



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 096**

51 Int. Cl.:

C07D 493/08 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

C07D 473/20 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 317/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03789692 .5**

96 Fecha de presentación : **06.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1534255**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Procedimientos de preparación de nucleósidos de 1,3-dioxolano.**

30 Prioridad: **06.08.2002 US 401655 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2011

73 Titular/es: **PHARMASSET, Inc.**
1860 Montreal Road
Tucker, Georgia 30084, US

72 Inventor/es: **Watanabe, Kyoichi, A. y**
Du, Jinfa

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 096 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

Procedimientos de preparación de nucleósidos de 1,3-dioxolano

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/401.655 presentada el 6 de agosto de 2002.

Campo de la invención

La presente solicitud pertenece al campo de la Química Farmacéutica y, en particular, proporciona procedimientos para preparar nucleósidos de 1,3-dioxolano, incluyendo las formas D y L enantioméricamente puras.

Antecedentes de la invención

- 10 El SIDA, Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida, es una enfermedad catastrófica que ha alcanzado proporciones mundiales. La primera vez que el Centro estadounidense para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) fue informado acerca del SIDA fue en 1981, cuando dos hombres homosexuales aparentemente sanos contrajeron el Sarcoma de Kaposi (SK) y la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC), dos enfermedades oportunistas conocidas por afectar únicamente a pacientes inmunodeficientes. Un par de años después, el agente causante del SIDA, un
- 15 retrovirus asociado a la linfadenopatía, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue aislado por el Instituto Pasteur en París, y posteriormente confirmado por una fuente independiente del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

- Otro virus que supone un grave problema para la salud humana es el virus de la hepatitis B (VHB). El VHB es la segunda causa, únicamente precedida por el tabaco, de cáncer humano. Se desconoce el mecanismo mediante el cual el VHB produce cáncer. Se presupone que puede desencadenar directamente el desarrollo tumoral o desencadenar indirectamente el desarrollo tumoral mediante inflamación crónica, cirrosis y regeneración celular asociada a la infección.
- 20

- Tras un período de incubación de 2 a 6 meses en el que el huésped no es consciente de la infección, la infección por VHB puede conducir a una hepatitis aguda y un daño del hígado que provoca dolor, ictericia y niveles elevados de determinadas enzimas en sangre. El VHB puede provocar una hepatitis fulminante, una forma que avanza rápidamente, a menudo mortal, de la enfermedad, en la que se destruyen grandes secciones del hígado.
- 25

- Por lo común, los pacientes se recuperan de la fase aguda de la infección por VHB. En algunos pacientes, sin embargo, se mantienen niveles elevados de antígeno viral en la sangre durante un período prolongado o indefinido, provocando una infección crónica. Las infecciones crónicas pueden conducir a hepatitis persistente crónica. Los pacientes infectados con el VHB persistente crónico son más comunes en los países desarrollados. A mediados de 1991, sólo en Asia, había aproximadamente 225 millones de portadores crónicos del VHB, y en todo el mundo, cerca de 300 millones de portadores. La hepatitis persistente crónica puede provocar fatiga, cirrosis del hígado y carcinoma hepatocelular, un cáncer primario de hígado.
- 30

- En los países occidentales industrializados, el grupo de alto riesgo para la infección por VHB incluye aquellas personas que están en contacto con portadores del VHB o con sus muestras de sangre. La epidemiología del VHB es muy similar a la del SIDA, y por esta razón la infección por VHB es habitual entre los pacientes infectados con el VIH o SIDA. Sin embargo, el VHB es más contagioso que el VIH.
- 35

- En 1985, se publicó que el nucleósido sintético 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, Zidovudina, Retrovir) inhibe la replicación del VIH, y se convirtió en el primer fármaco autorizado por la FDA para usarlo en la lucha contra el SIDA. Desde entonces, una serie de otros nucleósidos sintéticos, incluyendo 2',3'-didesoxinosina (DDI), 2',3'-didesoxicitidina (DDC), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T), (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC) y 2',3'-didehidro-2',3'-didesoxiguanosina (-)-carbocíclica (carbovir) y su profármaco abacavir, han demostrado ser eficaces contra el VIH. Tras la fosforilación celular en el 5'-trifosfato por parte de la cinasa celular, estos nucleósidos sintéticos se incorporan en una cadena de ADN viral en crecimiento, provocando la terminación de la cadena debido a la ausencia del grupo 3'-hidroxilo. También pueden inhibir la enzima viral transcriptasa inversa.
- 40
- 45

Ambos, así como 3TC y su análogo de 5-fluorocitosina (FTC) presentan una actividad contra el VHB. Furman, *et al.*, "The Anti-Hepatitis B Virus Activities, Cytotoxicities, and Anabolic Profiles of the (-) and (+) Enantiomers of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-Cytosine" *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, diciembre de 1992, pp. 2686-2692; y Cheng, *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*, Volumen 267(20), pp.13938-13942 (1992).

- 50 El descubrimiento de que el nucleósido de oxatolano racémico BCH-189 poseía una potente actividad contra la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Belleau, B. *et al.*, X Conferencia Internacional sobre el

SIDA, Montreal, Canadá, 4–9 de junio de 1989, #T.C.O. 1) empujó a que Chu *et al.* sintetizaran los productos quirales (+)– y (–)–BCH–189 (*Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 3791). Ésta, la lamivudina, conocida también como 3TC o epivir, se usa actualmente a nivel clínico en el tratamiento tanto de la infección por VIH como de la infección por VHB. La 3TC y el interferón son actualmente los únicos fármacos autorizados por la FDA para el tratamiento de la infección por VHB. La resistencia viral se desarrolla comúnmente a los 6 meses del tratamiento con lamivudina en aproximadamente el 14% de los pacientes.

Más tarde, se determinó que el análogo de 5–fluorocitosina, (–)–FTC, es todavía más activo contra el VIH (Choi, W. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 9377). Más recientemente, se ha descubierto que la forma racémica de FTC o Racivir muestra efectos más beneficiosos contra el VIH o el VHB que (–)–FTC solo (Schinazi, R. F., *et al.*, "Antimicrobial Agents Chemotherapy" 1992, 2423, Patentes estadounidenses n.º 5.204.4665; 5.210.085; 5.914.331; 639.814). El Cis–2–hidroximetil–5–(5–fluorocitosin–1–il)–1,3–oxatiolano (FTC) está siendo actualmente sometido a ensayos clínicos para el tratamiento del VIH y, por separado, del VHB. Véase Schinazi, *et al.*, (1992) "Selective inhibition of human immunodeficiency viruses by racemates and enantiomers of cis–5–fluoro–1–[2–(hydroxymethyl)–1,3–oxathiolane–5–yl]cytosine" *Antimicrob. Agents Chemother.* 2423–2431; patente estadounidense n.º 5.210.085; WO 91/11186; WO 92/14743; patente estadounidense n.º 5.914.331 y patente estadounidense n.º 5.814.639.

Estos nucleósidos de 1,3–oxatiolano se fabrican mediante la condensación de la base de purina o pirimidina sililada con un compuesto intermedio de 1,3–oxatiolano. La patente estadounidense n.º 5.204.466 revela un procedimiento para condensar un 1,3–oxatiolano con una pirimidina sililada usando cloruro de estaño como ácido de Lewis, lo que proporciona una β –estereoselectividad casi completa (véase también Choi *et al.*, loc. cit.). Una serie de patentes estadounidenses revelan los procedimientos para la preparación de los nucleósidos de 1,3–oxatiolano mediante la condensación de un éster de ácido 1,3–oxatiolan–2–carboxílico con una base sililada protegida en presencia de un ácido de Lewis basado en silicio, seguida por la reducción del éster en el correspondiente grupo hidroximetilo para proporcionar el producto final (véanse las patentes estadounidenses n.º 5.663.320; 5.693.787; 5.696.254; 5.744.596; 5.756.706 y 5.864.164). Además, estas patentes contienen revelaciones genéricas para la síntesis de nucleósidos de 1,3–dioxolano de una manera similar usando el correspondiente compuesto intermedio de 1,3–dioxolano.

