviviridae* (incluyendo VHC). Este procedimiento profiláctico comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento, o que tiene riesgo de desarrollar el virus o afección, de una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención eficaz para aliviar, prevenir o retrasar el inicio de la infección o afección viral. En el tratamiento profiláctico de acuerdo con la presente invención, se prefiere que el compuesto antiviral o antiproliferativo utilizado tenga baja toxicidad y preferiblemente no tenga toxicidad para el paciente. Se prefiere particularmente en este aspecto de la presente invención que el compuesto que se use sea máximamente eficaz contra el virus o afección y presente un mínimo de toxicidad para el paciente. En el caso de *Flaviviridae* (incluyendo VHC), los compuestos de acuerdo con la presente invención que pueden usarse para tratar estos estados de enfermedad pueden administrarse dentro del mismo intervalo de dosificación para el tratamiento terapéutico (es decir, de aproximadamente 250 microgramos hasta 1 gramo o más de una a cuatro veces al día para una forma de dosificación oral), como agente profiláctico para prevenir la proliferación de un *Flaviviridae* (incluyendo VHC) o, como alternativa, para prolongar el inicio de infecciones por *Flaviviridae* (incluyendo VHC) que se manifiestan en síntomas clínicos.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse en combinación o alternación con uno o más agentes antivirales, anti-VHB, anti-VHC o anti-

herpéticos o interferón, agentes anticancerosos o antibacterianos, incluyendo otros compuestos de la presente invención. Ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser eficaces para aumentar la actividad biológica de ciertos agentes de acuerdo con la presente invención al reducir el metabolismo, catabolismo o inactivación de otros compuestos y, como tales, se co-administran para este fin deseado.

La presente invención se ilustra adicionalmente en las siguientes secciones. La sección de detalles experimentales y ejemplos contenidos en el presente documento se proporcionan para ayudar a comprender la invención.

VI. Terapias para el tratamiento de infección por *Flaviviridae*

Se ha reconocido que después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral pueden aparecer variantes de virus resistentes a fármacos. La resistencia a fármacos la mayoría de las veces se produce típicamente por mutación de un gen que codifica una enzima usada en el ciclo de replicación viral y, más típicamente en el caso de VHC, la ARN polimerasa dependiente de ARN. Se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra una infección viral puede prolongarse, aumentarse o restaurarse mediante la administración del compuesto en combinación o alternación con un segundo, y quizás tercer, compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la causada por el fármaco principal. Como alternativa, mediante tal terapia de combinación o alternación pueden alterarse la farmacocinética, biodistribución u otros parámetros del fármaco. En general, la terapia de combinación típicamente se prefiere con respecto a la terapia de alternación porque induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus.

Los ejemplos de agentes que se han identificado como activos contra el virus de la hepatitis C y, por lo tanto, pueden usarse en combinación o alternación con uno o más nucleósidos de fórmula general (I-a) incluyen:

(a) Interferón y ribavirina (Battaglia, A. M. y col. *Ann. Pharmacother.* 2000, 34, 487; Berenguer, M. y col., *Antivir. Ther.* 1998, 3 (Supl. 3), 125);

(b) Inhibidores de la proteasa NS3 basados en el sustrato (Attwood y col., documento PCT WO 98/22496, 1998; Attwood y col., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259; Attwood y col. Publicación de Patente Alemana DE 19914474; Tung y col. documento PCT WO 98/17679), incluyendo alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como ácido borónico o fosfonato (Llinas-Brunet, y col. PCT WO 99/07734);

(c) Inhibidores no basados en sustrato tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitrobenzamida (Sudo K., y col., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643 y Sudo K. y col. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1998, 9, 186),

incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo *para*-fenoxifenilo;

(d) Derivados de tiazolidina que muestran una inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B (Sudo K. y col. Antiviral Research 1996, 32, 9) especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamofilo condensado sustituido con una cadena alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193;

(e) Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. y col., J. EBS Letters 421, 217 y Takeshita N. y col. Analytical Biochemistry 1997, 247, 242;

(f) Una fenantrenoquinona que posee actividad contra la proteasa de VHC en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía, aislada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. y col. Tetrahedron Letters 1996, 37, 7229) y Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griscofuluum*, que demuestra actividad en un ensayo de centelleo por proximidad (Chu M. y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949);

(g) Inhibidores selectivos de NS3 basados en la macromolécula elgina C, aislada de sanguijuela (Qasim M.A. y col. Biochemistry 1997, 36, 1598);

(h) Inhibidores de la helicasa de VHC (Diana G. D. y col., Patente de Estados Unidos N° 5.633.358 y Diana G. D. y col. documento PCT WO 97/36554);

(i) Inhibidores de la polimerasa de VHC tales como análogos de nucleótido, gliotoxina (Ferrari R. y col. Journal of Virology, 1999, 73, 1649) y el producto natural cerulenina (Lohmann V. y col. Virology 1998, 249, 108);

(j) Oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios al menos a una parte de una secuencia del VHC (Anderson y col. Patente de Estados Unidos N° 6.174.868) y, en particular, los tramos de secuencia en la región 5' no codificante (NCR) (Alt M. y col. Hepatology 1995, 22, 707), o nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante del núcleo del ARN de VHC (Alt M. y col. Archives of Virology 1997, 142, 589 y Galderisi U. y col., Journal of Cellular Physiology 1999, 81:2151);

(k) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N. y col. Publicación de Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y. y col. Publicación de Patente Japonesa JP-10101591);

(l) Ribozimas resistentes a nucleasa (Maccjak D. J. y col., Hepatology 1999, 30, abstract 995);

(m) Amantadina, tales como rimantadina (Smith, Abstract from Annual Meeting of the

American Gastroenterological Association and AASLD, 1996);

(n) Quinolonas tales como ofloxacina, ciprofloxacina y levofloxacina (AASLD Abstracts, Hepatology, Oct. 1994, Program Issue, 20(4), pt. 2, abstract nº 293);

(o) Análogos de nucleósido (Ismaili y col., documento WO 01/60315; Storer documento WO 01/32153); incluyendo 2'-desoxi-L-nucleósidos (Watanabe y col., documento WO 01/34618), y 1-(β-L-ribofuranosil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (levovirin™) (Tam, documento WO 01/46212). Por ejemplo, el documento WO 01/60315, que está comprendido en el estado de la técnica según el Art. 54(3) EPC, desvela el uso de 3'-desoxicitidina para el tratamiento o prevención de una infección por Flavivirus. Además, el documento WO 02/18404, que está comprendido en el estado de la técnica según el Art. 54(3) EPC, desvela el uso de F-fluorocitidina para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. En el documento WO 98/18324 se describe un protocolo general para explorar una biblioteca que contiene millones de análogos de ribonucleósido para ensayar si tienen actividad antiviral; y

(p) Otros diversos compuestos incluyendo 1-amino-alkilciclohexanos (Gold y col., Patente de Estados Unidos Nº 6.034.134), alkil lípidos (Chojkier y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757), vitamina E y otros antioxidantes (Chojkier y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757), escualeno, ácidos biliares (Ozeki y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.846.964), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico (Diana y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.830.905), bencenodicarboxamidas (Diana y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.633.388), derivados de ácido poliadenílico (Wang y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.496.546), 2',3'-didesoxiinosina (Yarchoan y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.026.687), benzimidazoles (Colacino y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.891.874), glucaminas (Mueller y col., documento WO 01/08672), compuestos de 1,5-imino-D-glucitol sustituidos (Mueller y col., documento WO 00/47198).

VII. Protocolo Sintético

Los compuestos de fórmula (I-a) pueden sintetizarse por cualquier medio conocido en la técnica. En particular, los compuestos pueden fabricarse por tres rutas distintas: (a) a partir de un nucleósido preformado, (b) condensación de un azúcar modificado o ribosa no modificada con purina o pirimidina, y (c) combinación de las dos rutas. Como la estructura de 3-desoxi-D-eritropentofuranosa se encuentra en el antibiótico nucleosídico, cordicepina, se ha informado sobre numerosas síntesis totales de este antibiótico durante los años 1960 (véase: Lee, W. W. y col. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1906; Walton, E. y col. J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 2952; Suhadolnik, R. J. y col. Carbohydr. Res., 1968, 61, 545; Ikehara, M. y col. Chem. Pharm. Bull.,

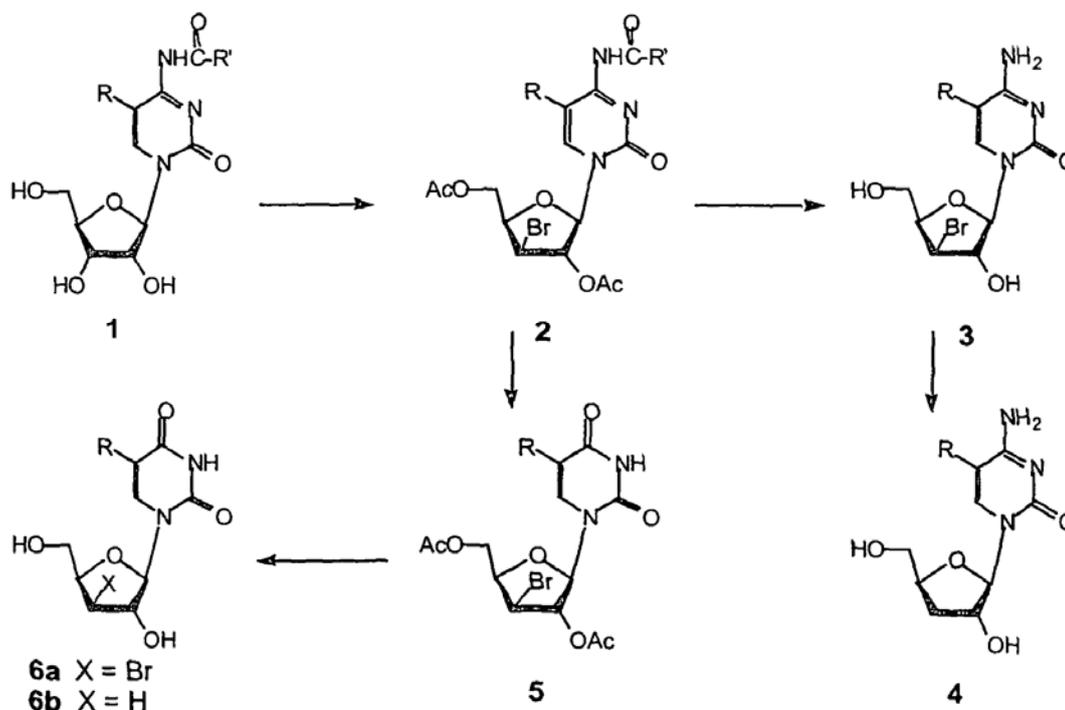
1967, 15, 94; Kaneko, M. y col. Chem. Pharm. Bull. 1972, 20, 63). En una realización preferida de la invención, la preparación de nucleósidos 3'-desoxi a partir de nucleósidos preformados se realiza de las siguientes formas;

A. Compuestos de Tipo Ia

5 (i) Síntesis a partir de nucleósidos preformados:

A partir de las enseñanzas de Marumoto, R. y col. Chem. Pharm. Bull. 1974, 22, 128 en las que se trata N⁴-acetilcitidina con bromuro de acetilo para dar 2',5'-di-O-acetil-3'-bromo-3'-desoxi-β-D-xilofuranosil-citosina (2, R = Ac), los nucleósidos de citidina N⁴-protegida pueden derivatizarse para formar nucleósidos de pirimidina (I-a) como se muestra en el **Esquema 1**.

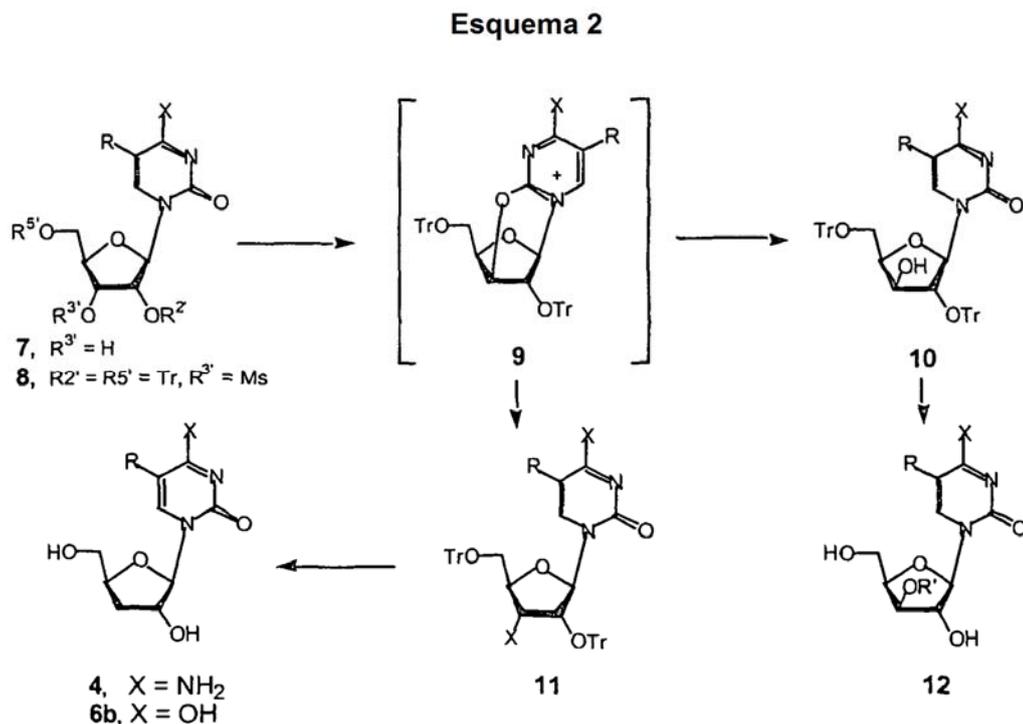
Esquema 1



10 Un nucleósido de D-citidina N⁴-protegida **1** puede tratarse con un haluro de ácido, tal como bromuro de acetilo, para dar el 3'-halo-xilo-nucleósido correspondiente **2**. La desacetilación de **2** para dar **3**, seguida de deshalogenación reductora, proporciona los derivados de 3'-desoxicitidina deseados **4**. El tratamiento de **2** con un ácido, preferentemente ácido acético acuoso en ebullición, da el nucleósido de uracilo protegido correspondiente **5**, que puede convertirse fácilmente en el 3'-bromo-xilo nucleósido libre **6a**, a partir del cual pueden obtenerse los derivados de 3'-desoxiuridina **6b** por desbromación reductora.

En una realización alternativa para la preparación de nucleósidos I-a, la 2',5'-di-O-tritilación de un ribonucleósido da **7** (R^{2'} = R^{5'} = Tr) que se convierte en los 3'-O-mesilatos

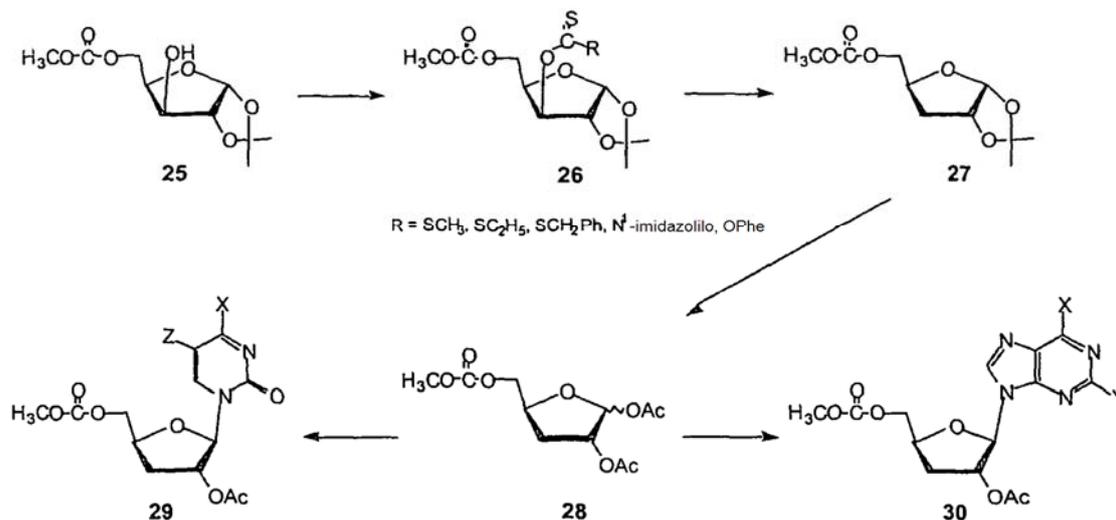
correspondientes **8** (**Esquema 2**). El tratamiento de **8** con hidróxido potásico o sódico diluido da el derivado de xilo correspondiente **10** a través del nucleósido anhidro **9** que, después de la des-O-tritilación, proporciona **12**. La mesilación de **10**, seguida de des-O-tritilación, produce el xilo-nucleósido de 3'-O-mesilo. Después del tratamiento de **8** con bromuro de litio o yoduro sódico, se forma el derivado de 3'-desoxi-3'-halógeno correspondiente **11** a través de **9** que, después de la des-O-tritilación, seguida de hidrogenólisis, se convierte en el derivado de 3'-desoxiuridina deseado **6b**.



