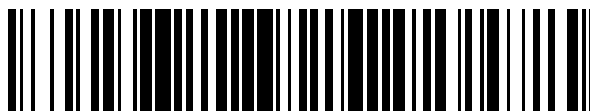


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 005**

51 Int. Cl.:  
**C07B 37/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05775359 .2**  
96 Fecha de presentación: **21.07.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1773856**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **Preparación de 2-desoxi-2-fluoro-d-ribofuranosil pirimidinas y purinas sustituidas con alquilo y sus derivados**

30 Prioridad:  
**21.07.2004 US 589866 P**  
**09.09.2004 US 608320 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.08.2012**

73 Titular/es:  
**Gilead Pharmasset LLC**  
**303A College Road East**  
**Princeton, NJ 08450, US**

72 Inventor/es:  
**WANG, Peiyuan;**  
**CHUN, Byoung-Kwon;**  
**SHI, Junxing;**  
**DU, Jinfa;**  
**STEC, Wojciech, Kolonia Wola Zaradzynski y**  
**CLARK, Jeremy**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 386 005 T3

## DESCRIPCIÓN

Preparación de 2-desoxi-2-fluoro-d-ribofuranosil pirimidinas y purinas sustituidas con alquilo y sus derivados

**Campo de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un derivado de 2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona. También se desvela la conversión de la lactona en nucleósidos con actividad potente anti-VHC y sus análogos, y un procedimiento para preparar los nucleósidos anti-VHC que contienen los 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-β-D-ribofuranosil nucleósidos de un nucleósido preformado, preferentemente que aparece en la naturaleza.

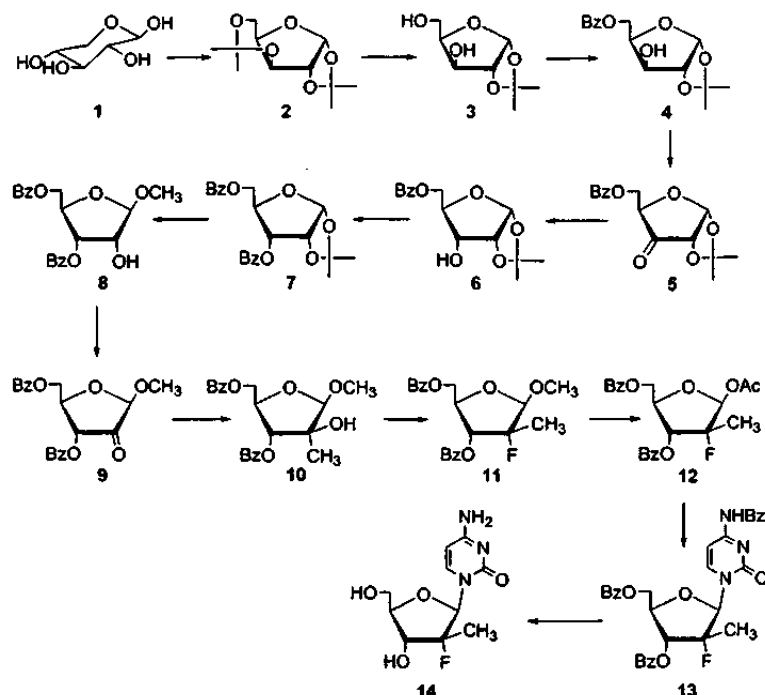
**Antecedentes de la invención**

Debido a que la infección por el VHC ha alcanzado niveles epidémicos a nivel mundial y que tiene efectos trágicos sobre los pacientes infectados. Actualmente, no existe ningún tratamiento universalmente eficaz para esta infección y los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis C crónica son diversas formas de interferón alfa (IFN-α), tanto en solitario como en combinación con ribavirina. Sin embargo, el valor terapéutico de estos tratamientos se ha comprometido en gran medida debido a efectos adversos, que acentúan la necesidad de desarrollar opciones adicionales para el tratamiento.