La patente estadounidense n.º 5.272.151 revela un procedimiento que usa un 1,3–oxatiolano 5–O–acilado 2–O–protegido para la preparación de nucleósidos mediante la condensación con una base de purina o pirimidina sililada en presencia de un catalizador de titanio.

La patente estadounidense n.º 6.215.004 revela un procedimiento para producir nucleósidos de 1,3–oxatiolano que incluye condensar metil–5–cloro–1,3–oxatiolano 2–O–protegido con una 5–fluorocitosina sililada sin un catalizador de ácido de Lewis.

En todos los casos, el anillo de 1,3–oxatiolano se prepara de uno de los siguientes modos: (i) la reacción de un aldehído derivado de un glioxilato o ácido glicólico con ácido mercaptoacético en tolueno en presencia de ácido *p*–toluenosulfónico para dar ácido 5–oxo–1,3–oxatiolan–2–carboxílico (Kraus, J.–L., *et al.*, "Synthesis", 1991, 1046); (ii) la ciclación de glioxilatos anhidros con 2–mercaptoacetaldehído–dietilacetil a reflujo en tolueno para dar 5–etoxi–1,3–oxatiolano–lactona (patente estadounidense n.º 5.047.407); (iii) la condensación de éster de ácido glioxílico con mercaptoacetaldehído (forma dimérica) para dar éster 5–hidroxi–1,3–oxatiolan–2–carboxílico o (iv) el acoplamiento de un aciloxiacetaldehído con 2,5–dihidroxi–1,4–ditiano, la forma dimérica del 2–mercaptoacetaldehído, para dar un 2–(ailoxi)metil–5–hidroxi–1,3–oxatiolano. La lactona, el compuesto 5–oxo, tiene que ser reducida al correspondiente lactol durante el procedimiento para sintetizar los nucleósidos. El ácido 2–carboxílico o su éster también tiene que ser reducido a los correspondientes derivados de 2–hidroximetilo con el complejo de borano–metilsulfuro.

El compuesto intermedio clave, el aldehído, se puede preparar usando varios procedimientos: (i) oxidación con tetraacetato del 1,4–di–O–benzoil–meso–eritritol (Ohle, M., *Ber.*, 1941, 74, 291), 1,6–di–O–benzoil–D–manitol (Hudson, C. S., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 2432) o 1,5–di–O–benzoil–D–arabitol (Haskins, W. T., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 1663); (ii) preparación de un etilenglicol monoacilado seguida de su oxidación al aldehído (Sheikh, E., *Tetrahedron Lett.*, 1972, 257; Mancuso, A. J. y Swern, D., *Synthesis*, 1981, 165; Bauer, M., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1990; Hanessian, S., *et al.*, *Synthesis*, 1981, 394); (iii) acilación de la etilen–clorohidrina seguida de la oxidación del dimetilsulfóxido (Kornblum, N., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 4113); (iv) acilación de 1,2–isopropilidenglicerol seguida de la desacetona y la oxidación con peryodato (Shao, M.–J., *et al.*, *Synthetic Commun.*, 1988, 18, 359; Hashiguchi, S., *et al.*, *Heterocycles*, 1986, 24, 2273); (v) oxidación con tetraacetato (Wolf, F. J., Weijlard, J., *Org. Synth., Coll. Vol.*, 1963, 4, 124); (vi) ozonólisis del alilo o del 3–metil–2–buten–1–ol–acilato (Chou, T.–S., *et al.*, *J. Chin. Chem. Soc.*, 1997, 44, 299; Hambeck, R., Just, G., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5445); (vii) y más recientemente, acilación del 2–buten–1,4–diol seguida de una ozonólisis (Marshall, J. A., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5962). Además, la patente estadounidense n.º 6.215.004 revela un procedimiento para preparar aciloxiacetaldehído–dietilacetil mediante la acilación de 2,2–dietoxietanol.

El α -aciloxiacetaldehído es el compuesto intermedio clave no sólo para la síntesis de esos nucleósidos de oxatolano y dioxolano, sino también para la síntesis de compuestos biológicamente activos, tales como la mescarina (Hopkins, M. H., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 5354), oxetanocina (Hambalek, R., Just, J., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5445), kaloluro A (Marshall, J. A., *et al.* *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5962), ($\pm$)-kumausaleno y (+)-epi-kumausaleno (Grese, T. S., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 2468), nucleósidos de 1,3-dioxolano.

Norbeck, D. W. *et al.* (*Tetrahedron Letters* 1989, 30, 6263) publicaron una síntesis de ($\pm$)-1-[(2 β ,4 β)-2-(hidroximetil)-4-dioxolanil]timina ("($\pm$)-dioxolan-T") que da como resultado una mezcla racémica de diastereómeros en el átomo de C4'. El producto es un derivado de 3'-desoxitimidina en el que el átomo de C3' ha sido reemplazado por un átomo de O3'. El producto se sintetizó en cinco etapas a partir del benciloxialdehído-dimetilacetal y ($\pm$)-metilglicerato, dando como resultado un rendimiento del 79% de la mezcla diastereomérica (1:1). Norbeck publicó que la mezcla racémica de ($\pm$)-dioxolan-T mostró una actividad moderada contra el VIH en las células ATH8 (CE₅₀ de 20 μ M; *Tetrahedron Letters* 1989, 30, 6246).

Belleau *et al.* (V Conferencia Internacional sobre el Sida; Montreal, Canadá; 4-9 de junio, 1990; Informe n.º TCO1) publicaron un procedimiento para sintetizar nucleósidos de citidina que contenían oxígeno o azufre en la posición 3'. El anillo de dioxolano se preparó mediante la condensación de RCO₂CH₂CHO con glicerina. Como con el procedimiento de Norbeck, la síntesis de Belleau dio como resultado una mezcla racémica de diastereómeros alrededor del carbono C4' del nucleósido. Belleau publicó que el análogo de azufre, denominado ($\pm$)-BCH-189, tenía actividad contra el VIH. El ($\pm$)-dioxolan-T también fue sintetizado de una manera similar por Choi *et al.* (Choi, W.-B *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9377-9378; Liotta, D. C. *et al.*, patente estadounidense n.º 5.852.027).

Evans, C.A. *et al.* (*Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 2319-2322) publicaron una síntesis asimétrica de nucleósidos de dioxolano. La reacción de D-manitol con BnOCH₂CH-(OCH₃)₂ en presencia de SnCl₂ en 1,2-dimetoxietano seguida por la oxidación con RuCl₃/NaOCl dio ácido *cis*- y *trans*-dioxolan-4-carboxílico, que luego fue convertido en los nucleósidos de D- y L-dioxolano mediante reacciones de descarboxilación, acoplamiento y desprotección. En este trabajo, también se publicó una ruta alternativa y más eficaz hacia estos ácidos carboxílicos mediante la reacción de BnOCH₂CH(OCH₃)₂ con ácido L-ascórbico.

El ácido carboxílico quiral (**6**) también se puede preparar haciendo reaccionar el ácido 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-(S)-carboxílico comercialmente disponible con un derivado protegido del hidroxí-acetaldehído, tal como benzoiloxiacetaldehído, en condiciones ácidas (Mansour, T. *et al.*, patente estadounidense n.º 5.922.867; Nghe Nguyen-Ba, patente estadounidense n.º 6.358.963).

La actividad antiviral de los nucleósidos de dioxolano (véase Corbett, A.H. y Rublein J.C., *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001, 2, 348-353; Gu, Z., *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 2376-2382; Gu, Z., *et al.*, *Nucleosides Nucleotides* 1999, 18, 891-892) impulsó a Chu *et al.* a sintetizar una serie de análogos enantioméricamente en su búsqueda por agentes antivirales y/o anticancerígenos potentes. Entre ellos, se han identificado varios compuestos, tales como (-)-(2'R,4'R)-2,6-diamino-9-[2-(hidroxí-metil)-1',3'-dioxolan-4-il]purina (DAPD) (patente estadounidense n.º 5.767.122), (-)-(2S,4R)-1-[2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-4-il]citosina L-OddC) y (-)-(2'S,4'R)-1'-[2'-(hidroxí-metil)-1',3'-dioxolan-4-il]-5-yodouracil L-IOddU (patente estadounidense n.º 5.792.773), y actualmente están siendo sometidos a estudios preclínicos o clínicos para evaluar su valor como agentes antivirales o anticancerígenos (véase Kim, H.-O. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 519-528 y las referencias del mismo; Corbett, A.H. y Rublein J.C., *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001, 2, 348-353; Gu, Z., *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 2376-2382; Mewshaw, J.P., *et al.*, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002, 29, 11-20).