(ii) Síntesis por condensación de un azúcar apropiado con una base.

10 Los derivados de azúcar apropiados deberían prepararse para condensación con la base seleccionada. Aunque hay varios procedimientos para la síntesis de derivados de 3-desoxi-D-eritropentofuranosa (3-desoxi-D-ribofuranosa) (véase: Lee, W. W. y col. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1906; Walton, E. y col. J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 2952; Lin, T.-S. y col. J. Med. Chem., 1991, 34, 693; Ozols, A. M. y col. Synthesis, 1980, 557), se desarrollaron nuevos
 15 procedimientos para la presente invención como se muestra en el **Esquema 5**.

Esquema 5

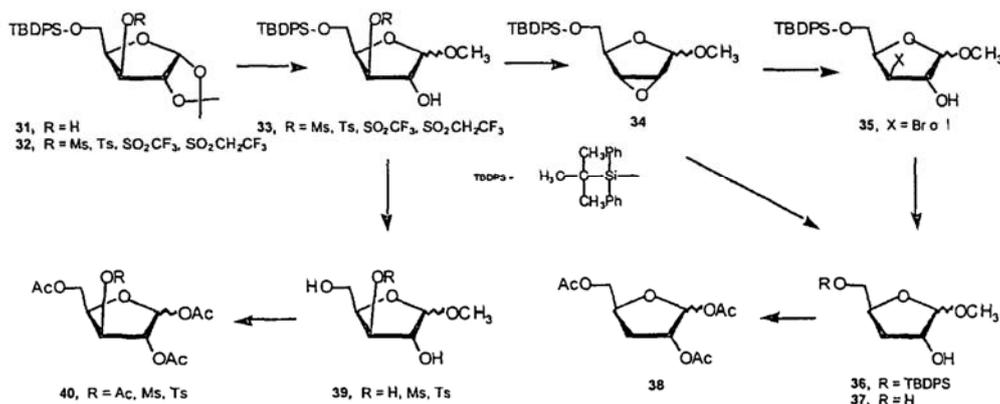


La 1,2-O-isopropilideno-5-O-metoxicarbonil- α -D-xilo-furanosa (**25**) se convierte en el derivado de 3-tiocarbonilo correspondiente **26**, seguido de desoxigenación de radicales libres usando hidruro de trialquilestaño en presencia de un iniciador de radicales, tal como 2,2'-azobisisobutironitrilo. El producto desoxigenado **27** se acila con una mezcla de ácido acético, anhídrido acético y ácido sulfúrico para dar **28**, que después se condensa con una base siliada usando el procedimiento de Vorbruggen (véase: Niedballa, U. y col. J. Org. Chem., 1976, 41, 2084; Vorbruggen, H. y col. Chem. Ber., 1981, 114, 1234; Kazinierczuk, Z. y col. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 6379) para obtener el nucleósido de pirimidina **29** (Tipo I-a) o un nucleósido de purina relacionado. El grupo 5-OH puede estar protegido, como alternativa, con otros grupos acilo, tales como benzoílos, *p*-nitrobenzoílos, *p*-clorobenzoílos o *p*-metoxibenzoílos así como con otros grupos siliilo, tales como grupos *t*-butildimetilsililo o *t*-butildifenilo.

Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 6**, la 1,2-O-isopropilideno-5-O-(*t*-butildifenilsilil)- α -D-xilofuranosa (**31**) puede estar sulfonilada con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de tresilo en piridina para obtener **32**. Después de la metanólisis de **32**, el metilo xilósido **33** puede tratarse con una base, tal como metóxido sódico en metanol, para proporcionar el ribo-epóxido **34**. La apertura del epóxido **34** con hidruro de litio y aluminio produce estereoselectivamente el 3-desoxi azúcar **36**. El tratamiento de **34** con bromuro de litio o yoduro sódico en acetona o 2-butanona da el 3-halogeno-3-desoxi xilósido **35**. La deshalogenación reductora de **35** proporciona **36**. La retirada del grupo protector de 5'-siliilo con una fuente de iones fluoruro, tal como fluoruro de tri-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano o fluoruro ácido de trietilamonio da **37**. La acilación de **37** con anhídrido acético y ácido acético en presencia de ácido sulfúrico da tri-O-acetil-3-desoxi-D-ribofuranosa **38**. Además, el

tratamiento con fluoruro convierte **33** en **39**, que, después de la acetilación, proporciona **40**. Estos azúcares acetilados **38** y **40** pueden condensarse con bases de pirimidina pertrimetilsililadas usando el procedimiento de Vorbrueggen para dar el nucleósido 3'-modificado. El grupo protector de *t*-butildifenilsililo puede reemplazarse por el grupo *t*-butildimetilsililo.

Esquema 6

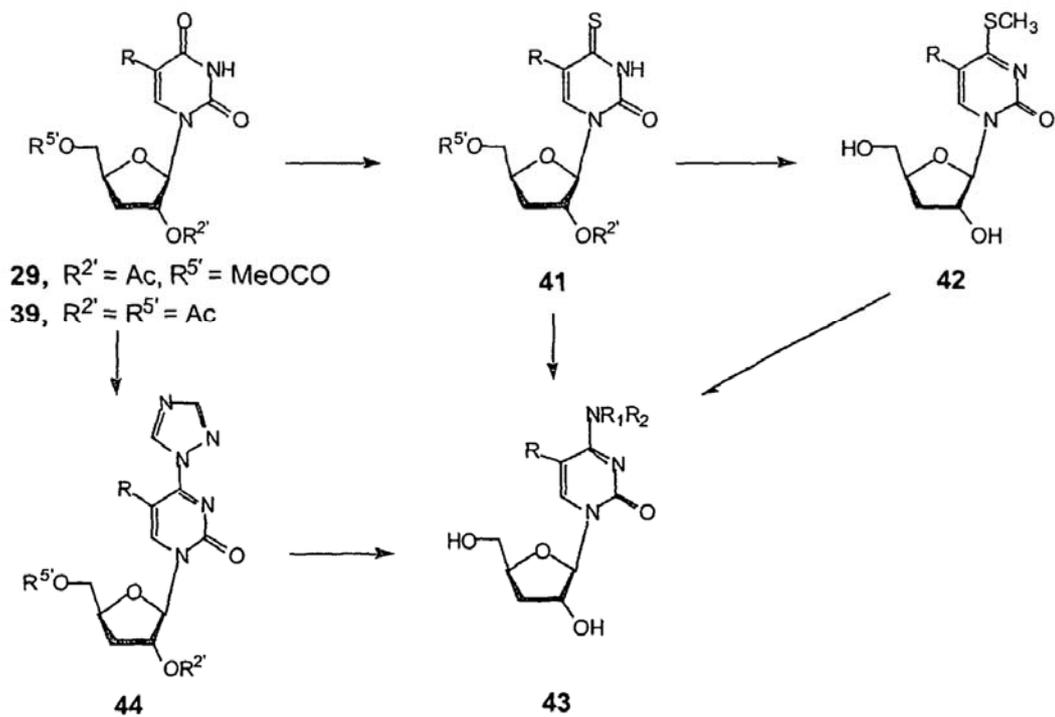


(iii) Modificaciones post-sintéticas (1-6)

(a) Modificación en C-4 de nucleósidos de pirimidina (I-a)

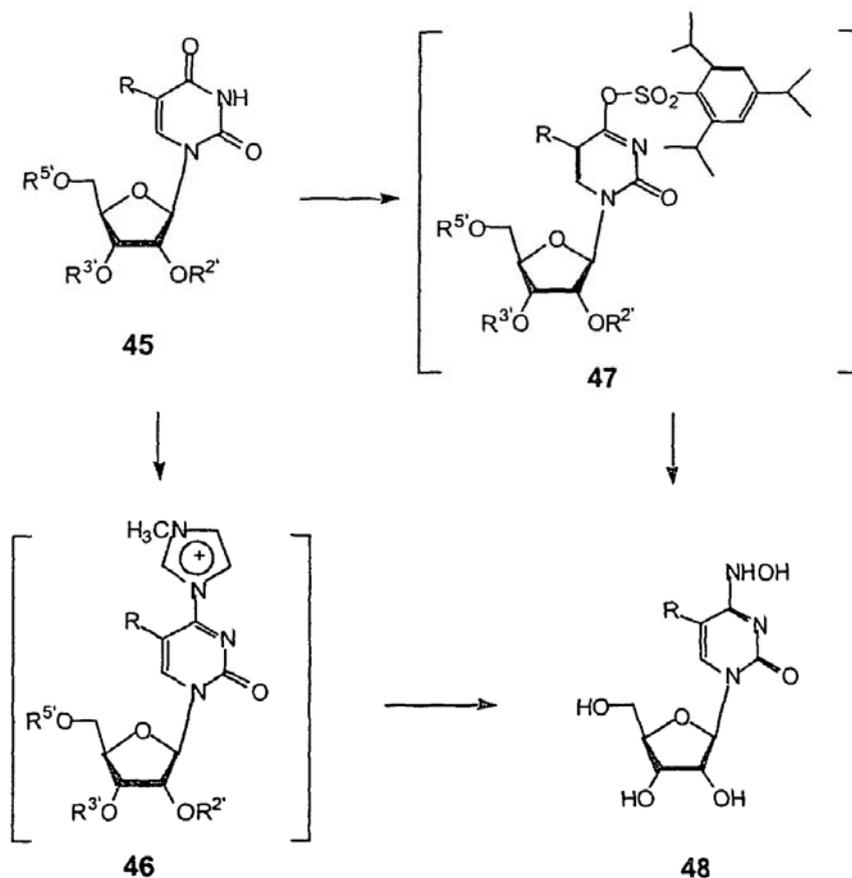
Después de la condensación de **28** ó **38** con uracilo o uracilo 5-sustituido, el derivado de 3'-desoxiuridina protegido (**29**, R⁵= CH₃OCO, R²=Ac o R⁵=R²=Ac) se trata con pentasulfuro de fósforo en piridina o reactivo de Lawesson en tolueno para dar el nucleósido de 4-tiouracilo **41**, que, después del tratamiento con amoníaco, se convierte en 3'-desoxicitidina (**43**, R₁=R₂=H). Como alternativa, la metilación de **41** con yoduro de metilo o dimetilsulfato en una base da el derivado de 4-S-metilo **42**. El desplazamiento del grupo 4-S-metilo de **42** con diversos nucleófilos proporciona las 3'-desoxicitidinas N⁴-sustituidas correspondientes **43**. Además, **29** puede convertirse en el derivado de 4-(triazol-2-ilo) **44**, que puede hacerse reaccionar con amoníaco o diversas aminas para dar **43**. Como alternativa, el tratamiento de **44** con diversos alcoholes o fenoles proporciona las 3'-desoxiuridinas 4-O-sustituidas correspondientes.

Esquema 7



Como alternativa, un nucleósido de uracilo, tal como una uridina protegida con azúcar **45** ($R = \text{H}$) se convierte en el 4-(metilimidazolio) **46** (**Esquema 8**) o intermedio de 4-O-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo) **47** y después se trata con un nucleófilo, tal como hidroxilamina, para dar el nucleósido modificado en C-4 correspondiente, tal como N⁴-hidroxi-citidina (**48**, $R = \text{H}$).

Esquema 8

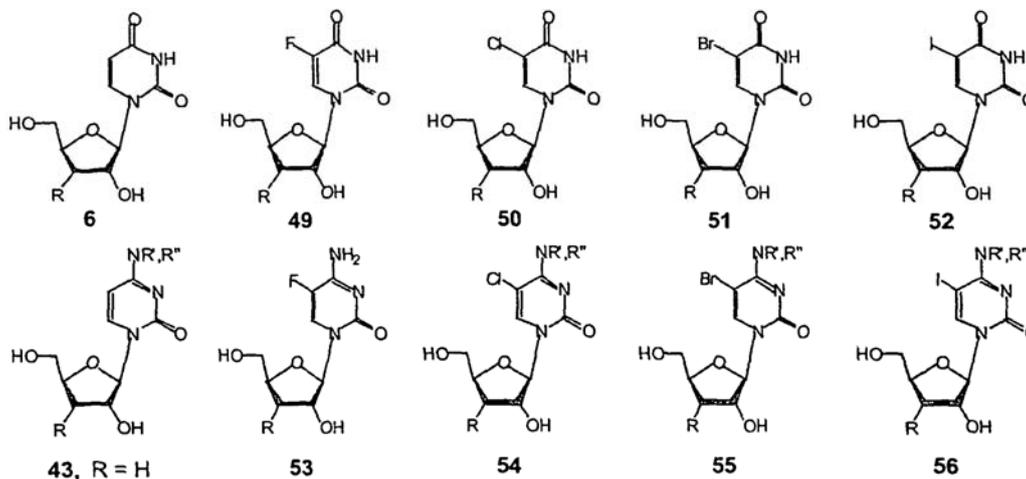


(b) *Modificación en C-5 de nucleósidos de pirimidina (I-a)*

(i) Halogenación (Esquema 9)

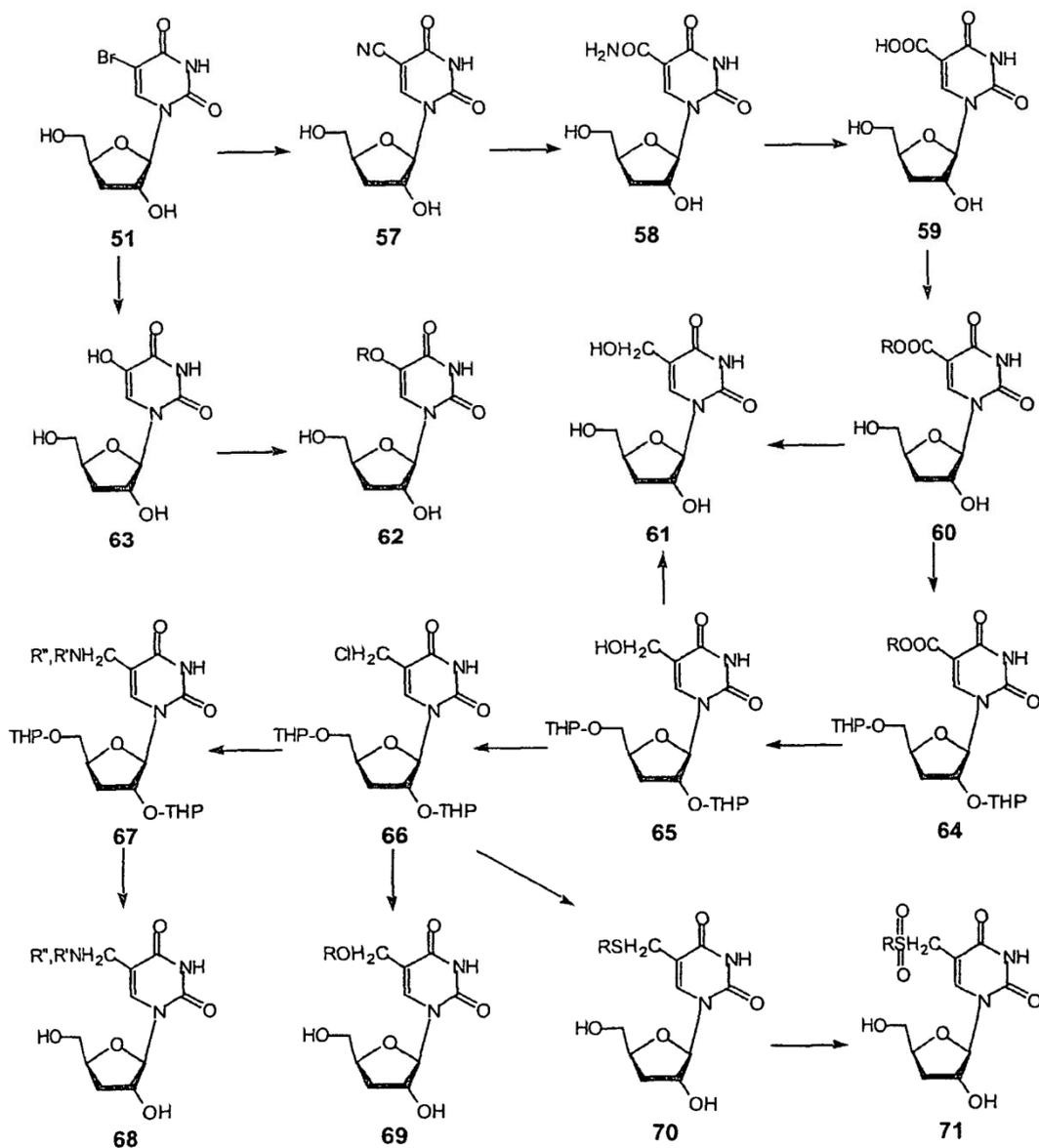
La 3'-desoxiuridina (**6**, R = H) puede fluorarse con agentes de fluoración, de los que algunos ejemplos no limitantes incluyen flúor en ácido acético, selectfluor en un disolvente inerte o disolventes tales como tetrahidrofurano o fluoroxisulfato de cesio en alcohol (véase: Stovber, S. y col. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, 563), para dar 5-fluoro-3'-desoxiuridina (**49**). Los derivados de 5-cloro, 5-bromo y 5-yodouridina (**50-52**) se obtienen usando la *N*-halogenosuccinimida apropiada. El tratamiento de **6** con bromo en agua o yodo en ácido acético en presencia de un agente de oxidación tal como ácido nítrico proporciona el nucleósido de 5-bromo- o 5-yodo-uracilo, respectivamente. El derivado de citosina **43** (R=H) también puede convertirse en el derivado de 5-halógeno correspondiente (**44-56**). La 5-fluoro-3'-desoxicitidina (**53**, R = H) se prepara por condensación de **28** ó **38** con 5-fluorocitosina, seguida de saponificación.