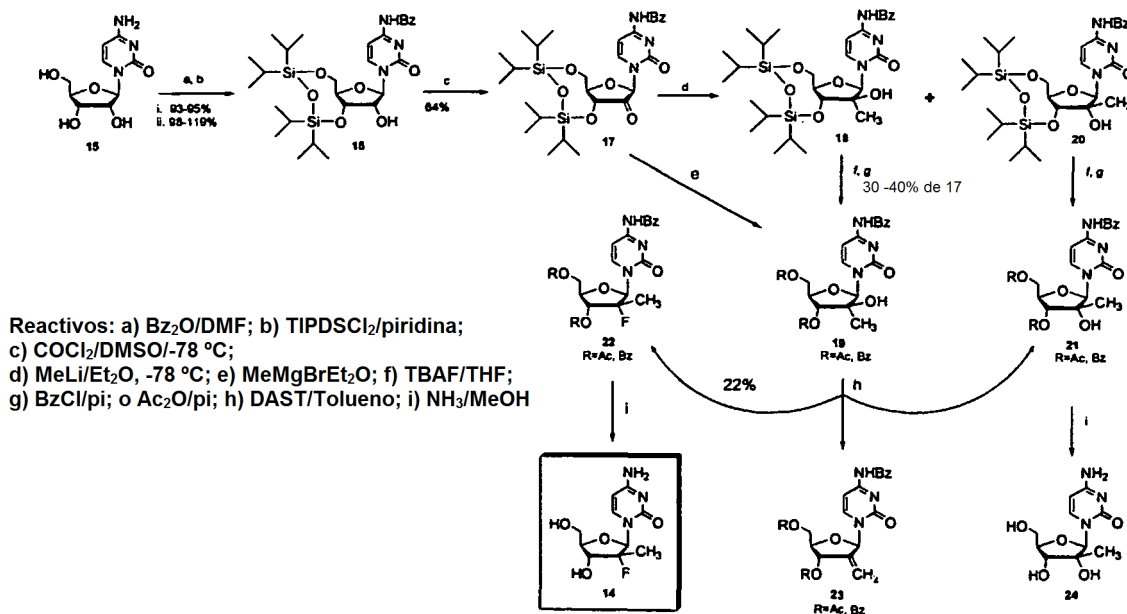
El VHC es un virus pequeño con cápside dentro de la familia *Flaviviridae*, con un genoma de ARN de cadena sencilla positiva de ~9,6 kb dentro de la nucleocápside. El genoma contiene una sola fase de lectura abierta (ORF) que codifica una poliproteína de algo más de 3.000 aminoácidos, que se escinde para generar las proteínas víricas maduras estructurales y no estructurales. La ORF está flanqueada por regiones no traducidas (NTR) 5' y 3' de unos cien de nucleótidos de longitud, que son importantes para la traducción y replicación del ARN. La poliproteína traducida contiene el núcleo estructural (N) y proteínas de envoltura (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 mediante escisión por la peptidasa de señal hospedadora. La unión entre NS2 y NS3 se escinde autocatalíticamente por la proteasa NS2/NS3, mientras que las cuatro uniones restantes se escinden por el dominio de serina proteasa N-terminal del complejo NS3 con NS4A. La proteína NS3 también contiene actividad helicasa dependiente de NTP que desenrolla dúplex de ARN durante la replicación. La proteína NS5B posee actividad ARN-polimerasa dependiente de ARN (RDRP), que es esencial para la replicación vírica. En este momento, se destaca que a diferencia del VHB o VIH, en la replicación del VHC no está implicado ADN.

La solicitud de Patente de Estados Unidos (Nº de serie 10/828,753) desvela que la 1-(2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)citosina (**14**) es un agente potente y selectivo contra el VHC. Los procedimientos sintéticos (Esquemas 1 - 3) son muy ineficaces, con rendimientos totales de o inferiores al 4 % y no manejables a gran escala.