Como un enantiómero de los nucleósidos racémicos habitualmente muestra una mayor actividad biológica (véase, Kim *et al.*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 519-528 y las referencias de tal documento), Chu *et al.* crearon procedimientos para la síntesis asimétrica de nucleósidos de dioxolano a partir de D-mannosa y lactona D-gulónica para los nucleósidos de D- y L-dioxolano, respectivamente (patentes estadounidenses n.º 5.767.122; 5.792.773). Sin embargo, estos procedimientos requerían muchas etapas y la mayoría de los compuestos intermedios necesitaban ser purificados mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (véase Kim *et al.* *J. Med. Chem.* 1993, 36, 519-528 y las referencias de tal documento).

Para preparar una cantidad suficientemente grande de sustancia farmacológica de nucleósido de dioxolano para ensayos clínicos, se ha usado 2-aciloximetil-5-oxo-1,3-dioxolano quiral como compuesto intermedio clave. Se preparó mediante la ciclación de ROCH₂CHO o su acetal con ácido glicólico en presencia de BF₃, seguida de la separación en columna sobre resina quiral o la resolución enzimática. Es muy caro preparar la lactona quiral mediante estos procedimientos debido al alto coste de la resina quiral y de las enzimas.

Así pues, sigue existiendo la necesidad de procedimientos rentables y estereoselectivos para producir isómeros biológicamente activos de nucleósidos de dioxolano.

Es un objeto de la presente invención proporcionar procedimientos nuevos y rentables para la síntesis de nucleósidos de dioxolano enantioméricamente puros.

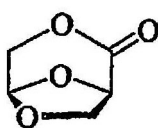
Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

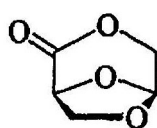
- 5 La presente invención incluye una ruta sintética eficiente para producir nucleósidos de 1,3-dioxolano a partir de precursores baratos, con la opción de introducir funcionalidad si se precisa. Estos procedimientos permiten la preparación estereoselectiva del isómero biológicamente activo de estos compuestos.

En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar nucleósidos de D- o L-1,3-dioxolano que comprende:

- 10 a) preparar u obtener un compuesto ciclado de fórmula (VII) o (VIII):



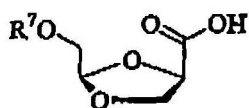
(VII)



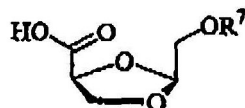
(VIII)

y después

- b) abrir el anillo del compuesto de fórmula (VII) o (VIII) y protegerlo, si es necesario, para obtener un compuesto de fórmula 6a o 6b:



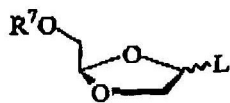
(6a)



(6b)

en las que R⁷ es un grupo protector de oxígeno adecuado, y luego

- 25 c) activar el compuesto de fórmula 6a o 6b para obtener un compuesto de fórmula 7a o 7b:



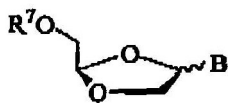
(7a)



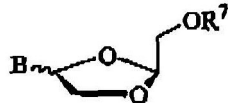
(7b)

- 30 en las que L es un grupo saliente adecuado, tal como un O-acilo, tal como OAc, halógeno (F, Br, Cl, I) o OMs, OTs; y después

- d) acoplar el compuesto de fórmula 7a o 7b a una base de purina o pirimidina activada y/o protegida para obtener un compuesto de fórmula 8a o 8b:



(8a)



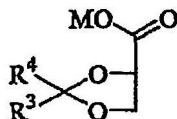
(8b)

en las que B es una base de purina o pirimidina; y después

e) desproteger el compuesto de fórmula **8a** o **8b**, si es necesario, para dar un nucleósido de 1,3-dioxolano.

En una realización particular de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto ciclado de fórmula **VII** o **VIII** que comprende:

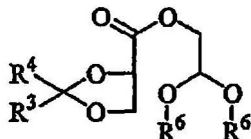
- 5 a) oxidar glicerol 1,2-O–protegido o hidrolizar (*R*)– o (*S*)–glicerato de metilo 1,2-O–protegido para obtener el compuesto intermedio 1 que tiene la fórmula **2** (incluyendo los D– y L–isómeros):



(2)

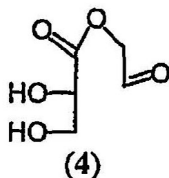
en la que M es un metal, preferiblemente, un metal alcalino, tal como Na o K; y luego

- b) acoplar el compuesto de fórmula **2** con $X'-CH_2CH(OR^6)_2$, en el que X' es un halógeno (F, Cl, Br, I) o MsO, TsO o similar, y lo más preferible, Br, para obtener un compuesto de fórmula **3** (incluyendo los D– y L–isómeros):



en la que cada R^6 es independientemente un alquilo o aralquilo; y después

- c) hidrolizar el compuesto de fórmula **3** para obtener un compuesto de fórmula **4** (incluyendo los D– y L–isómeros):

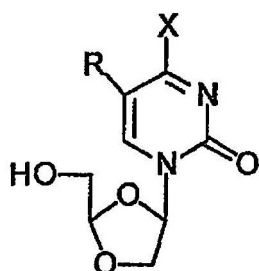


(4)

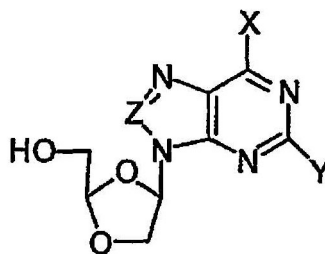
y después

- d) ciclar el compuesto de fórmula **3** o **4** con un catalizador ácido para obtener el compuesto ciclado de fórmula **VII** o **VIII**.

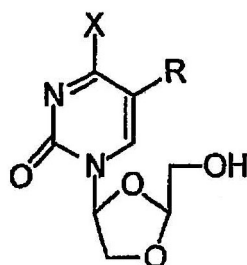
Por lo tanto, los procedimientos de la presente invención se pueden usar para preparar los compuestos de las fórmulas **III** a **VI**:



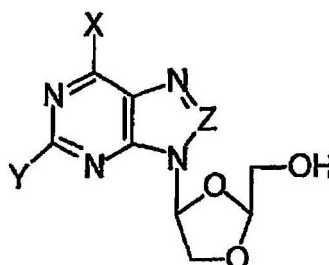
III



IV



V



VI

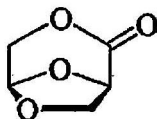
y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en las que:

R es H, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, OR' (R' es alquilo inferior de C₁-C₄), OCH₃, SH, SR', SCH₃, NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₄, CH₃, CH=CH₂, N₃C=CH₂, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CH₂OH, CH₂CH₂OH, CF₃, CH₂CH₂F, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R', CH=CHCl, CH=CHBr o CH=CHI;

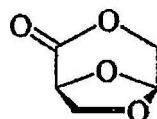
cada X e Y son independientemente H, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, OR' (R' es alquilo inferior de C₁-C₄), OCH₃, SH, SR', SCH₃, NH₂, NHR', NR'₂ o CH₃; y

Z es CH, C-X (X es como se define anteriormente).

Los procedimientos de la presente invención se pueden usar para preparar los compuestos intermedios de fórmulas VII y VIII:



(VII)



(VIII)

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es una ilustración de la síntesis asimétrica de los nucleósidos de dioxolano a través de éster bicíclico intermedio VII o VIII. Todos los compuestos intermedios del 1 al 9 incluyen los D- y L-isómeros.