Esquema 9



El Esquema 10 representa la conversión del compuesto bromado **51** en 5-hidroxi-3'-desoxiuridina (**63**) por tratamiento con una solución de bicarbonato sódico. La alquilación de **55** con un yoduro de alquilo con base proporciona **62**. La reacción prolongada de **51** con un cianuro de metal alcalino da el derivado de 5-ciano-uracilo **57**, que puede hidratarse para dar la 5-carboxamida **58** y el ácido 5-carboxílico **59**. La conversión de **59** en un éster alquílico **60**, seguida de reducción con borohidruro sódico, produce el derivado de 5-hidroximetilo **61**. Como alternativa, el compuesto **60** puede tratarse con dihidropirano y una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o p-toluenosulfónico, para producir el nucleósido 2',5'-di-O-protegido **64**, y la reducción con borohidruro sódico de **64** proporciona **65**. Debido a la naturaleza alílica de **65**, el tratamiento con cloruro de mesilo o cloruro de tosilo da el derivado de 5-clorometil-uracilo **66**. El tratamiento con alcóxido de **66**, seguido de desprotección, da la 5-alcoximetil-3'-desoxiuridina correspondiente (**69**). De forma análoga, la reacción de diversas aminas con **66** proporciona **67**, que, después de la hidrólisis con un ácido moderado, se convierte en **68**. La reacción con **66** y tiourea da el derivado de mercaptometilo (**70**, R=H), mientras que el tratamiento con mercapturo sódico da el derivado de tioalquilo **70** (R = alquilo), que puede oxidarse con peróxido de hidrógeno para dar la sulfona correspondiente (**71**).

Esquema 10

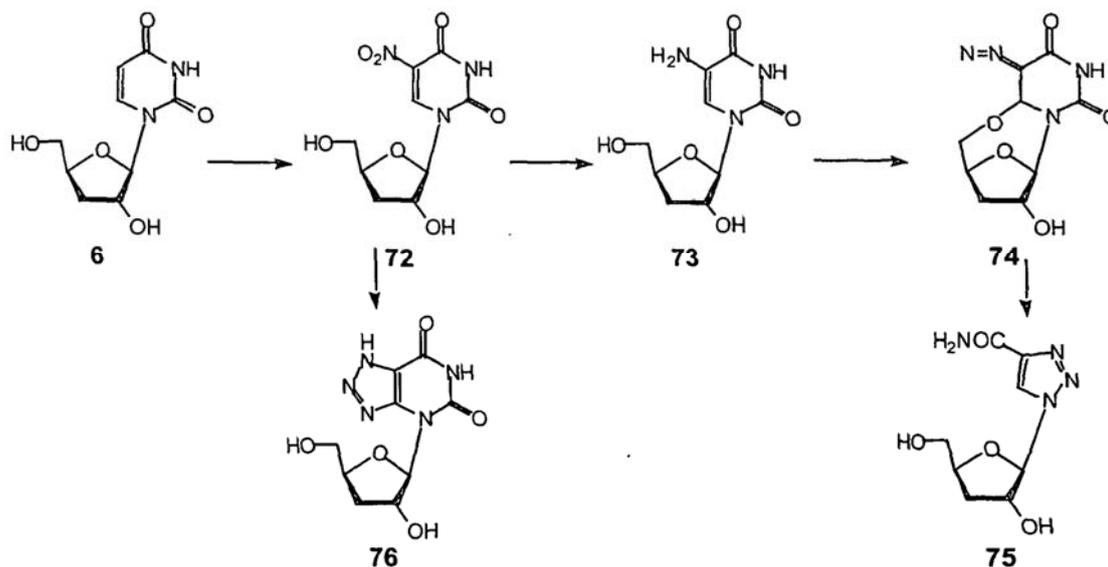


(ii) Nitración (Esquema 11)

El tratamiento de la uridina **6** con tetrafluorborato de nitronio en sulfolano (véase: Huang, G.-F. y col. *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3821; Huang, G.-F. y col. *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, 1978, 5, 317) proporciona el derivado de 5-nitro correspondiente **72**. La hidrogenación catalítica del nitro-nucleósido **72** da el derivado de 5-amino correspondiente **73**. La diazotización de **73** con ácido nitroso da la 5-diazo-3'-desoxiuridina (**74**) que, después de la hidrólisis, puede convertirse en el 1,2,3-triazol **75**. Se ha informado sobre conversiones similares de 5-aminouridina en ribosiltriazol (véase: Roberts, M. y col. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 668; Thurber, T. C. y col. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 3081; *J. Org. Chem.*, 1976,

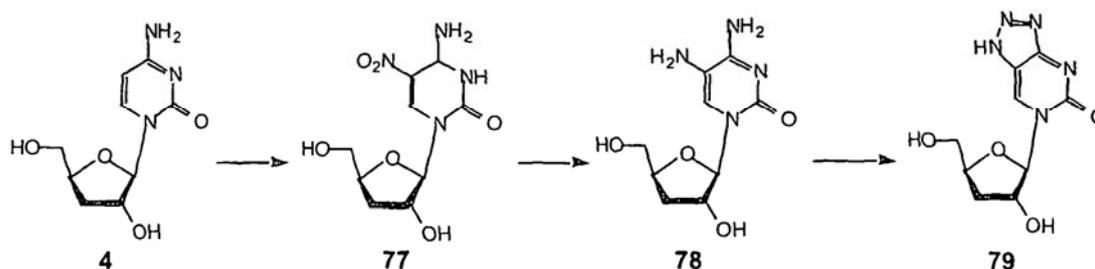
41, 1041). La reacción de **72** con azida sódica en dimetilformamida proporciona el nucleósido de triazolopirimidina (8-azapurina) **76**.

Esquema 11



5 En el **Esquema 12** se muestra una secuencia similar de reacciones, partiendo de 3'-desoxicidina **4** para dar la 5-nitro-3'-desoxicidina (**77**), seguido de la 5-amino-3'-desoxicidina (**78**). Sin embargo, el tratamiento de **78** con ácido nitroso da como resultado la formación de otro nucleósido de 8-azapurina **79**.

Esquema 12



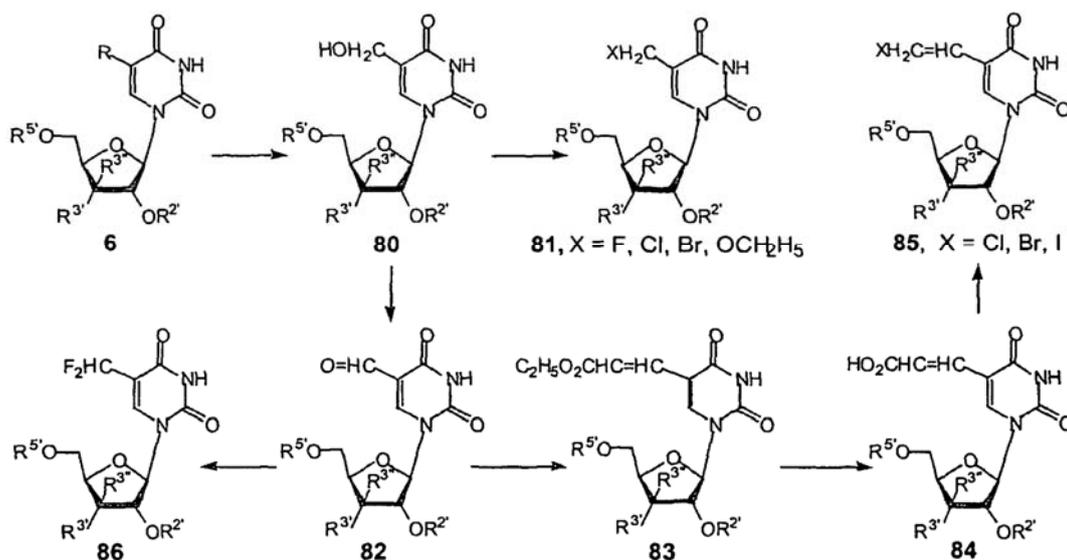
(iii) Hidroximetilación

10 El tratamiento de **6** ($R=H$, $R^5=R^3=R^{3'}=H$) con formaldehído en una base tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico acuoso da la 5-hidroximetil-3'-desoxiuridina (**80**) como se muestra en el **Esquema 13**, que se convierte en 5-etoximetil-3'-desoxiuridina (**81**, $X = OCH_2CH_3$) por tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico. El compuesto **80** ($R^5 = R^3 = TBDPS$) también puede prepararse a partir del derivado de timina **6** ($R = CH_3$, $R^5 = R^3 = TBDPS$) por bromación fotoquímica para dar **81** ($X = Br$), seguido de hidrólisis (Matulic-Adamic,

15

J. y col. Chem. Pharm. Bull., 1988, 36, 1554). El compuesto **80** se convierte en el derivado de 5-clorometilo (**81**, X = Cl) por acción de ácido clorhídrico o el derivado de 5-fluorometilo (**81**, X = F) por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). La oxidación de **80** ($R^{5'} = R^{2'} = \text{TBDPS}$, $R^{3'} = \text{H}$) con dióxido de manganeso proporciona el derivado de 5-formilo **82**, que es un buen sustrato para diversas reacciones, incluyendo reacción de Wittig, Wittig-Homer, Grignard o Reformatsky. Por ejemplo, el tratamiento de **82** con etoximetileno trifenil-fosforano [EtOC(=O)CH=PPh₃] da el derivado de 5-(2-etoxicarbonil)etileno-3'-desoxiuridina (**83**), que puede convertirse en el derivado de 5-etileno-, 5-(2-cloroetileno)- o 5-(2-bromoetileno)-3'-desoxiuridina (**85**) por medio del derivado de 5-(ácido etileno-2-carboxílico) **84**. El derivado de 5-difluorometilo **86** puede obtenerse por tratamiento de **82** con DAST. Estas rutas sintéticas se muestran en el **Esquema 13**.

Esquema 13

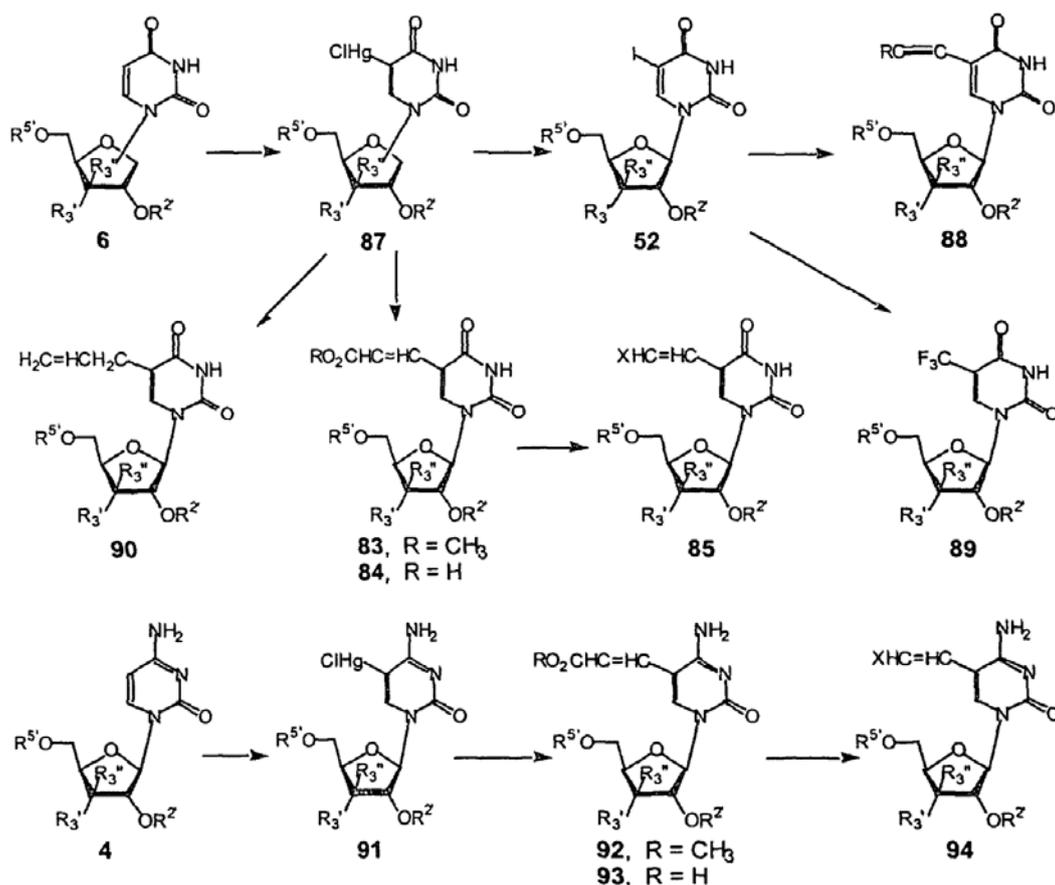


(iv) Metalación

En tampón acuoso, puede tratarse **6** ó **4** con acetato mercúrico, seguido de cloruro sódico, para dar el derivado de 5-cloromercurio correspondiente **87** ó **91**, respectivamente (**Esquema 14**), con rendimiento cuantitativo. La reacción de **87** ó **91** con yodo en etanol da el derivado de 5-yodo **52** ó **56**, respectivamente. El compuesto **52** puede convertirse en derivados de 5-etinilo **88** por reacción con 1-alquinos y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (Ph₃P)₂PdCl₂ en presencia de yoduro de cobre y trietilamina. El tratamiento con trifluroyodometano y cobre en polvo, por otra parte, convierte **52** en la 5-trifluorometil-3'-desoxiuridina **89**. El tratamiento de **87** con cloruro de litio y paladio (Li₂PdCl₄) y cloruro de alilo proporciona la 5-ailil-3'-desoxiuridina (**90**). El acrilato de metilo reacciona con **87** ó **91** en presencia de Li₂PdCl₂ para dar 5-(E)-(2-

metoxi-carbonil)vinil-3'-desoxiuridina (**83**) o -citidina (**92**), respectivamente. La saponificación de **83** para dar **84**, seguida de *N*-halogenosuccinimida produce el nucleósido de 5-(*E*)-halogenoviniluracilo **85** (X=Cl, Br o I). La descarboxilación térmica de **84** da el derivado de 5-viniluracilo **85** (X=H). El compuesto **85** (X = H) también puede prepararse por tratamiento de **52** con acetato de vinilo en presencia de complejo de acetato de paladio-trifenilfosfina. De forma análoga, **91** puede convertirse en el derivado de acrilato correspondiente **92** que, después de la hidrólisis para dar **93**, se hace reaccionar con *N*-halogenosuccinimida para dar 5-(*E*)-(2-halogenovinil)-3'-desoxicitidinas (**94**). Debería apreciarse que la hidrogenación catalítica de derivados de 5-vinilo da los nucleósidos de 5-etil-pirimidina correspondientes. La hidratación de 5-etinil-3'-desoxiuridina (**88**, R = H) con ácido sulfúrico diluido da 5-acetil-3'-desoxiuridina con alto rendimiento.