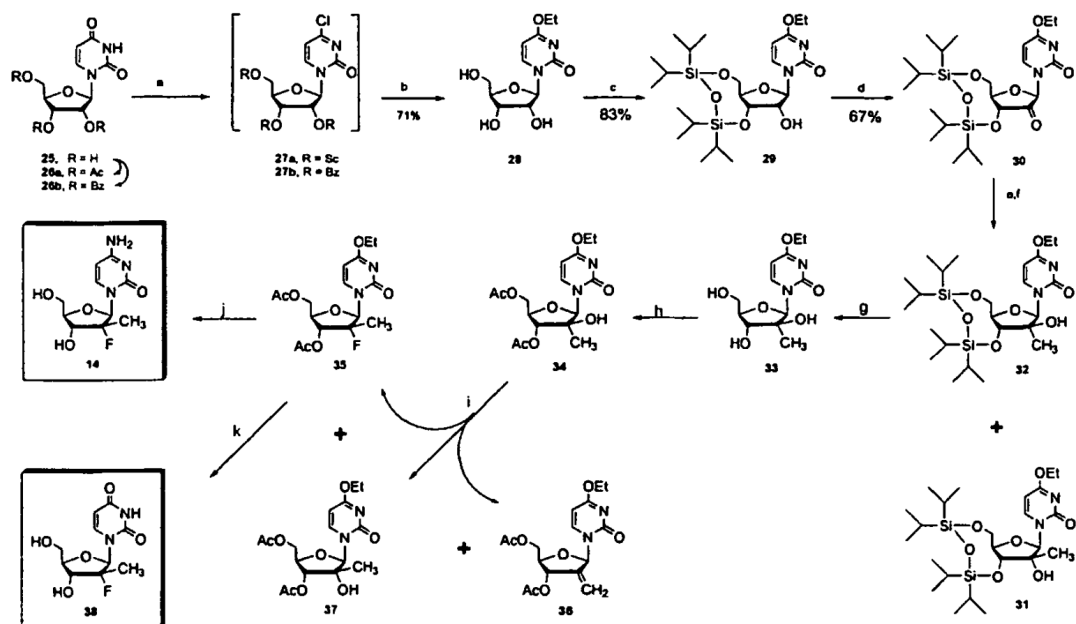
Esquema 1



Esquema 2



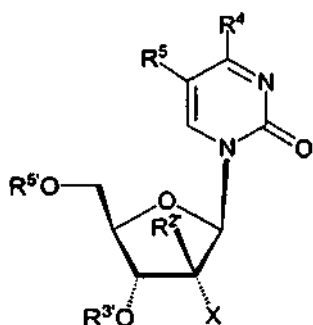
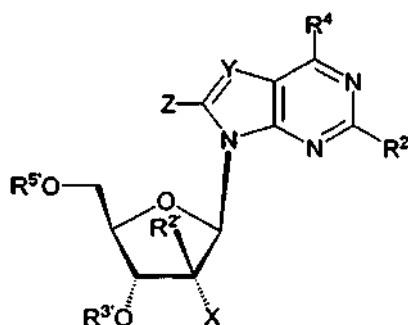
Esquema 3



Reactivos: a) SOCl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl, reflujo; b) NaOEt/EtOH/ reflujo; c) TIPDS/Cl<sub>2</sub>/piridin/ta; d) CrO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O/piridin, ta; e) MeLi/Et<sub>2</sub>O, -78 °C; f) MeMgBr/Et<sub>2</sub>O, -50 °C; g) TBAF/THF; h) Ac<sub>2</sub>O/pi; i) DAST/Tolueno; j) NH<sub>3</sub>/MeOH; k) NaOH 1 N/THF/ 60 °C

- 5 Lo que se necesita es un procedimiento nuevo y rentable para la síntesis de 2 -C-alquil-2-desoxi-2-sustituido-D-ribopiranosil nucleósidos que tengan actividad frente a VHC.

La presente divulgación se refiere a la composición y procedimientos de síntesis de compuestos de las fórmulas generales [I] y [II],

**I****II**

en las que

X es halógeno (F, Cl, Br),

Y es N o CH,

5 Z es, halógeno, OH, OR', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR', o R'

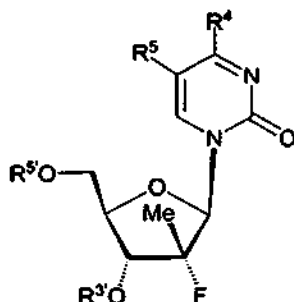
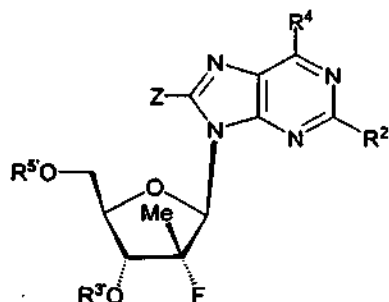
R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, vinilo o etinilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser H, alquilo, aralquilo, acilo, acetal cíclico, tal como 2',3'-O-isopropilideno o 2',3'-O-bencilideno, o 2',3'-carbonato cíclico, iguales o diferentes;

10 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, NHC(O)OR', alquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como CF<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, alqueno inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como CH=CH<sub>2</sub>, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como CH<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metoxi y etoxi, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, CH=CHCO<sub>2</sub>H, CH=CHCO<sub>2</sub>R'; y,

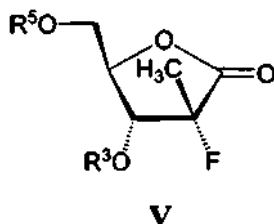
15 R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> (particularmente cuando el alquilo es un residuo aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o acilo opcionalmente sustituido.

20 Se proporcionan procedimientos para preparar nucleósidos que contienen el resto 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribofuranosilo de las estructuras generales de III y IV.

**III****IV**

a través de (i) síntesis del intermedio de 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribo-γ-lactona 3,5-protegida de la estructura general V, (ii) conversión de V en purina y nucleósidos de pirimidina de las estructuras generales de III y IV, y (iii) preparación de nucleósidos de las estructuras generales de III y IV a partir de nucleósidos preformados, preferentemente naturales.