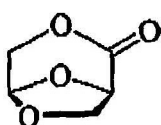
Descripción detallada de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

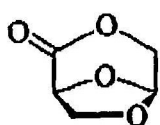
La presente invención incluye una ruta sintética eficiente para producir nucleósidos de 1,3-dioxolano a partir de precursores baratos, con la opción de introducir funcionalidad si se precisa. Estos procedimientos permiten la preparación estereoselectiva del isómero biológicamente activo de estos compuestos.

En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un nucleósido de D- o L-1,3-dioxolano que comprende:

a) preparar u obtener un compuesto ciclado de fórmula **VII** o **VIII**:



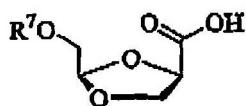
(VII)



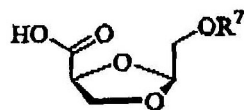
(VIII)

y después

b) abrir el anillo del compuesto de fórmula **VII** o **VIII** y protegerlo, si es necesario, para obtener un compuesto de fórmula **6a** o **6b**:



(6a)



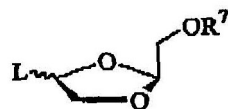
(6b)

en las que R⁷ es un grupo protector de oxígeno adecuado, y luego

c) activar el compuesto de fórmula **6a** o **6b** para obtener un compuesto de fórmula **7a** o **7b**:



(7a)



(7b)

en las que L es un grupo saliente adecuado, tal como un O-acilo, tal como OAc, o halógeno (F, Br, Cl, I) o OMs, OTs; y después

d) acoplar el compuesto de fórmula **7a** o **7b** a una base de purina o pirimidina activada y/o protegida para obtener un compuesto de fórmula **8a** o **8b**:



(8a)



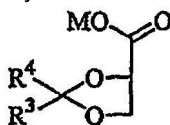
(8b)

en las que B es una base de purina o pirimidina; y después

e) desproteger el compuesto de fórmula **8a** o **8b**, si es necesario, para dar un nucleósido de 1,3-dioxolano.

En una realización particular de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto ciclado de fórmula **VII** o **VIII** que comprende:

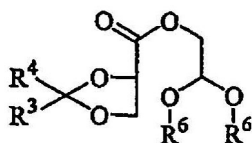
a) oxidar glicerol 1,2-O–protegido o hidrolizar (*R*)– o (*S*)–glicerato de metilo 1,2-O–protegido para obtener el compuesto intermedio **1** que tiene la fórmula **2** (incluyendo los D– y L–isómeros):



(2)

en la que M es un metal, preferiblemente, un metal alcalino, tal como Na o K; y luego

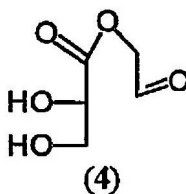
b) acoplar el compuesto de fórmula **2** con $X'-CH_2CH(OR^6)_2$, en el que X' es un halógeno (F, Cl, Br, I) o MsO , TsO o similar, y lo más preferible, Br, para obtener un compuesto de fórmula **3** (incluyendo los D– y L–isómeros):



(3)

en la que cada R^6 es independientemente un alquilo o aralquilo; y después

c) hidrolizar el compuesto de fórmula **3** para obtener un compuesto de fórmula **4** (incluyendo los D– y L–isómeros):

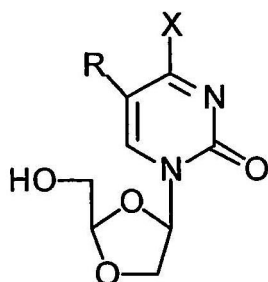


(4)

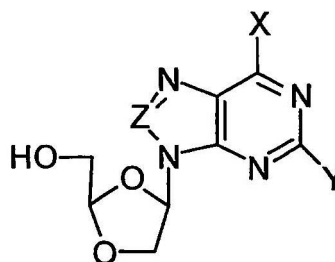
y después

d) ciclar el compuesto de fórmula **3** o **4** con un catalizador ácido para obtener el compuesto ciclado de fórmula **VII** o **VIII**.

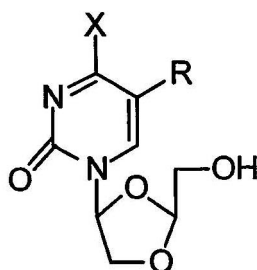
Por lo tanto, los procedimientos de la presente invención se pueden usar para preparar los compuestos de fórmulas III a VI:



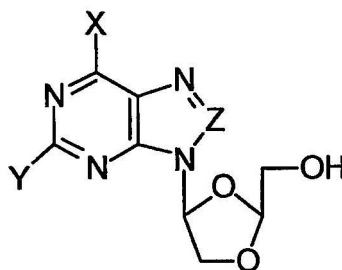
III



IV



V



VI

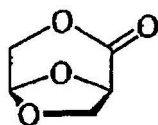
y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

R es H, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, OR' (R' es alquilo inferior de C₁-C₄), OCH₃, SH, SR', SCH₃, NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₄, CH₃, CH=CH₂, N₃C=CH₂, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CH₂OH, CH₂CH₂OH, CF₃, CH₂CH₂F, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R', CH=CHCl, CH=CHBr o CH=CHI;

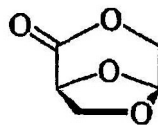
cada X e Y son independientemente H, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, OR' (R' es alquilo inferior de C₁-C₄), OCH₃, SH, SR', SCH₃, NH₂, NHR', NR'₂ o CH₃; y

Z es CH o C-X (X es como se define anteriormente).

Los procedimientos de la presente invención se pueden usar para preparar los compuestos intermedios de fórmulas VII y VIII:



(VII)



(VIII)

El procedimiento implica la oxidación del glicerol 1,2-O-protegido en una sal de ácido glicérico 1,2-O-protegido, tal como potasio, sodio u otro metal alcalino. Estas sales también se pueden preparar mediante la hidrólisis de compuestos intermedios comercialmente disponibles, metil-(R) o metil-(S)-1,2-O-isopropiliden-glicerato con una base, tal como KOH acuoso, NaOH. La sal reacciona con X'-CH₂CH(OR⁶)₂, en el que X' es un grupo saliente adecuado, preferiblemente, un halógeno (F, Cl, Br, I), tal como BrCH₂CH(OR⁶)₂ o su derivado, o MsO o TsO, tras lo que se realiza una ciclación para dar el compuesto intermedio bicíclico (VII) o (VIII), que luego se puede usar para la preparación de nucleósidos de D- o L-dioxolano enantioméricamente puros.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, la expresión “sustancialmente libre de” o “sustancialmente en ausencia de” o “aislada” se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos el 95% y, preferiblemente, del 99% al 100% en peso del enantiómero designado de ese nucleósido. En una realización preferida, el procedimiento produce compuestos que están sustancialmente libres de enantiómeros de la configuración opuesta.

El término “alquilo”, como se usa en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo primario, secundario o terciario, lineal, ramificado o cíclico de C₁ a C₁₀, e incluye específicamente metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término incluye grupos alquilo tanto sustituidos como no sustituidos. Los restos con los que se puede sustituir el grupo alquilo se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxilo, ariloxilo, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, bien protegido o no protegido, según sea necesario, como los conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, según las enseñanzas de Greene, *et al.*, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991.

La expresión “alquilo inferior”, como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado, o si procede, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo) saturado de C₁ a C₄, incluyendo las formas tanto sustituidas como no sustituidas. A no ser que en esta solicitud se establezca específicamente lo contrario, cuando el alquilo sea un resto adecuado, se prefiere al alquilo inferior. De igual manera, cuando el alquilo o el alquilo inferior sea un resto adecuado, se prefiere el alquilo o alquilo inferior no sustituido.

El término “arilo”, como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo. El término incluye restos tanto sustituidos como no sustituidos. El grupo arilo puede estar sustituido por uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, yodo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxilo, ariloxilo, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, bien protegido o no protegido, según sea necesario, como los conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, según las enseñanzas de Greene, *et al.*, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991.

El término “alcarilo” o “alquilarilo” se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente de arilo. El término “aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo con un sustituyente de alquilo.

El término “halo”, como se usa en la presente memoria, incluye bromo, cloro, flúor y yodo.