Esquema 14

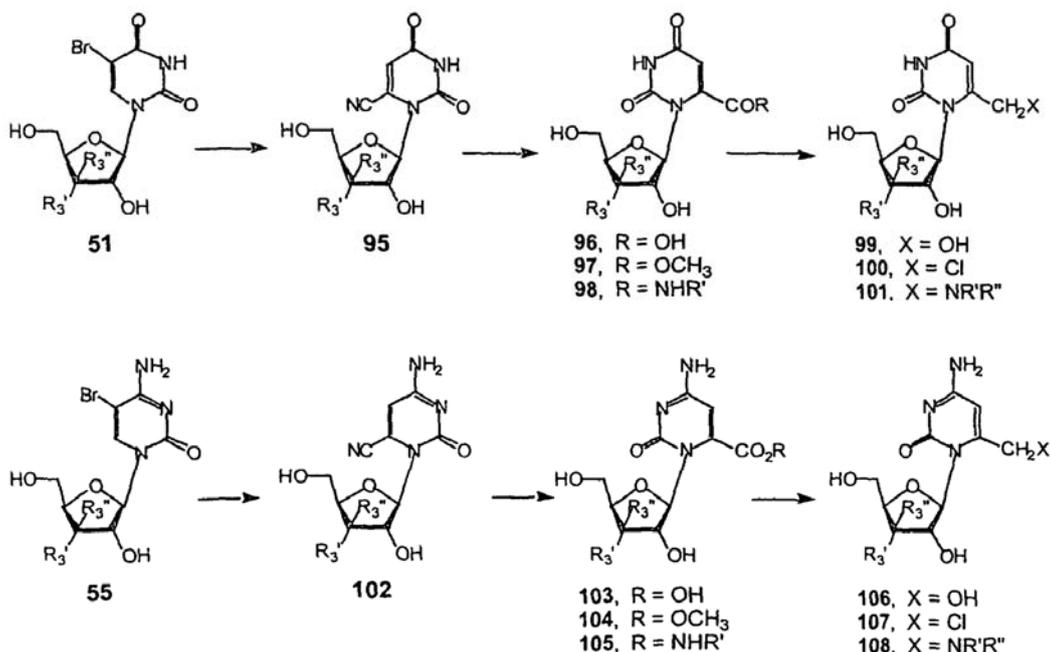


(c) Modificación en C-6 de nucleósidos de pirimidina (I-a)

El tratamiento de 5-bromo-3'-desoxiuridina (**51**, Esquema 15) con cianuro sódico o potásico en dimetilformamida a temperatura ambiente proporciona la 6-ciano-3'-desoxiuridina (**95**) con alto rendimiento. El tratamiento adicional a temperatura elevada convierte **95** en el

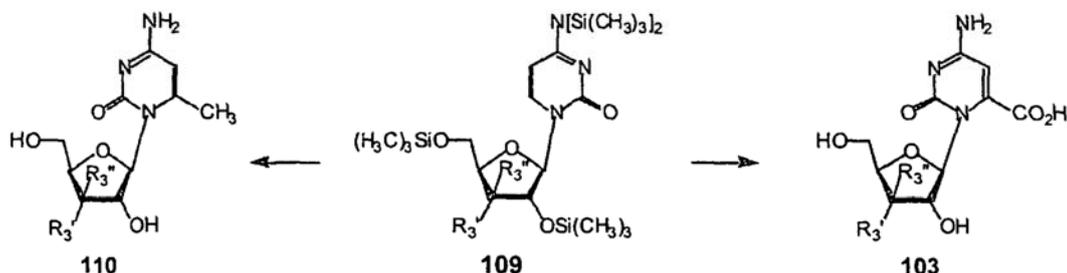
isómero 5-ciano **59**. La hidrólisis de **95** forma la 3'-desoxiorotidina **96**. La metanólisis de **95** da el éster metílico **97** que, después de la aminólisis, se convierte en **98**, en el que R' es alquilo inferior de C₁ a C₆ o un grupo bencilo o fenilo. La reducción de **97** con borohidruro sódico proporciona el derivado de 6-hidroximetilo **99**, que se convierte en el nucleósido de 6-clorometiluracilo **100** por acción de ácido clorhídrico. Por reacción con diversas aminas, **100** se convierte en la 6-aminometil-3'-desoxiuridina correspondiente (**101**). Una secuencia similar de reacciones partiendo de 3'-desoxicitidina (**55**) da ácido 3'-desoxicitidin-6-il-carboxílico (**103**) o su éster metílico **104** a través del intermedio de 6-ciano **102**. Pueden obtenerse diversos nucleósidos de 6-carboxamidocitosina **105** por tratamiento de **104** con las aminas correspondientes. La reducción con hidruro de boro de **104** proporciona el derivado de 6-hidroximetilo **104** que puede convertirse en la 6-clorometil-3'-desoxicitidina **107** por acción de ácido clorhídrico. El compuesto **107** puede convertirse en la 6-aminometil-3'-desoxicitidina correspondiente (**108**) por reacción con diversas aminas.

Esquema 15



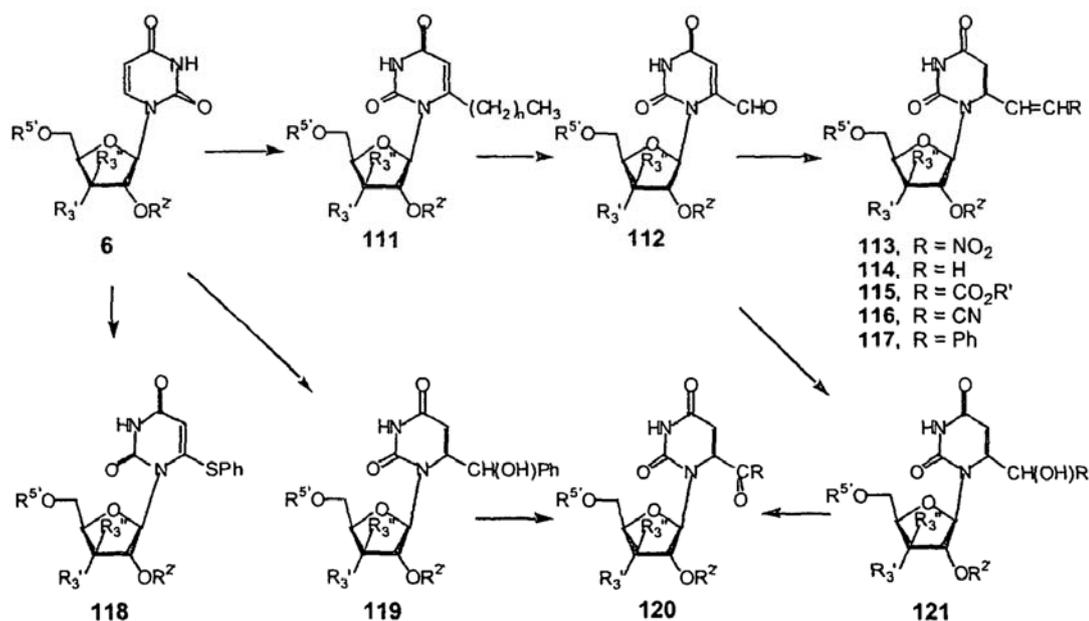
En el **Esquema 16** se muestra una derivatización adicional. La litación de nucleósidos de uracilo y citosina tiene lugar en C-6 (véase: Tanaka, H. y col. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4755; Sergueeva, Z. A. y col. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2000, 19, 275) Por lo tanto, el tratamiento de 3'-desoxicitidina totalmente trimetilsililada (**109**, R^{3'} = R^{3''} = H) con *n*-butil litio a -45°C, seguido de tratamiento con yoduro de metilo o dióxido de carbono, da la 6-metil-3'-desoxicitidina (**110**) o el ácido 3'-desoxicitidin-6-carboxílico (**103**), respectivamente.

Esquema 16



El tratamiento de 2',5'-di-O-(tetrahidropiran-2-il)-3'-desoxiuridina (**6**, $R^2 = R^5 = \text{THP}$, $R^3 = R^{3'} = \text{H}$) con diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a -78°C y la reacción posterior con haluro de alquilo da como resultado la formación de 6-alquil-3'-desoxiuridinas (**111**). La oxidación de **111** ($n = 0$) con dióxido de selenio da el 3'-desoxiuridin-6-carboxaldehído (**112**), que, después del tratamiento con nitrometano en presencia de una base da el nitroalqueno **113**. El compuesto **112** reacciona con diversos reactivos de Wittig para dar las olefinas correspondientes **114-117**. Además, el tratamiento de Grignard de **112** da los derivados de 6-hidroxialquilo **121**. La oxidación de **121** proporciona los derivados de 6-acilo correspondientes **120** ($R = \text{alquilo}$). Por otro lado, **6** litiado ($R^5 = R^2 = \text{THP}$, $R^3 = R^{3'} = \text{H}$) con benzaldehído produce el derivado de 6-hidroxibencilo **119** que se convierte en la 6-benzoil-3'-desoxiuridina (**120**, $R = \text{Ph}$) por oxidación moderada. Además, la reacción de **6** litiado con disulfuro de difenilo proporciona la 6-feniltio-3'-desoxiuridina **118**, como se muestra en el Esquema 17.

Esquema 17



Los siguientes ejemplos de trabajo proporcionan un entendimiento adicional del alcance de la presente invención. Estos ejemplos tienen fines ilustrativos. Los disolventes, reactivos o condiciones de reacción equivalentes, similares o adecuados pueden sustituirse por los disolventes, reactivos o condiciones de reacción descritos sin apartarse del alcance general del procedimiento.

Los compuestos marcados con un asterisco (*) se incluyen únicamente como información.

EJEMPLOS

Los puntos de fusión se determinaron en tubos de capilaridad abiertos en un aparato digital Electrothermal para punto de fusión y están sin corregir. Los espectros de absorción UV se registraron en un espectrofotómetro Uvikon 931 (KONTRON) en etanol. Los espectros de RMN de ^1H se realizaron a temperatura ambiente con un espectrómetro Varian Unity Plus 400. Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo a partir de tetrametilsilano interno como referencia. Los experimentos de intercambio de deuterio, desacoplamiento o 2D-COSY se realizaron con el fin de confirmar las asignaciones de protones. Las multiplicidades de las señales se representan por s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete), a (ancho), m (multiplete). Todos los valores J están en Hz. Los espectros de masas FAB se registraron en el modo de iones positivos (FAB>0) o negativos (FAB<0) en un espectrómetro de masas JEOL DX 300. La matriz fue alcohol 3-nitrobencílico (NBA) o una mezcla (50:50, v/v) de glicerol y tioglicerol (GT). Las rotaciones específicas se midieron en un espectropolarímetro Perkin-Elmer 241 (longitud de la ruta 1 cm) y se dan en unidades de 10^{-1} grados $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$. Los análisis elementales se realizaron por Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA). Los análisis indicados por los símbolos de los elementos o funciones estaban dentro de $\pm 0,4\%$ de los valores teóricos. La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de gel de sílice Whatman PK5F, realizándose la visualización de los productos por absorbancia de UV seguido de carbonización con ácido sulfúrico etanólico al 10% y calentamiento. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Fisher, S733-1) a presión atmosférica.

Ejemplo 1

* 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (**2**, R = H).

A una suspensión de N⁴-acetilcitosina (5,7 g, 0,02 mol) en acetonitrilo (300 ml) se le añadió bromuro de acetilo (15 ml, 0,2 mol) durante 30 minutos a la temperatura de reflujo. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo cristalizó en etanol, dando 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (**2**, R = H, 3,4 g, 40%), p.f. 179-

180°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,2 (s a, 1H, NHAc), 8,1 (d, 1H, H-6, J_{5,6} = 7,5 Hz), 7,5 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 7,5 Hz), 6,0 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} < 1 Hz), 5,5 (d, 1H, H-2', J_{1',2'} < 1, J_{2',3'} = 0 Hz), 4,2 - 4,7 (m, 4H, H-3',4',5',5''), 2,0-2,4 (3s, 9H, 3Ac).

De una manera similar, pero usando la citidina N-acetilada correspondiente, se prepararon los siguientes nucleósidos:

- 5
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-fluorocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-clorocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-bromocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-yodocitosina,
 - 10 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-metilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-etilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-D-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-*n*-propilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-*i*-propilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-vinilcitosina,
 - 15 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-(2-clorovinil)citosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-(2-
 - bromovinil)citosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-(2-yodovinil)citosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-(2-metoxilcarbonil-
 - 20 vinil)-citosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-(2-hidroxicarbonil-
 - vinil)-citosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-fenilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetil-5-bencilcitosina,
 - 25 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-fluorocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-clorocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-bromocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-yodocitosina,
 - 30 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-metilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-etilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-*n*-propilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-*i*-propilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-vinilcitosina,
 - 35 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-(2-

- clorovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-fenilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-benzoil-5-bencilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-fluorocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-clorocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-bromocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-yodocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-metilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-etilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-vinilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-(2-clorovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)-citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)-citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-fenilcitosina, y
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-N⁴-anisoil-5-bencilcitosina.

Ejemplo 2

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-N⁴-acetilcitosina.

Se hidrogenó 1-(2,5-di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (2,15 g, 5 mmol) en metanol acuoso al 50% (100 ml) en un aparato Parr en presencia de carbonato cálcico en polvo (1 g) y catalizador Pd-BaSO₄ (0,5 g) a la presión inicial de 310,26 kPa (45 psi). El catalizador se retira por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol, dando 1-(2,5-di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (**3**, R = H, 1,06 g, 60%), p.f. 174-177°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,30 (s a, 1H, NHAc), 8,05 (d, 1H, H-6, J_{5,6} = 7,5 Hz), 7,43 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 7,5 Hz), 5,90 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 1,0 Hz), 5,46 (m, 1H, H-2'), 4,30-4,80 (3H, m, H-4', 5',5''), 2,10,2,27 (2s, 9H, 3Ao), 1,60-2,00 (m, 2H, H-3',3'').

De una manera similar, pero usando los nucleósidos de 3'-bromoxilo correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos:

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoil-5-metilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoil-5-etilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoil-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoil-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoil-5-fenilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-benzoil-5-bencilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoil-5-metilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoil-5-etilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoil-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoil-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoil-5-fenilcitosina y
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-anisoil-5-bencilcitosina.

Ejemplo 3

1-(3-Bromo-3-desoxi-β-xilofuranosil)citosina (**3**, R = H).

Se trató 1-(2,5-di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (4,31 g, 0,01 mol) con amoniaco metanólico saturado (100 ml) a 0°C durante 30 minutos y después se concentró al vacío por debajo de 35°C. El residuo se cristalizó en metanol, dando 1-(3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)citosina (**3**, R = H). Las UV y RMN ¹H (D₂O) fueron coherentes con la estructura de xilo.

De una manera similar, pero usando las citidinas N-aciladas correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos:

- 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-fluorocitosina,

- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-bromocitosina,
- 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-metilcitosina,
- 5 * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-etilcitosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-vinilcitosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,
- 10 * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-(2-aminocarbonilvinil)citosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-fenilcitosina y
- 15 * 1-(3-Bromo-3-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-bencilcitosina.

Ejemplo 4

* 3'-Desoxicitidina (**4**, R = H).

Se disolvió 1-(2,5-di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (**3**, R = H, 700 mg, 2 mmol) en amoníaco metanólico (20 ml, saturado a 0°C) y la solución se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación al vacío, el residuo se disolvió en etanol (20 ml) y después el pH de la solución se ajustó a 3 con ácido sulfúrico 2 N. Los precipitados se recogieron y se cristalizaron en agua-etanol, dando 3'-desoxicitidina (**4**) en forma del hemisulfato (408 mg, 74%). P.f. 202-203°C (descomp). RMN ¹H (D₂O) δ : 8,23 (d, 1H, H-6, J_{5,6} = 8,0 Hz), 6,27 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 8,0 Hz), 5,84 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 1,0 Hz), 4,6 (m, 1H, H-2'), 3,9 (m, 3H, H-4',5',5''), 1,95-2,15 (m, 2H, H-2',2'').

De una manera similar, pero usando los 3'-desoxinucleósidos acilados correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos:

- * 3'-desoxi-5-metilcitidina,
- * 3'-desoxi-5-etilcitidina,
- 30 * 3'-desoxi -5-*n*-propilcitidina,
- * 3'-desoxi -5-*i*-propil-citidina,
- * 3'-desoxi-5-fenilcitidina, y
- * 3'-desoxi-5-bencilcitidina.

Ejemplo 5

35 * 2',5'-Di-O-acetil-3'-desoxiuridina.

Se disolvió 2',5'-di-O-acetil-3-desoxi-N'-acetilcitidina (1,06 g, 3 mol) en ácido acético al 70% y la solución se calentó suavemente a reflujo durante una noche. Después de la concentración de la mezcla al vacío, el residuo se cristalizó en etanol, dando 2',5'-di-O-acetil-3'-desoxiuridina (660 mg, 96%). El espectro de RMN ¹H mostró que contenía dos grupos acetilo,
 5 dos grupos metileno y dos protones olefínicos.