El término “heteroátomo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo.

El término “acilo” se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que el resto de no carbonilo del grupo éster se selecciona entre alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico; alcoxialquilo incluyendo metoximetilo; aralquilo incluyendo bencilo; ariloxialquilo, tal como fenoximetilo; arilo, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno; alquilo(C₁–C₄) o alcoxilo(C₁–C₄); ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquil-sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo; el mono-, di- o tri-fosfato-éster, trilito o monometoxitritilo; bencilo sustituido; trialkilsililo (p.ej., dimetil-*t*-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo de los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo. La expresión “acilo inferior” se refiere a un grupo acilo en el que el resto no carbonilo es un alquilo inferior.

El término “protegido”, como se usa en la presente memoria, y a no ser que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para evitar que prosiga su reacción o para otros propósitos. Los expertos en la técnica de la Síntesis Orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de nitrógeno y oxígeno.

La expresión “base de purina” o “base de pirimidina” incluye, adenina, N⁶-alquil-purinas, N⁶-acilpurinas (en las que acilo es C(O) (alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil-purina, N⁶-hidroxialquil-purina, N⁶-tioalquil-purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluoro-citosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-aza-citosina, 2- y/o 4-mercapto-pirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencil-pirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acil-pirimidina, C⁵-hidroxialquilpurina, C⁵-amido-pirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitro-pirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquil-purinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-aza-uracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolpirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero no se limitan a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, 2-(Br, F, Cl o I)-purina, opcionalmente con un sustituyente que incluye un grupo amino o carbonilo en la posición 6 y 6-(Br, Cl o I)-purina opcionalmente con un sustituyente que incluye un grupo amino o carbonilo en la posición 2. Si es necesario o se desea, es posible proteger los grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales en la base. Los grupos protectores adecuados son ampliamente conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-

butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo, tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo.

El término “heteroarilo” o “heteroaromático”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un aromático que incluye al menos uno entre azufre, oxígeno, nitrógeno o fósforo en el anillo aromático. El término “heterocíclico” se refiere a un grupo cíclico no aromático en el que hay al menos un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo y heterocíclicos incluyen furilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, iso-tiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, xantinilo, hipoxantinilo, tiofeno, furano, pirrol, isopirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirimidina o piridazina, y pteridinil, aziridinas, tiazol, isotiazol, 1,2,3-oxadiazol, tiazina, piridina, pirazina, piperazina, pirrolidina, oxaziranos, fenazina, fenotiazina, morfolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, xantinilo, hipoxantinilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinipurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil-purina, N⁶-hidroxialquil-purina, N⁶-tioalquil-purina, timina, citosina, 6-azapirimidina, 2-mercaptopirimidina, uracilo, N⁵-alquilpirimidinas, N⁵-bencilpirimidinas, N⁵-halopirimidinas, N⁵-vinilpirimidina, pirimidina N⁵-acetilénica, N⁵-acil-pirimidina, N⁵-hidroxialquil-purina y N⁶-tioalquil-purina y isoxazolilo. El grupo heteroaromático puede estar opcionalmente sustituido según lo descrito anteriormente por arilo. El grupo heterocíclico o heteroaromático puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, derivados de carboxilo, amido, amino, alquilamino, dialquilamino. El heteroaromático puede estar parcial o totalmente hidrogenado según lo que se desee. Como ejemplo, se puede usar dihidropiridina en lugar de piridina. Si es necesario o se desea, es posible proteger los grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales en el grupo heterocíclico o heteroarilo. Los grupos protectores adecuados son ampliamente conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butil-difenilsililo, tritilo o tritilo sustituido, grupos alquilo, grupos acilo, tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenilsulfonilo.

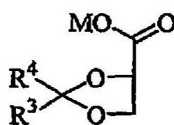
Estas bases de purina o pirimidina, y estos heteroaromáticos y heterociclos se pueden sustituir por grupos alquilo o anillos aromáticos, unidos mediante enlaces simples o dobles, o fusionados al sistema de anillos heterocíclico. La base de purina, la base de pirimidina, el heteroaromático o el heterociclo se pueden unir al resto de azúcar a través de cualquier átomo disponible, incluyendo el nitrógeno del anillo y el carbono del anillo (produciendo un C-nucleósido).

Descripción detallada de las etapas del procedimiento

Procedimiento para elaborar nucleósido de β-D o β-L-1,3-dioxolano a través de un compuesto intermedio ciclado

Etapas uno: Preparación del compuesto intermedio ciclado

El material inicial clave para este procedimiento es un compuesto intermedio D- o L-cíclico apropiadamente sustituido. El compuesto intermedio D- o L-cíclico se puede comprar o se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido, incluyendo técnicas de eliminación u oxidación y reducción estándar. En una realización, el compuesto intermedio D- o L-cíclico se prepara según el siguiente protocolo:



(2)

en la que R³ y R⁴ son independientemente alquilo o aralquilo;

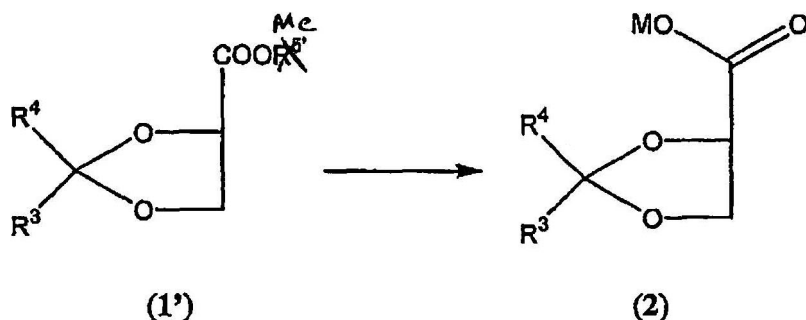
y

M es un metal, preferiblemente, un metal alcalino, tal como Na o K.

Se oxida un glicerol 1,2-O–protegido en una sal de ácido glicérico 1,2-O–protegido (2) haciendo reaccionar un glicerol 1,2-O–protegido en un disolvente compatible a una temperatura adecuada con el agente de oxidación apropiado para producir la correspondiente sal de ácido glicérico 1,2-O–protegido. El glicerol protegido se puede comprar o se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido, incluyendo técnicas de protección estándar. El glicerol se puede proteger con cualquier grupo protector adecuado, tal como con un grupo acilo o sililo, aunque preferiblemente se protege con un grupo acilo, mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, según las enseñanzas de Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar la acetona con el glicerol para formar el correspondiente D– o L–1,2-O–diisopropilidenglicerol a temperatura ambiente.

Los agentes de oxidación posibles son cualquier reactivo que promueva la oxidación, incluyendo $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ hidratado, $\text{NaOCl}/\text{RuCl}_3$ hidratado o KMnO_4 , o NaIO_4 o KIO_4 y después KMnO_4 .

La formación de la sal de ácido glicérico se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin generar la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son de -10°C a 100°C .



en las que R^3 y R^4 son independientemente alquilo o aralquilo;

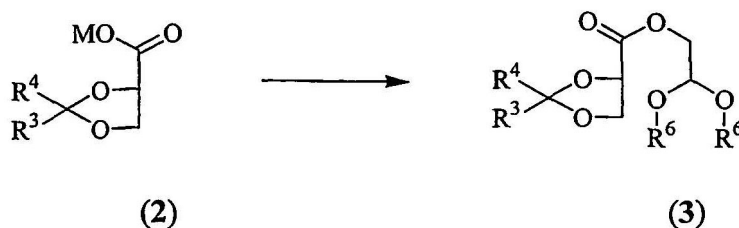
y

M es un metal, preferiblemente, un metal alcalino, tal como Na o K.

El compuesto 2 se puede preparar mediante la hidrólisis de 1' con una base, tal como KOH o NaOH acuoso.

Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente aprótico, incluyendo, pero no limitándose a, disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, acetona, acetato de etilo, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos, o como alternativa, agua.

Los compuestos 1, 1' y 2 incluyen los D– y L–isómeros.