De una manera similar, pero usando las 3'-desoxicitidinas correspondientes (4), se prepararon las siguientes 2',5'-di-O-acetil-3'-desoxiuridinas:

- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-metiluridina,
- * 2',5'-di-O-acetil-3-desoxi-5-etiluridina,
- 10 * 2',5'-di-O-acetil-3-desoxi-5-*n*-propiluridina,
- * 2',5'-di-O-acetil-3-desoxi-5-*i*-propiluridina,
- * 2',5'-di-O-acetil-3-desoxi-5-feniluridina y
- * 2',5'-di-O-acetil-3-desoxi-5-benciluridina.

De una manera similar, pero usando los nucleósidos de 3'-desoxicitosina
 15 correspondientes (2), se prepararon los siguientes nucleósidos de uracilo:

- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-fluorouridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-clorouridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-bromouridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-yodouridina,
- 20 * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-metiluridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-etiluridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-*n*-propiluridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-*i*-propiluridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-viniluridina,
- 25 * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-(2-bromovinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-(2-yodovinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- 30 * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-feniluridina y
- * 2',5'-Di-O-acetil-3-desoxi-5-benciluridina.

Ejemplo 6

* 1-(2,5-Di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)uracilo (5, R = H).

Se disolvió 1-(2,5-di-O-acetil-3-bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-N⁴-acetilcitosina (2, R
 35 = H, R' = CH₃) (4,31 g, 0,01 mol) en ácido acético al 70% y la solución se calentó suavemente a

reflujo durante 4 horas. Después de la concentración de la mezcla al vacío, el residuo se cristalizó en etanol, dando 2',5'-di-O-acetil-3'-bromo-3'-desoxiuridina (**5**, 2,80 g, 91%). El espectro de RMN ¹H mostró que contenía dos grupos acetilo, dos grupos metileno y dos protones olefinicos.

5 De una manera similar, pero usando las 2',5'-di-O-acetil-3'-bromo-3'-desoxi-N⁴-acilcitolinas correspondientes (**2**), se prepararon las siguientes 1,5-di-O-acetil-3'-bromo-3'-desoxiuridinas:

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-clorouracilo,
- 10 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-bromouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-yodouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-etiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- 15 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-viniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- 20 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-feniluracilo y
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-benciluracilo.

Ejemplo 7

25 * 3'-Desoxiuridina (**6b**, R = H).

Se disolvió 2',5'-di-O-acetil-3'-desoxiuridina (1,06 g, 3 mol) en amoniaco metanólico (10 ml, saturado a 0°C) durante una noche. Después de la concentración de la mezcla al vacío, el residuo se cristalizó en etanol, dando la 3'-desoxiuridina (**6b**, 660 mg, 96%).

De una manera similar, pero usando los nucleósidos de 3'-desoxi-uracilo acilados correspondientes (**6b**), se prepararon los siguientes nucleósidos: 3-Desoxi-5-metiluridina, 3-desoxi-5-etiluridina, 3-desoxi-5-*n*-propiluridina, 3-desoxi-5-*i*-propiluridina, 3-desoxi-5-feniluridina, y 3-desoxi-5-benciluridina.

Ejemplo 8

35 * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)uracilo (**6a**, R = H).

Se disolvió 1-(2',5'-di-O-acetil-3'-bromo-3'-desoxi-β-D-xilofuranosil)uracilo (**5**, R = H) en

amoniaco metanólico (10 ml, saturado a 0°C). Después de 1 hora a 0°C, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en etanol, dando 3'-bromo-3'-desoxiuridina (**6a**, 660 mg, 96%). Las UV y RMN ¹H fueron coherentes con la estructura.

De una manera similar, pero usando los 3'-bromo-xilosiluracilos acilados correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos:

- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-clorouracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-bromouracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-yodouracilo,
- 10 * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-etiluracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-viniluracilo,
- 15 * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-aminocarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- 20 * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-feniluracilo y
- * 1-(3-Bromo-3-desoxi-β-D-xilofuranosil)-5-benciluracilo.

Ejemplo 9

* 2',5'-Di-O-trifenilmetiluridina (**7**, R = H).

Una mezcla de uridina (24,4 g, 0,1 mol) y trifenilclorometano (83,5 g, 0,3 mol) en piridina anhidra (250 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con agitación vigorosa. El agua se retiró por decantación y el residuo gomoso se trató con agua, se agitó y el agua se decantó. Este procedimiento se repitió varias veces, después de lo cual el residuo se trató con agua caliente (500 ml), se agitó y el agua se decantó. Este procedimiento se repitió dos veces. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de benceno, la solución se diluyó con éter etílico hasta alcanzar la turbidez y la mezcla se dejó durante una noche a 15°C. Los precipitados se recogieron y se recrystalizaron en benceno-éter etílico, dando **7** (R = H) (22,8 g, 31%), p.f. 224-225°C. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió sobre una columna de gel de

sílice usando cloruro de metileno-etanol (99:1 v/v), (98:2 v/v) y (97:3 v/v). El compuesto 7 eluyó primero (10 g, 14%), seguido de 3',5'-di-O-trifenilmetiluridina (31,0 g, 42,5%).

De una manera similar, pero usando los nucleósidos correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos 2',5'-di-O-protegidos y 3',5'-di-O-protegidos:

- 5 * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-fluouridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-clouridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-bromouridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-yodouridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-metiluridina,
- 10 * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-etiluridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-*n*-propiluridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-*i*-propiluridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-viniluridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-etiniluridina,
- 15 * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- 20 * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-feniluridina,
- * 2',5'-Di-O-trifenilmetil-5-benciluridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-fluouridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-clouridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-bromouridina,
- 25 * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-yodouridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-metiluridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-etiluridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-*n*-propiluridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-*i*-propiluridina,
- 30 * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-viniluridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-etiniluridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)uridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)uridina,
- 35 * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,

- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-feniluridina y
- * 3',5'-Di-O-trifenilmetil-5-benciluridina.

Ejemplo 10

5 * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (**8**, R = H).

A una solución enfriada de 2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (**7**, R = H, 7,28 g, 1 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de mesilo (1 ml) y la reacción se mantuvo durante una noche a 4°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de etanol (5 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con etanol (250 ml) y el sólido se recogió y se recristalizó en etanol, dando 8 (R = H) (7,45 g, 92%), p.f. 225-226°C.

De una manera similar, pero usando los nucleósidos correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos 2',5'-di-O-trifenilmetilados y 3',5'-di-O-trifenilmetilados:

- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-fluorouridina,
- 15 * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-clorouridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-bromouridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-yodouridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-metiluridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiluridina,
- 20 * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-*n*-propiluridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-*i*-propiluridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-viniluridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiniluridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)uridina,
- 25 * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)uridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)uridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-feniluridina,
- 30 * 3'-O-Mesil-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-benciluridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-fluorouridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-clorouridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-bromouridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-yodouridina,
- 35 * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-metiluridina,

- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiluridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-*n*-propiluridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-*i*-propiluridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-viniluridina,
- 5 * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiniluridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)uridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)uridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,
- 10 * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-feniluridina y
- * 2'-O-Mesil-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-benciluridina.

Ejemplo 11

* 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)uracilo (**9**, R = H, X' = OH).

15 Una mezcla de 3'-O-mesil-2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (806 mg, 1 mmol) y benzoato sódico (2 g) en dimetilformamida (40 ml) se calentó a 130-140°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 1 l de agua con agitación. Los precipitados se recogieron por decantación y se trituraron con etanol (100 ml), dando 3'-anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)uracilo (**9**, R = H, X' = OH), (500 mg, 75%), p.f. 237°C.

20 De una manera similar, pero usando las 3'-O-mesil-2',5'-di-O-trifenilmetiluridinas 5-sustituídas correspondientes (8), se prepararon los siguientes nucleósidos 2,3'-anhidro-di-O-trifenilmetilados:

- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-clorouridina,
- 25 * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-bromouridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-yodouridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-metiluridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-etiluridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluridina,
- 30 * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-viniluridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-etiniluridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uridina,
- 35 * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uridina,

- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)-uridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)-uridina,
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-feniluridina y
- * 2,3'-Anhidro-1-(2,5-di-O-trifenilmetil- β -D-xilofuranosil)-5-benciluridina.

5 De una manera similar, pero usando las 2'-O-mesil-3',5'-di-O-trifenilmetiluridinas 5-sustituidas correspondientes, se prepararon los siguientes nucleósidos 2,2'-anhidro-3',5'-di-O-trifenilmetilados:

- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-fluorouracilo,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-clorouridina,
- 10 * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-bromouridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-yodouridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-metiluridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-etiluridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-*n*-propiluridina,
- 15 * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-*i*-propiluridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-viniluridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-etiniluridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-(2-bromovinil)uridina,
- 20 * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-(2-yodovinil)uridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)-uridina,
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)-uridina,
- 25 * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-feniluridina y
- * 2,2'-Anhidro-1-(3,5-di-O-trifenilmetil- β -D-arabinofuranosil)-5-benciluridina.

Ejemplo 12

* 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (11, R = H, X = I, X' = OH).

30 Una mezcla de 3'-O-mesil-2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (8, 1,61 g, 2 mmol) y yoduro sódico (3 g, 20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se lavó sucesivamente con tiosulfato sódico al 5% y agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloruro de metileno-éter etílico (3:1 v/v) como eluyente, dando 703 mg

35 (42%) de 3'-desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (11, R = H, X = I, X' = OH).

De una manera similar, pero usando las 3'-O-mesil-2',5'-di-O-trifenilmetiluridinas 5-sustituidas correspondientes (8), se prepararon los siguientes derivados de 3'-yodo:

- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-fluorouridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-clorouridina,
- 5 * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-bromouridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-yodouridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-metiluridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiluridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-*n*-propiluridina,
- 10 * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-*i*-propiluridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-viniluridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiniluridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)uridina,
- 15 * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-o-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)uridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-D-trifenilmetil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-feniluridina y
- * 3'-Desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetil-5-benciluridina.

20 De una manera similar, pero usando las 2'-O-mesil-3',5'-di-O-trifenilmetiluridinas 5-sustituidas correspondientes, se prepararon los siguientes derivados de 2'-yodo:

- 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-fluorouridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-clorouridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-bromouridina,
- 25 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-yodouridina,
- 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-metiluridina,
- 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiluridina,
- 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5',di-trifenilmetil-5-*n*-propiluridina,
- 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-*i*-propiluridina,
- 30 * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-viniluridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-etiniluridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)uridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)uridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)uridina,
- 35 * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina,

- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uridina,
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-feniluridina y
- * 2'-Desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetil-5-benciluridina.

Ejemplo 13

5 * 3'-Yodo-3'-desoxiuridina.

Se disolvió 3'-desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetiluridina (840 mg, 1 mmol) (11, R=H, X=I, X' = OH) en una mezcla 10:1 de cloruro de metileno y ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter etílico (15 ml x 2). El residuo insoluble en éter se cristalizó en metanol éter,
10 dando 3'-yodo-3'-desoxiuridina (312 mg, 88,1%).

De una manera similar, pero usando las 3'-desoxi-3'-yodo-2',5'-di-O-trifenilmetiluridinas 5-sustituidas correspondientes, se prepararon los siguientes derivados de 3'-yodouridina: * 3'-Desoxi-3'-yodo-5-fluorouridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-clorouridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-bromo-uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-yodouridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-metil-uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-etiluridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-*n*-propiluridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-*i*-propiluridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-viniluridina; * 3'-desoxi-3'-yodo-5-etiniluridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-(2-clorovinil)-uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-(2-bromovinil)uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-(2-yodovinil)uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-(2-metoxilcarbonil-vinil)uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-(2-hidroxi-carbonil-vinil)-uridina, * 3'-desoxi-3'-yodo-5-feniluridina, y * 3'-desoxi-3'-yodo-5-bencil-uridina.
20

De una manera similar, pero usando las 2'-desoxi-2'-yodo-3',5'-di-O-trifenilmetiluridinas 5-sustituidas correspondientes, se prepararon los siguientes derivados de 2'-yodouridina: 2'-desoxi-2'-yodo-5-fluorouridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-clorouridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-bromo-uridina, 2'-desoxi-2'-yodo-5-yodouridina, 2'-desoxi-2'-yodo-5-metil-uridina, 2'-desoxi-2'-yodo-5-etiluridina, 2'-desoxi-2'-yodo-5-*n*-propiluridina, 2'-desoxi-2'-yodo-5-*i*-propil-uridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-viniluridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-etiniluridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-(2-clorovinil)-uridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-(2-bromovinil)uridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-(2-yodovinil)uridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uridina, * 2'-desoxi-2'-yodo-5-(2-hidroxicarbonil-vinil)-uridina, 2'-desoxi-2'-yodo-5-feniluridina, y * 2'-desoxi-2'-yodo-5-benciluridina.
25

30 Ejemplo 20

* 1,2-*D*-Isopropilideno-5-*O*-metoxycarbonil-3-*O*-fenoxitiocarbonil- α -*D*-xilofuranosa (**26**, R=Ph).

A una solución de 1,2-*O*-isopropilideno-5-*O*-metoxycarbonil- α -*O*-xilofuranosa (**25**, 25,0 g, 0,1 mol) y 4-dimetilaminopiridina (25 g, 0,2 mol) en piridina seca (250 ml) se le añadió gota a gota una solución de clorotionoformiato de fenilo (50 g, 0,3 mol) en acetonitrilo (100 ml) y la
35 mezcla de reacción se agitó a 50-60°C durante 24 horas. La solución se concentró al vacío y el

residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, hidróxido sódico 0,1 N, agua, ácido clorhídrico 0,1 N y agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando 26 (R = Ph) en forma de un jarabe con rendimiento cuantitativo (38,2 g). Este jarabe se usó directamente en la siguiente etapa.

5 **Ejemplo 21**

**3-Desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-O-metoxicarbonil- α -D-eritropentofuranosa (27).*

Una solución de hidruro de tri-*n*-butilestaño (58 g, 0,2 mol) en tolueno (300 ml) se añadió durante un periodo de 3 horas a una solución a la temperatura de reflujo del compuesto 26 (R = Ph) anterior (19,2 g, 50 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (2,5 g, 15 mmol) en tolueno (400 ml). La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetonitrilo (300 ml) y la solución se extrajo con éter de petróleo (4 x 100 ml) para retirar los derivados de tri-*n*-butilestaño. La fase de acetonitrilo se concentró. La cromatografía de capa fina del residuo mostró una mancha principal y el espectro de RMN ¹H indicó la presencia de tres grupos metilo y ningún protón aromático pero sí la contaminación de una pequeña cantidad de derivados de butilestaño. Sin purificación adicional, este producto se usó en la siguiente etapa.

15 **Ejemplo 22**

**1,2-Di-O-acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil-D-eritropentofuranosa (28).*

A una solución agitada de **23** (2,32 g, 0,01 mol) en una mezcla de ácido acético (60 ml) y anhídrido acético (6 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3 ml) con refrigeración con hielo a tal velocidad que la temperatura se mantuvo a 15-25°C. Después de reposar durante una noche a temperatura ambiente, a la solución se le añadió hielo (250 g) y después la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando 28 (2,8 g, 100%) en forma de una mezcla anomérica. Este compuesto era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **Ejemplo 23**

**1-(2-O-acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-fluorouracilo (29, X=OH, Z=F).*

30 Una mezcla de 5-fluorouracilo (2,6 g, 0,02 mol) y sulfato de amonio (aprox. 30 mg) en hexametildisilazano (15 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se añadió 1,2-di-O-acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil-D-eritropentofuranosa (**28**, 5,5 g, 0,02 mol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A la solución se le añadió tetracloruro de estaño (5,2 g, 0,02 mol) y la
35 mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se calentó durante 3

horas a 40-50°C durante 3 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y se agitó hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml x 2) y agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cristalizó en etanol, dando 29 (4,3 g, 62%).

De una manera similar, pero usando las bases de pirimidina correspondientes, se prepararon los siguientes 3'-desoxi-nucleósidos 2',5'-protegidos:

- 10 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-clorouracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-bromouracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-yodouracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-cianouracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarbonil-uracilo,
- 15 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-aminocarbonil-uracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-acetiluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-etiluracilo,
- 20 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-viniluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-aliluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-etiniluracilo,
- 25 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)-uracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)-uracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)-uracilo,
- 30 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonil-vinil)uracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonil-vinil)uracilo,
- 35 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-feniluracilo,

- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-fluorocitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-bromocitosina,
- 5 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-cianocitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarbonil-
citosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-aminocarbonil-
10 citosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-acetilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-etilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- 15 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-vinilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-alilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-etinilcitosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)-
20 citosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)-
citosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)-
citosina,
- 25 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxil-
carbonilvinil)citosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxi-
carbonilvinil)citosina,
- * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-fenilcitosina y
- 30 * 1-(2-O-Acetil-3-desoxi-5-O-metoxicarbonil- β -D-eritropentofuranosil)-5-bencilcitosina.