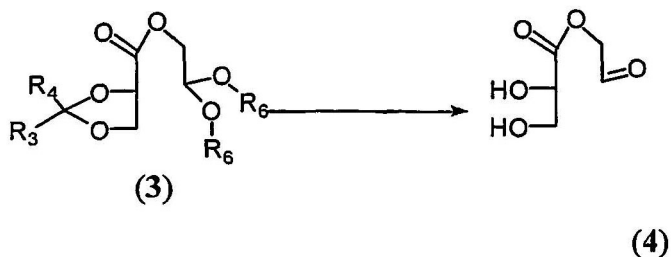


en las que cada R^6 es independientemente un hidrógeno, alquilo o aralquilo; en las que, como máximo, un R^6 es hidrógeno.

Después, se puede hacer reaccionar la sal de ácido glicérico 1,2-O–protegido (2) con $\text{X}'\text{--CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)_2$, en el que X' es un grupo saliente adecuado, preferiblemente, un halógeno (F, Cl, Br, I) o Mso, TsO y, lo más preferiblemente, Br, con o sin un catalizador de transferencia de fase, tal como un éter corona o haluro de tetraalquilamonio, en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el acetal o el hemiacetal 3 (incluyendo los D– y L–isómeros). En una realización, la sal de ácido glicérico (2) no se purifica de la etapa anterior.

La formación del acetal o hemiacetal se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin generar la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son las condiciones de reflujo.

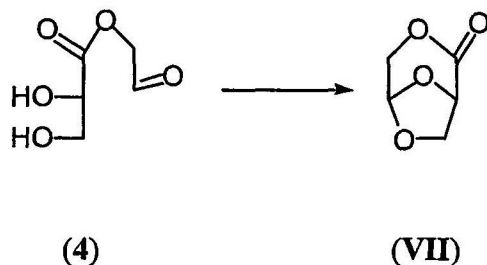
Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente aprótico, incluyendo disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente, DMF anhidro.



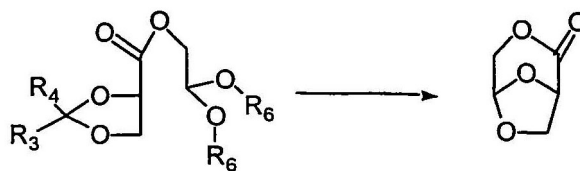
Después, se puede hidrolizar el acetal o hemiacetal **3** en condiciones ácidas en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el aldehído **4** (incluyendo los D- y L-isómeros). Los ácidos adecuados para la hidrólisis incluyen ácido acético acuoso, ácido fórmico, ácido trifluoroacético acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido clorhídrico acuoso, ácido metanosulfónico, alquilo o ácido aralquilsulfónico o un ácido de Lewis.

La formación del aldehído se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin generar la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son de -10°C a la temperatura ambiente.

Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente prótico o aprótico, incluyendo disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos, o como alternativa, agua.

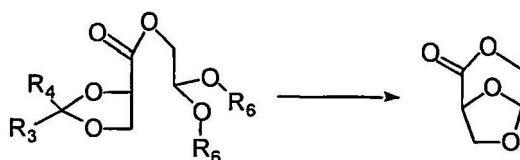


Después, se puede someter el D- o L-aldehído **4** a una ciclación, preferiblemente, en presencia de un ácido, en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el compuesto intermedio clave **VII** o **VIII**. El ácido preferido es eterato de BF_3 .



(3)

(VII)



(3)

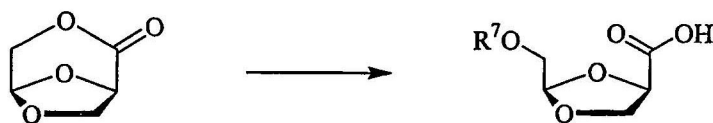
(VIII)

También se puede someter el D- o L-**3** a una ciclación, preferiblemente, en presencia de ácido, en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el compuesto intermedio clave **VII** o **VIII**. En una realización preferida, el ácido es eterato de BF_3 .

La ciclación se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin producir la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son de -10°C a 100°C .

Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente aprótico, incluyendo disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente, acetonitrilo.

Etapa dos: Preparación del nucleósido



(VII)

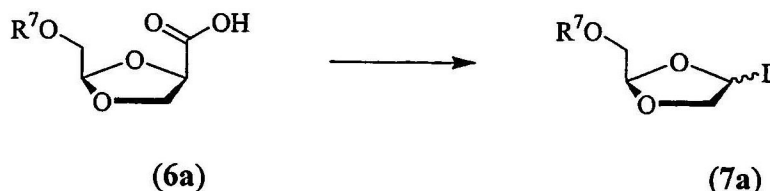
(6a)

en las que R^7 es un grupo protector de oxígeno adecuado.

Después, se puede hidrolizar el compuesto intermedio clave **VII** o **VIII** en presencia de una base de metal alcalino o alcalinotérreo acuoso, tal como NaOH acuoso o KOH acuoso, en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el ácido carboxílico, que luego se puede proteger, si es necesario, mediante técnicas de protección estándar para producir el ácido carboxílico apropiadamente protegido **6a** o **6b**. El ácido carboxílico se puede proteger con cualquier grupo protector adecuado, tal como con un grupo acilo o sililo, aunque lo preferible es que sea con un grupo acilo, mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, según las enseñanzas de Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar la acetona con el glicerol para formar el correspondiente D- o L-1,2-O-diisopropilidenglicerol a temperatura ambiente.

La formación del ácido carboxílico se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin generar la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son de -10°C a la temperatura ambiente.

Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente aprótico, incluyendo disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, acetato de etilo, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos, o como alternativa, agua.

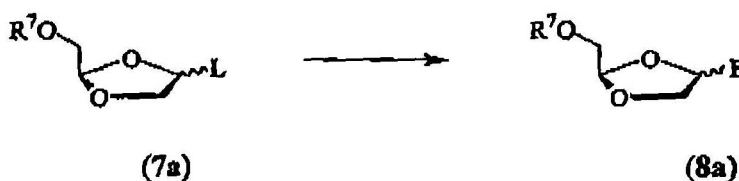


en las que L es un grupo saliente adecuado, tal como un O-acilo, tal como OAc o halógeno (F, Br, Cl, I) o OM, OTs.

Después, se puede activar el ácido carboxílico apropiadamente protegido **6a** o **6b** en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para obtener 1,3-dioxolano **7a** o **7b** activado. Por ejemplo, se puede descarboxilar el ácido carboxílico apropiadamente protegido (**6a**) o (**6b**) con tetraacetato de plomo para dar 4-acetato de 1,3-dioxolano **7**.

La descarboxilación se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin generar la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son de -10°C a 100°C .

Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente aprótico, incluyendo disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, acetato de etilo, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, piridina, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente, acetonitrilo anhidro.



en las que B es una base de purina o pirimidina.

Luego se puede acoplar el 1,3-dioxolano activado **7a** o **7b** a la base de purina o pirimidina, o su derivado, en un disolvente compatible a una temperatura adecuada, usando cualquier procedimiento conocido en la técnica para obtener un nucleósido de β -D- o β -L-1,3-dioxolano **8a** o **8b**. Por ejemplo, se puede acoplar una base de purina o pirimidina activada, preferiblemente, mediante la siliación de la base, tal como, una base siliada con HMDS, con el 1,3-dioxolano usando un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o triflato de trimetilsililo.

El acoplamiento se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que consiga los resultados deseados, es decir, que sea adecuada para que se produzca la reacción a una velocidad aceptable sin generar la descomposición o productos secundarios excesivos. Las temperaturas preferidas son de -50°C a 100°C .

Se puede elegir cualquier disolvente de reacción que pueda alcanzar la temperatura necesaria y disolver los componentes de la reacción. Los ejemplos son cualquier disolvente aprótico, incluyendo disolventes de alquilo, tales como hexano y ciclohexano, tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, piridina o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente, diclorometano.