De una manera similar, pero usando las bases de pirimidina correspondientes, se prepararon los siguientes 3'-desoxi-nucleósidos de 2',5'-di-O-acetilo:

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-clorouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-bromouracilo,
- 35 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-yodouracilo,

- 5
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-cianouracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-acetiluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-metiluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etiluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-D-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-viniluracilo,

10

 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-aliluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etiniluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,

15

 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-feniluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-benciluracilo,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-fluorocitosina,

20

 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-clorocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-bromocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-yodocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-cianocitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,

25

 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-acetilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-metilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,

30

 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-vinilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-alilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etinilcitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,

35

 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-D-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-fenilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-bencilcitosina,

Ejemplo 25

* *1,2-O-Isopropilideno-5-O-t-butildifenilsilil- α -D-xilofuranosa (31).*

Una mezcla de 12-O-isopropilideno- α -D-xilofuranosa (38,0 g, 0,2 mol), *t*-butildifenilclorosilano (70 g, 0,25 mol) e imidazol (21,5 g, 0,4 mol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (1 l), se extrajo con agua (300 ml x 2) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío, dando **31** en bruto (86 g, 100%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 26

* *1,2-O-Isopropilideno-3-O-mesil-5-O-t-butildiphenylsilil- α -D-xilofuranosa (32, R = Ms).*

Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (17 g, 0,15 mol) a una solución de **31** en bruto (43 g, 0,1 mol) en piridina (100 ml), y la mezcla se mantuvo en reposo durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hielo picado (1 l) y el producto se extrajo con cloruro de metileno (300 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (300 ml x 2) y salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío a sequedad. Las cantidades traza de piridina se retiraron por destilación azeotrópica repetida con tolueno. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (250 ml x 2) y agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad, dando **32** en bruto (R = Ms), 50,1 g (99%). El espectro de RMN ¹H de este material fue lo suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 27

* *3-O-Mesil-5-O-t-butildifenilsilil-D-xilofuranósido de metilo (33, R = Ms).*

Una solución de **32** en bruto (50 g, 0,1 mol) en cloruro ácido anhidroico en metanol al 1% (1 l) se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente y después se evaporó al vacío, dando un jarabe que se repartió entre agua (100 ml) y cloruro de metileno (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando **33** en bruto, un jarabe, que pesaba 48 g (100%). Este material no se purificó adicionalmente sino que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 28

* *2,3-Anhidro-5-O-t-butildifenilsilil-D-ribofuranósido de metilo (34).*

Se disolvió **33** en bruto (48 g, 0,1 mol) en cloruro de metileno (100 ml) y se trató con metóxido sódico metanólico 2 M (60 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La sal insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml), se lavó con agua (100 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad, dando 30 en bruto (38 g, 100%), que podía usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 29

* *3-Desoxi-3-yodo-5-D-i-butildifenilsilil-D-ribofuranósido de metilo (35, X = I).*

Una mezcla de **34** (38 g, 0,1 mol), yoduro sódico (60 g, 0,4 mol), acetato sódico (0,6 g) y ácido acético (70 ml) en acetona (500 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La acetona se retiró al vacío y el residuo se repartió entre cloruro de metileno (500 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con 250 ml de cada uno de agua, solución 0,1 M de tiosulfato sódico y agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se cristalizó en etanol, proporcionando 31 g (60,5%) de 35 (X = I).

15 Ejemplo 30

* *3-Desoxi-5-O-t-butildifenilsilil-D-eritropentofuranósido de metilo (37, a partir de 35).*

El compuesto **35** (X = I, 25,6 g, 0,05 mol) se hidrogenó en acetato de etilo (250 ml) con paladio al 5% sobre carbón (2 g). Después de que cesara el consumo de hidrógeno, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (150 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad, dando 37 en bruto (19 g, rendimiento cuantitativo) que era lo suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 31

* *3-Desoxi-5-D-i-butildifenilsilil-D-eritropentofuranósido de metilo (36, a partir de 34).*

Una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,4 g, 0,2 mol) en éter etílico seco (220 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. A esta suspensión se le añadió gota a gota una solución de **34** (19 g, 0,05 mol) en tetrahidrofurano seco (250 ml) a una velocidad suficiente para que la temperatura permaneciera por debajo de 25°C. Después de 2 horas, se cargó 1 g más de hidruro de litio y aluminio, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla agitada se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota isopropanol (100 ml), seguido de acetona (50 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter etílico (250 ml) y agua (150 ml). Los materiales insolubles se filtraron a través de una capa de Celite que se lavó con éter. La fase de éter se separó, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,2 N (150 ml x 2) y agua (150 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a sequedad, dando 36 en bruto (16,5 g, 87%).

35 Ejemplo 32

* *3-Desoxi-D-eritropentofuranósido de metilo (38)*.

A una solución de **36** en bruto (13 g, 0,03 mol) en tetrahidrofurano (320 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro ácido de trietilamonio (100 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (200 ml). Se añadió carbonato cálcico en polvo (20 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío, dando un jarabe que se disolvió en cloroformo (200 ml), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando **38** en bruto (4,5 g, 100%).

Ejemplo 33

10 * *1,2,5-Tri-O-acetil-3-desoxi-D-eritropentofuranosa (38)*.

A una mezcla agitada vigorosamente de 3-desoxi-D-eritropentofuranósido de metilo **37** en bruto (4,5 g, 0,03 mol) y ácido acético (80 ml) se le añadió anhídrido acético (40 ml), seguido de ácido sulfúrico (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre cloruro de metileno (150 ml) y hielo-agua (400 ml). La fase de agua se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con volúmenes iguales de una solución saturada de bicarbonato sódico, una vez con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío, Las cantidades traza de ácido acético se retiraron por varias destilaciones azeotrópicas con tolueno, dando **38** en bruto (5,1 g, 66%). El espectro de RMN ¹H mostró que el constituyente principal de este producto contenía 3 grupos acetilo y era el anómero β.

Ejemplo 34

* *1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-fluorouracilo (3'-desoxi-5-fluorouridina, 6b, X = OH, R = F)*.

Una mezcla de un derivado de acetilo de **39** (X = OH, Z = F, 3,3 g, 0,01 mol) y trietilamina (3 ml) en metanol (100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío a sequedad y el residuo se cristalizó en etanol, dando 3'-desoxi-5-fluorouridina (2,0 g, 83%), p.f. 169-171°C. RMN ¹H (D₆-DMSO) δ: 11,7 (s a, 1H, N³-H, intercambiable), 8,44 (d, 1H, H-6, J_{6,F} = 7,1 Hz), 5,7 (d, 1H, 2'-OH, intercambiable), 5,5 (m estrecho, 1H, H-1'), 5,3 (t, 1H, 5'-OH, intercambiable), 4,1-4,5 (m, 2H, H-2' y H-4'), 3,5-3,9 (m, 2H, H-5',5"), 1,6-2,2 (m, 2H, H-3',3").

De una manera similar, pero usando el nucleósido de 2',5'-di-O-acetilpirimidina correspondiente, se prepararon los siguientes 3'-desoxi-nucleósidos:

- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-clouracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-bromouracilo,
- 35 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-yodouracilo,

- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-cianouracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-acetiluracilo,
- 5 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etiluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-viniluracilo,
- 10 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-aliluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etiniluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- 15 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-feniluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)citosina,
- 20 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-fluorocitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-bromocitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-cianocitosina,
- 25 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etilcitosina,
- 30 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-vinilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-alilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etinilcitosina,
- 35 * 1-(3-Desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,

- * 1-(3-Desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(3-Desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(3-Desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- * 1-(3-Desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- 5 * 1-(3-Desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-fenilcitosina,
- * 1-(3-Desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-bencilcitosina,

Ejemplo 35

* 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo.

Una mezcla de 5-fluorouracilo (0,02 mol) y sulfato de amonio (aprox. 30 mg) en
 10 hexametildisilazano (15 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente.
 El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se añadió
 1,2,5-tri-O-acetil-3-O-mesil-D-xilofuranosa (5,5 g, 0,02 mol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A la
 solución se le añadió tetracloruro de estaño (5,2 g, 0,02 mol) y la mezcla se agitó durante una
 15 noche a temperatura ambiente y después se calentó durante 3 horas a 40-50°C durante 3
 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y se agitó hasta que
 cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla se filtra a través de una capa de
 Celite. La fase orgánica se separó, se lavó cuidadosamente con una solución saturada de
 bicarbonato sódico (20 ml x 2) y agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a
 sequedad al vacío. El residuo se cristalizó en etanol, dando el producto del título (62%). El
 20 espectro de RMN ^1H de seta muestra era compatible con la estructura indicada.

De una manera similar, pero usando las bases de pirimidina correspondientes, se
 prepararon los siguientes xilo-nucleósidos 2',5'-di-O-acetil 3'-sustituídos:

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-clorouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-bromouracilo,
- 25 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-yodouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-cianouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-acetiluracilo,
- 30 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-viniluracilo,
- 35 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-aliluracilo,

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etiniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- 5 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-feniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorocitosina,
- 10 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-bromocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-cianocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,
- 15 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-acetilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- 20 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-vinilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-alilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etinilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,
- 25 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-D-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fenilcitosina,
- 30 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-bencilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-clorouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-bromouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-yodouracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-cianouracilo,
- 35 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-acetiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-etiluracilo,
- 5 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-viniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-aliluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-etiniluracilo,
- 10 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- 15 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-feniluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-bromocitosina,
- 20 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-cianocitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-acetilcitosina,
- 25 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-etilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-vinilcitosina,
- 30 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-alilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-etinilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- 35 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5--fenilcitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-O-tosil- β -D-xilofuranosil)-5-bencilcitosina,

Ejemplo 36

- 5 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)timina.

Una mezcla de timina (0,02 mol) y sulfato de amonio (aprox. 30 mg) en hexametildisilazano (15 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se añadió 1,2,3,5-tri-O-acetil-D-xilofuranosa (5,5 g, 0,02 mol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A la solución se le añadió tetracloruro de estaño (5,2 g, 0,02 mol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se calentó durante 3 horas a 40-50°C durante 3 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y se agitó hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla se filtra a través de una capa de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml x 2) y agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cristalizó en etanol, dando el producto (4,3 g, 62%). El espectro de RMN ¹H de esta muestra era compatible con la estructura indicada.

De una manera similar, pero usando las bases de pirimidina y purina correspondientes, se prepararon los siguientes xilo-nucleósidos 2',5'-di-O-acetil 3'-sustituídos:

- 20 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-clorouracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-bromouracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-yodouracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-cianouracilo,
 25 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-acetiluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-metiluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-etiluracilo,
 30 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-viniluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-aliluracilo,
 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-etiniluracilo,
 35 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,

- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- 5 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-feniluracilo,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorocitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-bromocitosina,
- 10 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-cianocitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-acetilcitosina,
- 15 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-etilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-vinilcitosina,
- 20 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-alilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-etinilcitosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- 25 * 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-fenilcitosina,

Ejemplo 37

1-(3-Desoxi-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo.

Una mezcla de 1-(2,5-di-O-acetil-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo (4,24 g, 0,01 mol) en amoniaco metanólico (100 ml) se agitó durante 30 minutos a 0°C, se concentró a sequedad al vacío y el residuo se cristalizó en etanol, dando 1-(3-desoxi-3-O-mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo (2,82 g, 83%). La RMN ^1H (D_6 -DMSO) mostró que no había ningún grupo acetilo pero sí un grupo mesilo en la molécula.

De una manera similar, pero usando los nucleósidos de 2',5'-di-O-acetilpirimidina correspondientes, se prepararon los siguientes 3'-O-mesil-nucleósidos:

- 35 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-clorouracilo,

- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-bromouracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-yodouracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-cianouracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,
- 5 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-acetiluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etiluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- 10 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-viniluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-3-aliluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etiniluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- 15 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-feniluracilo,
- 20 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)citosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorocitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-bromocitosina,
- 25 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-cianocitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-acetilcitosina,
- 30 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-vinilcitosina,
- 35 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-alilcitosina,

- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-etinilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- 5 * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-fenilcitosina,
- * 1-(3-O-Mesil- β -D-xilofuranosil)-5-bencilcitosina,

Ejemplo 38

10 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-fluorouracilo.

Una mezcla de 1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo (3,88 g, 0,01 mol) y trietilamina (3 ml) en metanol (100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío a sequedad y el residuo se cristalizó en etanol, dando 1-(β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo (2,0 g, 76%), Los espectros de UV y RMN ^1H ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$) de esta muestra fueron coherentes con la estructura del producto.

15 De una manera similar, pero usando las bases de 2',5'-di-O-acetil pirimidina y purina correspondientes, se prepararon los siguientes xilo-nucleósidos:

- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-clouracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-bromouracilo,
- 20 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-yodouracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-cianouracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-etoxicarboniluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-aminocarboniluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-acetiluracilo,
- 25 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-metiluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-etiluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-*n*-propiluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-*i*-propiluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-viniluracilo,
- 30 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-aliluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-etiniluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)uracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)uracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)uracilo,
- 35 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)uracilo,

- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)uracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-feniluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-benciluracilo,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)citosina,
- 5 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-fluorocitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-clorocitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-bromocitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-yodocitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-cianocitosina,
- 10 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-etoxicarbonilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-aminocarbonilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-acetilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-metilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-etilcitosina,
- 15 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-*n*-propilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-*i*-propilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-vinilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-alilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-etinilcitosina,
- 20 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-clorovinil)citosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-bromovinil)citosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-yodovinil)citosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)citosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)citosina,
- 25 * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-fenilcitosina,
- * 1-(β -D-Xilofuranosil)-5-bencilcitosina,

Ejemplo 39

* 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-N⁴-hidroxicitidina.

30 A una solución agitada de 2',3'-O-isopropilideno-5'-O-trifenilmetiluridina (1 g) en 50 ml de acetonitrilo anhidro y trietilamina (0,76 g) se le añadieron cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (1,15 g) y DMAP (232 mg) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. Después, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (263 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 día a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y el producto se extrajo con cloroformo (200 ml). La
35 fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5% en CHCl₃), dando 2',3'-O-isopropilideno-5'-O-trifil-N⁴-hidroxicitidina (723 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. P.f.: 99-101°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 3,40-3,73 (m, 2H), 4,26 (s a, 1H), 4,79-4,81 (m, 2H), 5,34 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 5,88 (s a, 1H), 6,88 m(d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,22-7,41 (m, 15H).

De una manera similar, pero usando los nucleósidos de uracilo 5-sustituídos correspondientes, se sintetizaron los siguientes derivados de N⁴-hidroxi-2',3'-O-isopropilideno-5'-O-trifenilmetilcitidina:

- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-fluoro-N⁴-hidroxicitidina,
- 10 * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-cloro-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-bromo-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-yodo-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-metil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-etil-N⁴-hidroxicitidina,
- 15 * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-*n*-propil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-*i*-propil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-vinil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilidenc-5'-O-trifenilmetil-5-etinil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-(2-clorovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- 20 * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-(2-bromovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-(2-yodovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-(2-metoxicarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-(2-hidroxycarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 2',3'-O-Isopropilideno-5'-O-trifenilmetil-5-fenil-N⁴-hidroxicitidina y
- 25 * 2',3'-O-Isopropilidane-5'-O-triphcnhyhnetil-5-bencil-N⁴-hidroxicitidina.

De una manera similar, pero usando las 2',5'-di-O-acetil-3'-desoxiuridinas 5-sustituídas correspondientes, se sintetizaron los siguientes derivados de N⁴-hidroxi-2',5'-di-O-acetil-3'-desoxicitidina:

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-hidroxicitosina,
- 30 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-fluoro-N⁴-hidroxicitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-cloro-N⁴-hidroxicitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-bromo-N⁴-hidroxicitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-bromo-N⁴-hidroxicitosina,
- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-ciano-N⁴-hidroxicitosina,
- 35 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-5-etoxicarbonil-N⁴-hidroxicitosina,

- * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-aminocarbonil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-acetil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-metil-N⁴-hidroxicitosina,
 - 5 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-etil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-*n*-etil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-*i*-propil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-vinil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-alil-N⁴-hidroxicitosina,
 - 10 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-etinil-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-clorovinil)-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-bromovinil)-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-yodovinil)-N⁴-hidroxicitosina,
 - 15 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-metoxilcarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-(2-hidroxicarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitosina,
 - * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-fenil-N⁴-hidroxicitosina y
 - 20 * 1-(2,5-Di-O-acetil-3-desoxi- β -D-eritropentofuranosil)-5-bencil-N⁴-hidroxicitosina,
- De una manera similar, pero usando la 3',5'-di-O-acetil-2'-desoxiuridina 5-sustituida correspondiente, se sintetizaron los siguientes derivados de N⁴-hidroxi-3',5'-di-O-acetil-N⁴-hidroxi-2'-desoxicitidina:
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 - 25 * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-fluoro-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-cloro-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-bromo-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-yodo-N⁴-hidroxicitidina
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-ciano-N⁴-hidroxicitidina,
 - 30 * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-etoxicarbonil-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-aminocarbonil-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-acetil-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-metil-N⁴-hidroxicitidina,
 - * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-etil-N⁴-hidroxicitidina
 - 35 * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-*n*-propil-N⁴-hidroxicitidina,

- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-*i*-propil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-vinil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-alil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-etil-N⁴-hidroxicitidina,
- 5 * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-(2-clorovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-(2-bromovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-(2-yodovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-(2-metoxilcarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-(2-hidroxicarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitidina
- 10 * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-fenil-N⁴-hidroxicitidina y
- * 3',5'-Di-O-acetil-2'-desoxi-5-bencil-N⁴-hidroxicitidina.

Ejemplo 40

* N⁴-Hidroxicitidina.

Se disolvió 2',3'-O-isopropilideno-5'-O-tritil-N⁴-hidroxicitidina (500 mg, 0,92 mmol) en 50
 15 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético y agua (2:1, v/v) y la solución se agitó durante 3 h a
 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por evaporación y se
 coevaporó con etanol (3 x 20 ml). El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel
 de sílice (MeOH al 20% en CHCl₃), dando N⁴-hidroxicitidina (215 mg) en forma de un sólido de
 color blanco que se recristalizó en etanol caliente; p.f. 173-176°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,66-
 20 3,71 (m, 2H), 3,93 (s a, 1H), 4,08-4,15 (m, 2H), 5,17-5,23 (m, 2H, D₂O intercambiable), 5,43 (d,
 J = 6,00 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 5,73 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,28
 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H, D₂O intercambiable), 10,15 (s, 1H, D₂O intercambiable). Anal.
 Calc. para C₉H₁₃N₃O₆: C, 41,70; H, 5,05; N, 16,21. Encontrado: C, 41,85; H, 5,14; N, 16,34.

De una manera similar, pero usando los nucleósidos de 2',3'-O-isopropilideno-5'-O-
 25 trifenilmetil-N⁴-hidroxicitidina 5-sustituida correspondientes, se sintetizaron las siguientes
 citidinas N⁴-hidroxi-5-sustituidas:

- * 5-Fluoro-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Cloro-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Bromo-N⁴-hidroxicitidina,
- 30 * 5-Yodo-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Metil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Etil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-*n*-Propil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-*i*-Propil-N⁴-hidroxicitidina,
- 35 * 5-Vinil-N⁴-hidroxicitidina,

- * 5-Etínil-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-clorovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-bromovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-yodovinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- 5 * 5-(2-metoxycarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-hidroxicarbonilvinil)-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-fenil-N⁴-hidroxicitidina y
- * 5-bencil-N⁴-hidroxicitidina.

10 De una manera similar, pero usando amoníaco etanólico en lugar de ácido trifluoroacético, y los nucleósidos de 1-(2,5-di-O-acetil-3-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-N⁴-hidroxicitosina 5-sustituída correspondientes, se sintetizaron las siguientes 3'-desoxicitidinas N⁴-hidroxi-5-sustituídas:

- * 5-Fluoro-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Cloro-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- 15 * 5-Bromo-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Yodo-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Metil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Etil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-*n*-Propil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- 20 * 5-*i*-Propil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Vinil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Etínil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-clorovinil)-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-bromovinil)-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- 25 * 5-(2-yodovinil)-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-metoxycarbonilvinil)-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-(2-hidroxicarbonilvinil)-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-fenil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina y
- * 5-bencil-3'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina.

30 De una manera similar, pero usando amoníaco metanólico en lugar de ácido trifluoroacético, y los nucleósidos de 3',5'-di-O-acetil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitosina 5-sustituída correspondientes, se sintetizaron las siguientes 2'-desoxicitidinas N⁴-hidroxi-5-sustituídas:

- 5-Fluoro-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- * 5-Cloro-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
- 35 * 5-Bromo-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,

- 5-Yodo-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 5-Metil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 5-Etil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 5-*n*-Propil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 5-*i*-Propil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-Vinil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-Etil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-(2-clorovinil)-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-(2-bromovinil)-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 10 * 5-(2-yodovinil)-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-(2-metoxycarbonilvinil)-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-(2-hidroxicarbonilvinil)-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina,
 * 5-fenil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina y
 * 5-bencil-2'-desoxi-N⁴-hidroxicitidina.

15 **VIII. Procedimientos biológicos**

La presente invención proporciona además un procedimiento eficaz para cuantificar la carga viral en un huésped usando reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real cuantitativa ("Q-RT-PCR"). El procedimiento implica el uso de una molécula de sonda fluorescente inactivada que puede hibridar con un ADN o ARN viral diana.
 20 Por lo tanto, tras la degradación exonucleolítica, puede supervisarse una señal fluorescente detectable. Por lo tanto, el ADN o ARN amplificado por RT-PCR puede detectarse en tiempo real supervisando la presencia de señales de fluorescencia.

En una realización específica de la invención, se proporciona el uso de RT-PCR para cuantificar la carga viral de un virus *Flaviviridae*.

25 En una realización más específica, se proporciona el uso de RT-PCR para cuantificar la carga viral de VDVB en una línea celular MDBK o una muestra de huésped.

En una realización adicional de la invención, se proporciona una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria a la región NS5B de VDVB NADL.

30 En una realización más específica de la invención, se proporciona una molécula de sonda con una secuencia de 5' 6-fam-AAATCCTCCTAACAAGCGGGTTCCAGG-tamara 3' (Secuencia ID N° 1) y cebadores con una secuencia con sentido: 5'-AGCCTTCAGTTTCTTGCTGATGT-3' (Secuencia ID N° 2) y antisentido: 5'-TGTIGCGAAAGCACCAACAG-3' (Secuencia ID N° 3).

35 En una realización específica de la invención, se proporciona el uso de RT-PCR para

cuantificar la carga viral de VHC en una muestra procedente de un huésped o en una línea celular en tiempo real;

5 En una realización más específica de la invención, se proporciona el uso de RT-PCR, una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria al genoma de VHC.

En una realización más específica de la invención, se proporciona el uso de RT-PCR, una molécula de sonda diseñada para emitir fluorescencia tras la degradación exonucleolítica y para ser complementaria a la región 5' no traducida de VHC.

10 En una realización más específica de la invención, se proporciona una molécula de sonda con una secuencia de 5' 6-fam-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-tamara 3' (Secuencia ID N° 4) y cebadores con una secuencia con sentido: 5'-AGCCATGGCGTTAGTA (T/C)GAGTGT-3' (Secuencia ID N° 5) y antisentido: 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3' (Secuencia ID N° 6).

A. Aislamiento de ARN y Análisis de RT-PCR cuantitativo

15 Se proporciona un procedimiento eficaz para cuantificar la carga viral en un huésped, que se denomina reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real ("RT-PCR"). El procedimiento implica usar una molécula de sonda fluorescente inactivada que puede hibridar con ADN o ARN viral. Por lo tanto, tras la degradación exonucleolítica, puede supervisarse una señal fluorescente detectable. Por lo tanto, el ADN o ARN amplificado por RT-PCR se detecta en tiempo real supervisando la presencia de señales de fluorescencia.

20 Como ilustración de este procedimiento, en el caso de VDVB en células MDBK, en una primera etapa, se aísla ARN viral a partir de 140 μ l del sobrenadante de cultivo celular por medio de una columna disponible en el mercado (kit de extracción de ARN viral, QiaGen, CA). El ARN viral después se eluye de la columna produciendo un volumen total de 60 μ l y posteriormente se amplifica con un protocolo de RT-PCR cuantitativo usando un cebador adecuado para la cepa NADL de VDVB. Una molécula de sonda fluorescente inactivada se hibrida con el ADN de VDVB, que después experimenta degradación exonucleolítica dando como resultado una señal fluorescente detectable. Por lo tanto, el ADN amplificado por RT-PCR se detectó en tiempo real supervisando la presencia de señales de fluorescencia. La molécula de sonda TaqMan (5'-6-fam-AAATCCTCCTAACAAGCGGGTTCCAGG-tamara 3' [Secuencia ID N° 1] y los cebadores (con sentido: 5'-AGCCTTCAGTTTCTTGCTGATGT-3' [Secuencia ID N° 2]; y antisentido: 5'-TGTTGCGAAAGCACCAACAG-3' [Secuencia ID N° 3]) se diseñaron con la ayuda del software Primer Express (PE-Applied Biosystems) para que fueran complementarios a la región NS5B de VDVB NADL. Se analizó un total de 10 μ l de ARN en una mezcla de 50 μ l de RT-PCR. Los reactivos y las condiciones usadas en la PCR cuantitativa se adquirieron en PE-Applied Biosystems. La curva patrón que se creó usando el virus de

35

inóculo no diluido variaba de 6000 unidades formadoras de placas (UFP) a 0,6 UFP por mezcla de RT-PCR. Rutinariamente se obtuvo un intervalo lineal de más de 4-log.

5 Puede realizarse un enfoque comparable para medir la cantidad de otros Flaviviridae (aún más importante VHC, VFA (virus de la fiebre amarilla), Dengue, Virus del Nilo Occidental y otros) en una muestra clínica o en una muestra de cultivo de tejidos. Por ejemplo, la combinación de la purificación de ARN de VHC con RT-PCR en tiempo real usando los siguientes cebadores (5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3' [Secuencia ID N° 4] y 5'-AGCCATGGCGTTAGTATGAGTGT-3' [Secuencia ID N° 5]) y sonda (5'-6-fam-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-tamara-3' [Secuencia ID N° 6]) dio como resultado un intervalo
10 lineal de 7-log de detención de carga viral.

B. Materiales celulares/virales

Uno de los miembros mejor caracterizados del género Pestivirus es VDVB. VDVB y VHC comparten al menos tres características comunes, que son las siguientes: (1) experimentan traducción mediada por IRES; (2) se requiere el cofactor NS4A por su serina proteasa NS3; y (3) experimentan un procesamiento de poliproteína similar con la región no estructural, especialmente en el sitio de unión NS5A y NS5B.
15

El sistema de replicación de VDVB se usó para el descubrimiento de compuestos anti-*Flaviviridae*. Los compuestos descritos en el presente documento son activos contra Pestivirus, Hepacivirus y/o Flavivirus.

20 Se cultivaron células de riñón bovino Maldin-Darby (MDBK) y se mantuvieron en un medio de Eagle modificado (DMEM/F12; GibcoBRL), suplementado con suero de caballo inactivado térmicamente al 10% a 37°C en un incubador humidificado con un 5% de CO₂.

El virus de la diarrea viral bovina (VDVB), cepa NADL, produce un efecto citopatógeno (ECP) después de la infección de estas células.

25 C. Ensayo antiviral

Se aislaron células MDBK, cultivadas en DMEM/F12 - suero de caballo (SC) al 10%, en técnicas convencionales usando tripsina-EDTA. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 5×10^4 células/pocillo, con el compuesto de ensayo (concentración 20 micromolar (μM)), para dar un volumen total de 100 microlitros (μl). Después de una hora, el medio se retiró y las células se infectaron a una multiplicidad de infección (MDI) de 0,02 ó 0,002 en un volumen total de 50 μl durante 45 minutos. Posteriormente, el virus se retiró y las células se lavaron dos veces con 100 μl de medio de ensayo. Finalmente, las células infectadas se incubaron en un volumen total de 100 μl que contenía el compuesto de ensayo a una concentración de 10, 40 ó 100 μM . Después de 22 horas, se recogió el sobrenadante celular retirando el desecho celular por centrifugación a baja velocidad, y posteriormente se ensayó
35

con respecto a la presencia de virus de una manera cuantitativa.

D. Ensayo de citotoxicidad de compuestos anti-*Flaviviridae* candidatos

El ensayo de citotoxicidad realizado en el presente documento es una técnica convencional. En resumen, se siembran células en placas de 96 pocillos a diversas concentraciones (dependiendo del tipo celular y la duración del ensayo), típicamente a 5×10^3 células por pocillo, en presencia de concentraciones crecientes del compuesto de ensayo (0, 1, 3, 10, 33 y 100 μM). Después de una incubación de tres días, se miden la viabilidad celular y la actividad mitocondrial añadiendo el colorante MTS (Promega), seguido de una incubación de 3 horas. Posteriormente, las placas que contienen el colorante se leen a 490 nm. Dichas metodologías se describen bien y están disponibles en el fabricante (Promega).

Ejemplo 53

La curva patrón de cuantificación por RT-PCR de VDVB

La solución madre de virus de VDVB patrón contenía 2×10^6 UFP/ml, como se determina por un ensayo en placa rutinario (Mendez, E. y col. J. Virol. 1998, 72, 4737). Se extrajo ARN viral a partir de 140 μl de este material de inóculo y se eluyeron de una columna usando 60 μl de un tampón de elución. Este material de ARN purificado después de eluyó por etapas desde 10^{-1} a 10^{-5} . Usando la técnica de amplificación por RT-PCR en tiempo real, se ensayaron 10 μl de cada dilución. A partir de este experimento, es evidente que esta tecnología permite una cuantificación fiable en 4-logs de virus (desde 6000 a 0,6 UFP/entrada en la mezcla de amplificación). El límite inferior de detección en este experimento es 0,6 UFP o -0,22 log UFP. Por lo tanto, los valores de cuantificación por RT-PCR en tiempo real de las muestras de ensayo por debajo de este límite de detección se considerarán no fiables.

Ejemplo 54

El ciclo de replicación de VDVB en células MDBK

Para medir la producción de VDVB en células MDBK y para determinar el tiempo de recolección óptimo durante un cierto periodo de tiempo, se sembraron células a 5×10^4 células/pocillo y se infectaron con MDI = 0,02 o MDI = 0,002. Después de la infección, se retiró el inóculo y las células se lavaron dos veces con medio de cultivo. A diferentes puntos de tiempo se recogió el sobrenadante celular; y la cantidad de virus se midió y se comparó con el inóculo original y el lavado celular. Se necesitaron al menos 2 etapas de lavado para retirar el virus del inóculo. La cantidad de virus producido 22 horas después de la infección equivale aproximadamente a la cantidad de virus usada para inocular las células. Basándose en estos resultados, el tiempo necesario para un ciclo de replicación de VDVB en células MDBK fue de 22 horas. Obsérvese que el nivel de detección establecido en estos experimentos se basó en el límite inferior de detección como se determina por la curva patrón.

Ejemplo 55*Evaluación de compuestos antivirales candidatos usando RT-PCR*

Se sembraron células MDBK a 5×10^4 células/pocillo, se infectaron con VDVB con una multiplicidad de infección (MDI) igual a 0,02 y se cultivaron durante 22 horas en presencia de un compuesto de ensayo. Las células que no se trataron con un compuesto de ensayo se consideraron un control negativo, mientras que la ribavirina sirvió como control positivo. Se extrajo ARN viral y se analizó por RT-PCR en tiempo real. Un experimento típico demuestra que el control negativo y la mayoría de las células tratadas produjeron cantidades comparables de virus (entre 1,5 y 2 log UFP/entrada), mostrando eficazmente que el compuesto de ensayo no era activo. Sin embargo, las células tratadas con el control positivo, ribavirina (RIB) o con 5-hidroxiuridina (β -D-CL) * muestran una ausencia casi completa de ARN viral. RIB y β -D-CL * reducen la producción viral aproximadamente en 2 log UFP, o un 99%, en el periodo de reproducción de 22 horas. La potencia exacta de estos compuestos no puede deducirse a partir de este tipo de experimento, ya que el límite de detección en este experimento se fija a -0,22 log UFP y solo se produce un ciclo de replicación viral en las condiciones experimentales indicadas.

Las potencias, o el efecto de la concentración de compuestos que inhiben la producción de virus en un 50% o un 90% (valores de CE_{50} o CE_{90} , respectivamente), de los compuestos anti-VDVB se determinaron en una serie similar de experimentos, pero en un amplio intervalo de concentraciones de compuesto de ensayo (0, 1, 3, 10, 33, 100 μ M). El valor CE_{90} se refiere a la concentración necesaria para obtener una reducción 1-log en la producción viral dentro de un periodo de 22 horas. En la Tabla 21 se muestran compuestos que mostraron una potente actividad antiviral. Esta tabla proporciona la máxima reducción de carga viral observada a una concentración dada 22 horas después de la infección.

Tabla 21: Carga viral de VDVB 22 horas después de la infección

ID	n	conc. (μ M)	Reducción Log Media
β -D-AA	4	100	2,43
β -D-AI	3	100	1,52
* β -D-AJ	3	100	1,34
* β -D-AK	4	100	1,90
* β -D-AL	3	100	1,55
β -D-AN	2	100	1,21
* β -D-AO	2	100	2,24
β -D-AP	3	100	1,36
* β -D-AQ	3	100	0,87

(cont.)