Posteriormente, es posible desproteger el nucleósido mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, como los enseñados en Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Por ejemplo, se puede desproteger un *t*-butildifenilsililo 5'-OH-protegido con una solución de TBAF 1N o THF a temperatura ambiente. Alternativamente, es posible desproteger un compuesto 5'-OH-protegido con un grupo acilo con amoníaco o amina orgánica en un alcohol y agua, tal como etanol y agua.

Los compuestos de la presente invención tienen al menos dos centros quirales y pueden existir o ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. La presente invención engloba formas racémicas, ópticamente activas, polimórficas, quirales, diastereoméricas o estereoisoméricas, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que poseen las propiedades útiles descritas en la presente memoria. Ha de reconocerse que ciertos compuestos de la presente invención contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido y se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante, por ejemplo, la resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante la síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, mediante la síntesis quiral o mediante la separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática. Se engloban todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a no ser que se indique específicamente una determinada estereoquímica o forma isomérica.

Las formas ópticamente activas de los compuestos se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, incluyendo, la resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, la síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, la síntesis quiral o la separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral.

Los ejemplos de los procedimientos para obtener materiales ópticamente activos incluyen al menos los siguientes:

i) Separación física de cristales: una técnica mediante la que se separan manualmente los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales. Esta técnica se puede usar si existen cristales de los enantiómeros separados, es decir, el material es un conglomerado y los cristales se distinguen visualmente.

ii) Cristalización simultánea: una técnica mediante la que se cristalizan por separado los enantiómeros individuales en una solución del racemato, posiblemente solo si éste es un conglomerado en estado sólido.

iii) Resoluciones enzimáticas: una técnica mediante la que se separa parcial o completamente un racemato en virtud de velocidades diferentes de reacción para los enantiómeros con una enzima.

iv) Síntesis asimétrica enzimática: una técnica sintética mediante la que al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor enantioméricamente puro o sintético enriquecido del enantiómero deseado.

v) Síntesis asimétrica química: una técnica sintética mediante la que se sintetiza el enantiómero deseado a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que se puede realizar usando catalizadores quirales o auxiliares quirales.

vi) Separaciones diastereoméricas: una técnica mediante la que se hace reaccionar un compuesto racémico con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes luego son separados mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora mayores y, posteriormente, se elimina el auxiliar quiral para obtener el enantiómero deseado.

vii) Transformaciones asimétricas de primer y segundo orden: una técnica mediante la que los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una predominancia en la solución del diastereómero del enantiómero deseado o en la que la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio, de modo que, en principio, finalmente todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. Luego se libera el enantiómero deseado del diastereómero.

viii) Resoluciones cinéticas: esta técnica se refiere a conseguir una resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución posterior de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo quiral no racémico o un catalizador en condiciones cinéticas.

ix) Síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos: una técnica sintética mediante la que se obtiene el enantiómero deseado a partir de materiales iniciales no quirales y en la que la integridad estereoquímica no se ve comprometida, o sólo mínimamente, en el transcurso de la síntesis.

x) Cromatografía de líquidos quiral: una técnica mediante la que se separan los enantiómeros de un racemato en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria (incluyendo mediante CLAR quiral). La fase estacionaria puede ser de material quiral o la fase móvil puede contener otro material quiral para provocar las diferentes interacciones.

xi) Cromatografía quiral gaseosa: una técnica mediante la que se volatiliza el racemato y se separan los enantiómeros en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase absorbente quiral no racémica fija.

xii) Extracción con disolventes quirales: una técnica mediante la que se separan los enantiómeros en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un determinado disolvente quiral.

xiii) Transporte a través de membranas quirales: una técnica mediante la que se coloca un racemato en contacto con una barrera de membrana fina. La barrera separa comúnmente dos fluidos miscibles, uno de ellos contiene el racemato, y una fuerza motriz, tal como el diferencial de concentración o de presión, provoca el transporte preferencial a través de barrera membranosa. La separación tiene lugar como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana, que deja pasar a través sólo un enantiómero del racemato.

La cromatografía quiral, incluyendo la cromatografía simulada sobre lecho móvil, se usa en una realización. Hay una amplia variedad de fases estacionarias quirales comercialmente disponibles.

La invención se entenderá mejor mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel-temp II, y están sin corregir. Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro 400 AMX de Varian a 400 MHz para ^1H -RMN y a 100 MHz para ^{13}C -RMN, con TMS como patrón interno. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) y las señales se presentan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) o sa (singlete ancho). Los espectros de IR se midieron con un espectrómetro 510P FT-IR de Nicolet. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas de alta resolución Autospec de Micromass. La CCF se realizó en placas Uniplates (gel de sílice) adquiridas en Analtech Co. La cromatografía en columna se realizó usando bien gel de sílice 60 (malla de 220-440) para la cromatografía por desorción súbita o gel de sílice G (calidad CCF, malla de >440) para la cromatografía en columna por desorción súbita al vacío. Los espectros de UV se obtuvieron en un espectrofotómetro DU 650 de Beckman. El análisis elemental fue realizado por Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA o Galbraith Laboratories, Inc., Knoxville, TN. La CLAR se realizó con un sistema de CLAR de Waters (Millipore, Corporation, Milford, MA) dotado de un controlador modelo 600, un detector de alineamiento de fotodiodos modelo 996 y un inyector automático de muestras modelo 717 plus. Se usó el programa informático Millennium 2010 para controlar el sistema, y adquirir y procesar los datos. Se usó un detector polarimétrico quiral, polarímetro modelo 241MC de Perkin-Elmer (Wilton, CT) para la determinación de las rotaciones ópticas.

Ejemplo 1**1. Preparación del éster (3)**

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, una mezcla de 1,2:5,6-O-diisopropiliden-D-mannitol (1; 13,1 g; 50 mmol), $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,4 g), NaIO_4 (0,2 mol, 42,8 g) y NaHCO_3 (0,11 mol, 9,24 g) en CCl_4 (60 ml), CH_3CN (60 ml) y H_2O (90 ml). Se retiró la capa orgánica y se concentró la capa acuosa hasta secarla bajo una presión reducida. Se sometió el residuo a reflujo en EtOH (300 ml) durante 1 h y se filtró. Se concentró el filtrado hasta secarlo y se coevaporó con tolueno (50 ml). Se mezcló el residuo con bromoacetaldehído-dietilacetal (50 mmol; 7,52 ml) en DMF (100 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 5 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se trató el residuo con EtOAc (200 ml) y se lavó la mezcla con H_2O (50 ml x 2). Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4). Se eliminó el disolvente para dar el compuesto 3 (13,5g; 50%). ^1H -RMN (CDCl_3): ^1H -RMN (CDCl_3): δ 4,70 (t, 1H, CHOEt), 4,62 (m, 1H, 2-H), 4,18 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,50–3,75 (m, 4H, 2 x MeCH_2), 1,50; 1,40 (ss, 6H, $\text{C}(\text{Me})_2$), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 6H, 2 x CCH_3).

2. Preparación del compuesto (5).

Se agitó una solución del compuesto 3 (1,0 g; 4,2 mmol) en ácido fórmico (80% en H_2O ; 20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y 20 min. Se concentró la solución hasta secarla a menos de 35°C . Se coevaporó el residuo con tolueno (2 x 10 ml) para dar un diol crudo como un aceite que se disolvió en acetonitrilo (50 ml; que contenía un 0,01% de H_2O). Se añadió a la solución $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8,4 mmol; 1,065 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó la solución resultante con H_2O (10 ml) y NaHCO_3 acuoso (3 x 10 ml). Se secó la solución orgánica (Na_2SO_4). Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice (MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) para dar el compuesto 5 como un sólido. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 5,26 (s, 1H, 2-H), 4,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 1,2; 6,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 1,2; 8,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 7,2; 9,2 Hz, 1H).