ID	n	conc. (μ M)	Reducción Log Media
β -D-AT	4	100	1,42
β -D-BE	3	100	1,23
* β -D-BL	2	100	1,20
β -D-BO	3	100	0,80
* β -D-HS	2	10	1,48
* β -D-CL	6	40	3,10
* β -D-CM	3	40	1,77

Ejemplo 56*Sistemas de cultivo celular alternativos para determinar actividades antivirales*

5 El ensayo descrito anteriormente puede adaptarse a los otros miembros de la familia *Flaviviridae* cambiando el sistema celular y el patógeno viral. Las metodologías para determinar la eficacia de estos compuestos antivirales incluyen modificaciones de las técnicas convencionales descritas por Holbrook, MR y col. *Virus Refs.* 2000, 69 (1), 31; Markland, W y col. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2000, 44 (4), 859; Diamond, MS y col., *J. Virol.* 2000, 74
10 (17), 7814; Jordan, I. y col. *J. Infect. Dis.* 2000, 182, 1214; Sreenivasan, V. y col. *J. Virol. Methods* 1993, 45 (1), 1; o Baginski, SG y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 97 (14), 7981 o la tecnología de RT-PCR en tiempo real. Específicamente, puede usarse un sistema de replicón de VHC en células HuH7 (Lohmann, V y col. *Science*, 1999, 285 (5424), 110) o modificaciones del mismo (Rice y col. **2000**, abstract Xth International Symposium for Viral
15 Hepatitis and Liver Disease, Atlanta, GA).

Ejemplo 59*Ensayo antiviral de compuestos candidatos con respecto a Flaviviridae*A. El sistema replicón de VHC en células Huh7

20 Pueden cultivarse células Huh7 que llevan el replicón de VHC en medio DMEM (alto contenido de glucosa, sin piruvato) que contiene suero bovino fetal al 10%, aminoácidos no esenciales 1X, Pen-Estrep-Glu (100 unidades/litro, 100 microgramos/litro y 2,92 mg/litro, respectivamente) y de 500 a 1000 microgramos/mililitro de G418. Pueden realizarse ensayos de exploración antiviral en el mismo medio sin G418 como se indica a continuación: para mantener las células en fase de crecimiento logarítmica, las células se siembran en una placa
25 de 96 pocillos a baja densidad, por ejemplo 1000 células por pocillo. Se añade el compuesto de ensayo inmediatamente después de sembrar las células y se incuba durante un periodo de 3 a 7 días a 37°C en un incubador. Después se retira el medio y las células se preparan para la

extracción del ácido nucleico total (incluyendo el ARN del replicón y el ARN de huésped). El ARN del replicón después puede amplificarse en un protocolo de Q-RT-PCR y, por consiguiente, cuantificarse. Las diferencias observadas en la cuantificación del ARN del replicón es una manera de expresar la potencia antiviral del compuesto de ensayo. Un experimento típico demuestra que en el control negativo y en las situaciones de compuestos no activos se produce una cantidad comparable de replicón. Esto puede concluirse porque los ciclos umbral medidos para RT-PCR de VHC en las dos situaciones son parecidos entre sí. En dicho experimento, una forma de expresar la eficacia antiviral de un compuesto es restar del ciclo de RT-PCR umbral del compuesto de ensayo el ciclo de RT-PCR umbral medio del control negativo. Este valor se denomina DeltaCt (ΔCt o DCt). Un ΔCt de 3,3 equivale a una reducción de 1-log (que equivale a CE_{90}) en la producción del replicón. Los compuestos que dan como resultado una reducción de los niveles de ARN del replicón de VHC mayor de 2 valores ΔCt (reducción del 75% del ARN del replicón) son compuestos candidatos para la terapia antiviral. Dichos compuestos candidatos pertenecen a estructuras con fórmula general (I-a). La Tabla 24 proporciona los valores medios de ΔCt (N = veces que se ha ensayado) que pueden obtenerse si los compuestos diana se incuban en la forma descrita durante 96 horas. Como control positivo se toma interferón alfa-2a recombinante (Roferon-A, Hoffmann-Roche, New Jersey, Estados Unidos) conjuntamente como control positivo.

Sin embargo, este valor de ΔCt de VHC no incluye ningún parámetro de especificidad para la ARN polimerasa dependiente de ARN viral codificada por el replicón. En una situación típica, un compuesto podría reducir tanto la actividad de la ARN polimerasa del huésped como la actividad polimerasa codificada por el replicón. Por lo tanto, la cuantificación del ARNr (o cualquier otro producto de ARN polimerasa I del huésped) o ARNm de la beta-actina (o cualquier otra ARN polimerasa II del huésped) y la comparación con los niveles de ARN del control sin fármaco es una medida relativa del efecto del compuesto de ensayo sobre las ARN polimerasas del huésped. La **Tabla 24** también ilustra los valores de ΔCt para el ARNr de los compuestos de ensayo.

Con la disponibilidad de los datos de ΔCt de VHC y ΔCt de ARNr puede introducirse un parámetro de especificidad. Este parámetro se obtiene restando los dos valores de ΔCt entre sí. Esto da como resultado los valores Delta-DeltaCT ($\Delta\Delta\text{Ct}$ o DDCt); un valor por encima de 0 significa que hay más efecto inhibitor sobre la polimerasa codificada por el replicón, y un valor de $\Delta\Delta\text{CT}$ por debajo de 0 significa que los niveles de ARNr del huésped se ven más afectados que los niveles del replicón. La actividad antiviral de los compuestos ensayados, expresada como valores de $\Delta\Delta\text{Ct}$, se proporciona en la **Tabla 24**. Como norma general, los valores de $\Delta\Delta\text{Ct}$ por encima de 2 se consideran significativamente diferentes del control de tratamiento sin

fármaco y, por lo tanto, presentan una actividad antiviral apreciable. Sin embargo, los compuestos con un valor de $\Delta\Delta\text{Ct}$ menor de 2, pero que muestran datos de citotoxicidad molecular limitada (ΔCT de ARNr entre 0 y 2) también son posibles compuestos activos.

En otra situación típica, un compuesto podría reducir la actividad ARN polimerasa del huésped, pero no la actividad ADN polimerasa del huésped. Por lo tanto, la cuantificación del ADNr o ADN de la beta actina (o cualquier otro fragmento de ADN del huésped) y la comparación con los niveles de ADN del control sin fármaco es una medida relativa del efecto inhibitor del compuesto de ensayo sobre ADN polimerasas celulares. La **Tabla 25** ilustra valores de ΔCt para el ADNr de los compuestos de ensayo.

Con la disponibilidad tanto de los datos de ΔCt de VHC como de ΔCt de ADNr, puede introducirse un parámetro de especificidad. Este parámetro se obtiene restando los dos valores de ΔCt entre sí. Esto da como resultado valores de $\Delta\Delta\text{Ct}$; un valor por encima de 0 significa que hay más efecto inhibitor sobre la polimerasa codificada por el replicón, y un valor de $\Delta\Delta\text{Ct}$ por debajo de 0 significa que los niveles de ADNr del huésped están más afectados que los niveles del replicón. La actividad antiviral de los compuestos ensayados, expresada como valores de $\Delta\Delta\text{Ct}$, se proporciona en la **Tabla 25**. Como norma general, los valores de $\Delta\Delta\text{Ct}$ por encima de 2 se consideran significativamente diferentes del control de tratamiento sin fármaco y, por lo tanto, es un compuesto interesante para una evaluación adicional. Sin embargo, pueden ser deseados compuestos con un valor de $\Delta\Delta\text{Ct}$ menor de 2, pero con citotoxicidad molecular limitada (ΔCT de ADNr entre 0 y 2).

Los compuestos que dan como resultado una reducción específica de los niveles de ARN del replicón de VHC, pero con reducciones limitadas en los niveles de ARN y/o ADN celular, son compuestos candidatos para una terapia antiviral. Los compuestos candidatos que pertenecen al grupo (I-a) de fórmula general se evaluaron con respecto a su capacidad específica de reducir el ARN de *Flaviviridae* (incluyendo VDVB y VHC), y se detectaron compuestos potentes (**Tablas 21, 24 y 25**).

Tabla 24

ID	n	ΔCt	ARN de VHC Medio	ARNr medio	ΔCt Medio	$\Delta\Delta\text{Ct}$
$\beta\text{-D-AA}$	3	3,83	2,41			1,42
$\beta\text{-D-AI}$	3	2,93	2,43			0,48
* $\beta\text{-D-AJ}$	22	2,92	1,74			1,18
* $\beta\text{-D-AK}$	4	3,73	2,48			1,25
* $\beta\text{-D-AL}$	2	3,08	2,72			0,36
$\beta\text{-D-AN}$	6	3,33	2,11			1,22

(cont.)

ID	n	Δ Ct	ARN de VHC Medio	ARNr medio	Δ Ct Medio	$\Delta\Delta$ Ct
* β -D-AO	1	4,10	2,13			1,97
β -D-AP	2	3,27	3,23			0,05
* β -D-AQ	7	4,45	3,22			1,22
β -D-AT	2	3,71	3,07			0,64
β -D-BE	2	4,44	2,80			1,64
* β -D-BF	2	4,37	2,69			1,68
β -D-BH	1	3,06	0,91			2,15
* β -D-BJ	2	5,06	3,62			1,44
* β -D-BL	1	2,28	1,93			0,35
β -D-BO	1	4,52	2,95			1,57
* β -D-BS	40	4,89	1,05			3,83
* β -D-BT	5	4,83	3,59			1,24
* β -D-BU	4	3,46	2,18			1,06
* β -D-BV	3	1,88	0,65			1,22
* β -D-CC	6	5,04	4,82			0,21
IFN	4	5,21	0,69			4,52
ribavirina	2	3,13	2,35			0,78

Tabla 25

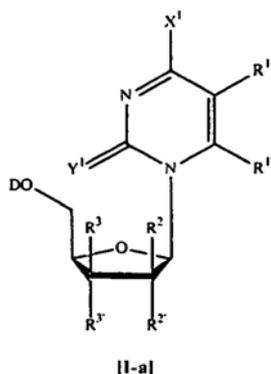
ID	N	Δ Ct de ARN de VHC Medio	Δ Ct de ARN Medio	$\Delta\Delta$ Ct Medio
β -D-AA	3	3,83	2,53	1,88
β -D-AI	1	3,76	-0,96	4,55
* β -D-AJ	16	2,75	0,43	2,33
* β -D-AK	1	3,51	2,69	0,79
* β -D-AL	1	3,18	2,56	0,61
β -D-AN	2	3,86	2,53	1,88
* β -D-AO	1	4,10	1,84	2,26
β -D-AP	2	3,27	2,26	1,02
* β -D-AQ	3	4,75	1,78	2,73
β -D-AT	1	3,81	2,43	1,43
β -D-BE	1	4,99	2,06	2,98

(cont.)

ID	N	Δ Ct de ARN de VHC Medio	Δ Ct de ARN Medio	$\Delta\Delta$ Ct Medio
* β -D-BF	1	5,27	2,04	3,28
β -D-BH	1	3,06	1,42	1,64
* β -D-BJ	1	4,34	0,81	3,53
* β -D-BL	1	2,28	1,62	0,65
* β -D-BS	14	4,81	0,38	4,45
* β -D-BT	2	4,44	1,17	3,39
* β -D-BU	4	3,46	1,10	1,16
* β -D-BV	3	1,88	0,31	1,65
* β -D-CC	3	5,84	2,17	3,66

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto β -D nucleósido de fórmula general **[I-a]**:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- D es hidrógeno;
 - X¹ es independientemente hidrógeno, NH₂, NHR⁴, NHOR⁴, OH u OR⁴;
 - Y¹ es O;
 - R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, F, I, NHR⁵, NR⁵R^{5'} u OR⁵;
 - 10 y R^{1'} es hidrógeno;
 - R² es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br o I), OH, u OCH₃;
 - R^{2'} es hidrógeno o halógeno (F, Cl, Br o I);
 - cada R³ y R^{3'} es independientemente hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br o I), OH u OCH₃;
 - cada R⁴, R⁵ y R^{5'} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, arilo o arilalquilo tal
 - 15 como fenilo o bencilo sin sustituir o sustituido;
 - de tal forma que para el nucleósido de fórmula general **[I-a]** al menos uno de R² y R^{2'} sea hidrógeno y al menos uno de R³ y R^{3'} sea hidrógeno; en la que "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado, de C₁ a C₄, para su uso en el tratamiento o profilaxis de infección viral por *Flaviviridae*;
 - 20 con la condición de que cuando la infección viral por *Flaviviridae* es una infección por el virus de la hepatitis C, el compuesto de fórmula general **[I-a]** no sea 2'-desoxi-5-fluorouridina, 1-(β -D-arabinofuranosil)-5-fluorouracilo, 1-(β -D-arabinofuranosil)uracilo, 1-(β -D-arabinofuranosil)-5-metiluracilo, 1-(β -D-arabinofuranosil)-5-yodouracilo, 1-(β -D-arabinofuranosil)-5-fluorocitosina, 2',3'-didesoxicitidina, 1-(β -D-arabinofuranosil)-5-etiluracilo, 2'-cloro-2'-desoxiuridina, 2'-bromo-2'-desoxiuridina, 1-(2-desoxi- β -D-lixofuranosil)-5-metiluracilo, 2',3'-didesoxi-5-etil-3'-metoxiuridina, 2',3'-didesoxi-5-etil-3'-yodouridina ni 4-oximino-1-(β -D-arabinofuranosil)pirimidin-2(1H)-ona.
 - 25

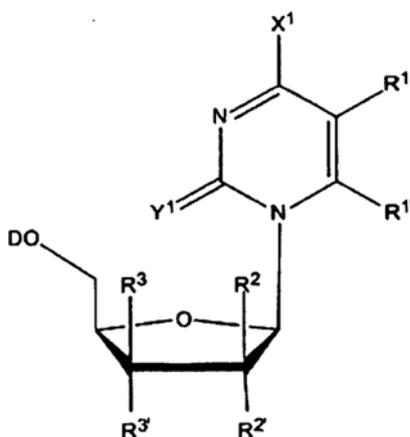
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el β -D nucleósido de la fórmula (I-a) se selecciona entre uno de los siguientes:

X ¹	Y ¹	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}
NH ₂	O	H	H	OH	H	H	OH
NH ₂	O	H	H	OH	H	H	I
NH ₂	O	H	H	OH	H	H	Cl
NH ₂	O	H	H	OH	H	H	Br
NH ₂	O	H	H	H	Cl	H	OH
NH ₂	O	H	H	H	Br	H	OH
NH ₂	O	H	H	Cl	H	H	OH
NH ₂	O	F	H	OH	H	H	OH
NH ₂	O	F	H	H	Cl	H	OH
NH ₂	O	I	H	H	Cl	H	OH
NH ₂	O	I	H	Br	H	H	OH
NH ₂	O	OH	H	OH	H	H	OH
NH-(2-Ph-Et)	O	H	H	OH	H	H	OH
NH-OH	O	H	H	OH	H	H	OH
OH	O	OH	H	OH	H	H	OH
OH	O	F	H	OH	H	H	OH
OH	O	F	H	H	H	H	OH

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula general [I-a]:



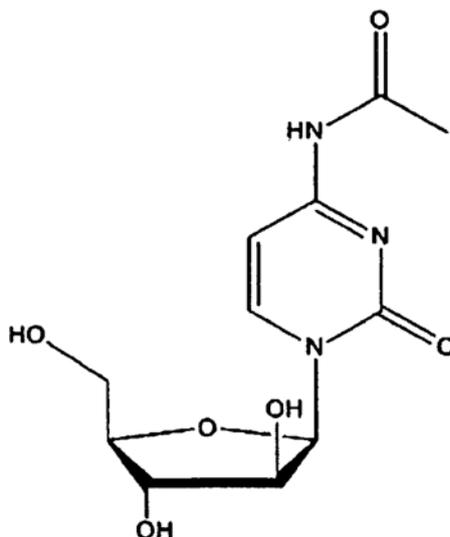
[I-a]

en la que D es hidrógeno; y el β -D nucleósido de la fórmula (I-a) se selecciona entre uno de los siguientes:

X ¹	Y ¹	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}
NH ₂	O	H	H	H	OH	Br	H
NH ₂	O	F	H	H	OH	Cl	H
NH ₂	O	F	H	H	OH	Br	H
NH ₂	O	I	H	H	OH	Br	H
NH ₂	O	CH ₃	H	H	OH	Cl	H

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de infección viral por *Flaviviridae*.

4. Un compuesto β -D nucleósido de la fórmula:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de infección viral por *Flaviviridae*.

5. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la infección por *Flaviviridae* es infección por el virus de la hepatitis C.

15 6. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la infección por *Flaviviridae* es infección por el virus de la hepatitis C y en el que el compuesto está en un vehículo farmacéuticamente aceptable.