3. Preparación de 4-acetoxidioxolano (7).

Se disolvió el compuesto 5 (200 mg; 1,5 mmol) en THF (20 ml). Se añadió a la solución NaOH 1N (2 ml; 2 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la mezcla NaHCO_3 (3 mmol; 252 mg), luego se eliminó el BzCl en exceso (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (50 ml) y se ajustó el pH de la solución hasta 1,5 mediante la adición de HCl 6N. Se lavó la solución orgánica con H_2O (2 x 5 ml) y se secó (Na_2SO_4). Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en THF (20 ml). Se añadió piridina (1,5 mmol; 118 mg) y $\text{Pd}(\text{OAc})_4$ (3 mmol; 1,33 g) a la solución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó la mezcla con H_2O (3 x 20 ml). Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4). Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos) para dar el compuesto 7 (38%). ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,10–7,42 (m, 5H, Bz), 6,44; 6,38 (ddd, J = 2,0; 4,4; 4,0 Hz, 1H, 4-H), 5,55; 5,46 (tt, J = 3,2; 4,0 Hz, 1H, 2-H), 4,43 (m, 2H, 2- CH_2), 4,24 (m, 1H, 5-H), 4,02 (m, 1H, 5'-H), 2,11; 1,99 (ss, 3H, Ac).

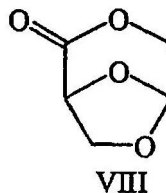
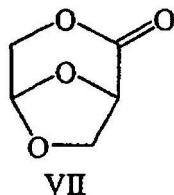
4. Preparación de 2'-hidroximetil-1'3'-dioxolan-il-2-amino-6-para-metoxibencenomercaptapurina (9)

Se sometió a reflujo una suspensión de 2-amino-6-cloropurina (2 mmol; 339 mg) y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (10 mg) en HMDS (10 ml) durante 5 h y se evaporó la solución transparente hasta secarla. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió a la solución una solución del acetato 7 (133 mg; 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y yodotrimetilsilano (TMSI; 2,6 mmol; 0,37 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h y se sometió a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente y se neutralizó hasta un pH 7. Se secó la solución orgánica (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice (MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) para dar como producto una mezcla de α/β -isómero, 2'-benzoiloximetil-1',3'-dioxolan-4'-il-2-amino-6-cloropurina (132 mg, 70%) con una proporción 3/2 en favor del β -isómero.

Se agitó una mezcla de *p*-metoxibencenotiol (0,14 ml; 1 mmol) y NaH (48 mg; 2 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió a la mezcla una solución de los nucleósidos protegidos en DMF (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en MeOH (20 ml), y se añadió butilamina (2 ml). Se sometió la solución a reflujo durante 20 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante una columna de gel de sílice para dar el nucleósido final, la 2'-hidroximetil-1'3'-dioxolan-il-2-amino-6-para-metoxibencenomercaptapurina (9). ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,91 (s, 1H, 8-H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ph), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ph), 6,24 (dd, J = 2,8; 8,4 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H, extremo 2'), 4,86 (sa, 2H, NH_2), 4,47, 4,30 (mm, 2H, 5'-H), 3,91 (d, J = 1,2 Hz, 2H 6'-H), 3,85 (s, 3H, OCH_3).

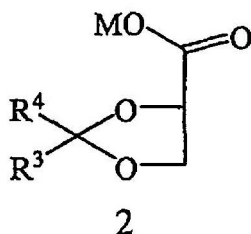
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula VII o VIII:



que comprende las etapas de:

a) oxidar glicerol 1,2-O–protegido en una sal de ácido o hidrolizar (*R*) o (*S*)–glicerato de metilo 1,2-O–protegido para formar el compuesto intermedio 1 que tiene la fórmula 2;

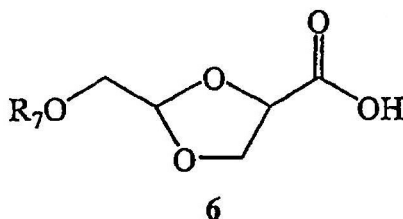


en la que M es un metal; y R^3 y R^4 son independientemente alquilo o aralquilo;

b) alquilar el compuesto intermedio 1 con un compuesto de fórmula $X'CH_2CH(OR_6)_2$, en la que X' es halógeno o pseudo–halógeno, y R_6 es alquilo o aralquilo (C_1-C_{20}); y

c) ciclar con un catalizador ácido, opcionalmente con hidrólisis, el acetal.

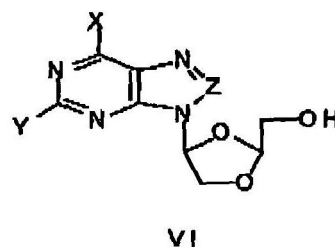
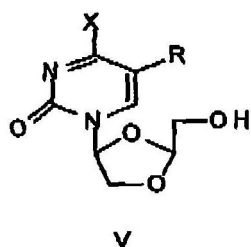
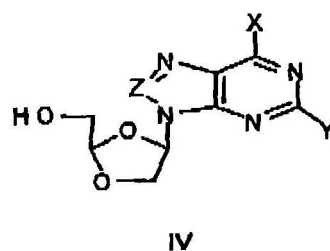
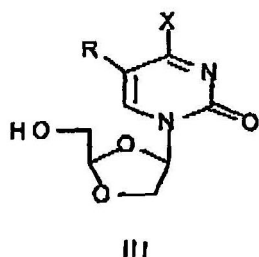
2.- El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula VII o VIII seguida de la protección del alcohol resultante en condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula 6 (incluyendo los D– y L–isómeros):



en la que R_7 es un grupo protector.

3.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R_7 es acilo, sililo, alquilo o un grupo aralquilo (C_1-C_{20}).

4.- El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende además la descarboxilación del grupo carboxílico del compuesto 6 y el acoplamiento con una base de purina o pirimidina, seguido de la desprotección para formar un nucleósido de D– o L–dioxolano de fórmula III–VI:



en las que:

R es H, halógeno, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₄, CH=CH₂, N₃C=CH₂, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CN, CONHR', CH₂OH, CH₂CN, CH₂CH₂OH, CF₃, CH₂CH₂F, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R', CH=CHCl, CH=CHBr o CH=CHI;

R' es alquilo inferior (C₁-C₄); cada X y Y es independientemente H, halógeno, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHP', NR'₂ o CH₃; y

Z es CH o C-X.

5.- El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la base usada para la hidrólisis del éster de fórmula VII y VIII es una base inorgánica.

6.- El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base es una base de metal alcalino o alcalinotérreo acuoso.

7.- El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la base es NaOH acuoso o KOH acuoso.

8.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la oxidación se realiza usando un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en NaIO₄/RuCl₃ hidratado, NaOCl/RuCl₃ hidratado, KMnO₄, NaIO₄, KIO₄ y combinaciones de los mismos.

9.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la descarboxilación se lleva a cabo desde aproximadamente -10°C a 100°C en un disolvente aprótico o agua, o una combinación de los mismos.

10.- El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente es un disolvente aprótico.

11.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el disolvente es hexano, ciclohexano, tolueno, acetato de etilo, THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida o una combinación de los mismos.

12.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador ácido es un ácido de Lewis.

13.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador ácido es eterato de BF₃.

14.- El procedimiento de la reivindicación 4 que comprende acoplar la base de purina o pirimidina mediante:

la siliación de la base de purina o pirimidina; y

el acoplamiento de la base de purina o pirimidina siliada con el compuesto de fórmula VI en presencia de un ácido de Lewis.

15.- El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o triflato de trimetilsililo.

16.- El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la base de purina o pirimidina está sililada con hexametildisilazano (HMDS).

17.- El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende además el aislamiento del nucleósido de fórmula III–VI en forma ópticamente activa.

5 18.- El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la forma ópticamente activa se aísla mediante la resolución de una forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante la síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, mediante la síntesis quiral o mediante la separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral.

10 19.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la base de purina o pirimidina se selecciona del grupo que consiste en adenina, N⁶-alquil-purinas, N⁶-acilpurinas (en las que acilo es C(O) (alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil-purina, N⁶-hidroxialquil-purina, N⁶-tioalquil-purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluoro-citosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-aza-citosina, 2- y/o 4-mercapto-pirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-nuorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencil-pirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, 15 pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acil-pirimidina, C⁵-hidroxialquilpurina, C⁵-amido-pirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitro-pirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquil-purinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-aza-uracililo, triazolopiridinilo, imidazolo-piridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo.

Fig. 1