25



Con respecto a **III**, **IV** y **V** anteriores,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente y  $R^3$  y  $R^5$  pueden ser independientemente H, Me, Acilo (tal como Ac, Bz, Bz sustituido), bencilo, bencilo sustituido, Trito, Trialquilsililo, *t*-Butildialquilsililo, *t*-Butildifenilsililo, TIPDS, THP, MOM, MEM, o  $R^3$  y  $R^5$  están unidos a través de  $-\text{SiR}_2-\text{O}-\text{SiR}_2-$  o  $-\text{SiR}_2-$ , en los que R es un grupo alquilo inferior, tal como Me, Et, *n*-Pr o *i*-Pr.

Son aspectos de la presente invención nuevos intermediarios de lactona de fórmula V y procedimientos para la preparación de los intermediarios de lactona como se detalla a continuación, que incluyen intermediarios precursores ésteres como también se detallan más adelante.

Actualmente, no existe disponible ningún medio preventivo contra infección por *Flaviviridae*, incluyendo virus de la hepatitis C (VHC), virus del Dengue (VDEN), virus del Nilo Occidental (VNO) o virus de la fiebre amarilla (VFA). Las únicas terapias autorizadas son para el tratamiento de infección por el VHC con alfa interferón en solitario o en combinación con el nucleósido ribovirina, pero el valor terapéutico de estos tratamientos se ha comprometido en gran medida debido a efectos adversos. Recientemente, se ha descubierto que un grupo de nucleósidos, incluyendo 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (**14**), muestran una actividad potente y selectiva contra la replicación del VHC en un sistema replicón. Sin embargo, la dificultad de la síntesis química de estos nucleósidos y análogos impide evaluaciones biofísicas, bioquímicas, farmacológicas adicionales obligatorias para el desarrollo de fármacos clínicos para el tratamiento de infección por *Flaviviridae*.

Se proporciona una preparación eficaz de nucleósidos que contienen el resto 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribofuranosilo **III** y **IV**, mediante (i) síntesis del intermedio de 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono- $\gamma$ -lactona 3,5-protegido de estructura general V de acuerdo con la invención, (ii) conversión de V en nucleósidos de purina y pirimidina nucleósidos estructuras generales de **III** y **IV**, y (iii) preparación de nucleósidos de estructuras generales de **III** y **IV** a partir de nucleósidos previamente formados, preferentemente naturales.

### Definiciones

El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que la variable, que se aplica independientemente, varía independientemente de una aplicación a otra. Por lo tanto, en un compuesto, tal como  $R^a\text{XYR}^a$ , en el que  $R^a$  es "independientemente carbono o nitrógeno", ambos  $R^a$  pueden ser carbono, ambos  $R^a$  pueden ser nitrógeno, o un  $R^a$  puede ser carbono y el otro  $R^a$  nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "enantioméricamente puro" o "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una composición de nucleósido que comprende al menos aproximadamente el 95 %, y preferentemente, aproximadamente el 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de un solo enantiómero de dicho nucleósido.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre" o "sustancialmente en ausencia de" se refiere a una composición de nucleósido que incluye el menos el 85 o 90 % en peso, preferentemente del 95 % al 98 % en peso, e incluso más preferentemente del 99 % al 100 % en peso, del enantiómero designado de ese nucleósido. En una realización preferida, en los procedimientos y compuestos de la presente invención, los compuestos están sustancialmente libres de enantiómeros.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada de normalmente  $C_1$  a  $C_{10}$ , e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El término incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato. Uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono en un alquilo pueden estar reemplazados con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo flúor, cloro o ambos, tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluoroclorometilo y similares. La cadena de hidrocarburo también puede estar interrumpida con un heteroátomo, tal como N, O o S.

La expresión "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de  $C_1$  a  $C_4$ , incluyendo formas sustituidas y sin sustituir como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la presente solicitud, cuando un alquilo es un resto adecuado, se prefiere alquilo inferior. De forma análoga, cuando un alquilo o un alquilo inferior es

un resto adecuado, se prefiere un alquilo o alquilo inferior sin sustituir.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado de 3-8 átomos de carbono, preferentemente, 3-6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo también puede estar sustituido en el anillo con un grupo alquilo, tal como ciclopropilmetilo y similares.

Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "protegido", como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir que reaccione adicionalmente o para otros propósitos. Una amplia diversidad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno son conocidos para los expertos en materia de síntesis orgánicas. Los ejemplos no limitantes incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>-alqueno, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-arilo, CH<sub>2</sub>O-alquilo, CH<sub>2</sub>O-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique 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 sustituyentes, incluyendo, pero sin limitación, hidroxilo, halo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger, como protegidos cuando sea necesario, como se sabe por los expertos en la materia, por ejemplo, cómo se explica en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons. 1999.

Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, como por ejemplo, bencilo.

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

La expresión "acil éster" o "O-unido a éster" se refiere a un éster de ácido carboxílico de la fórmula C(O)R' en la que el resto que no es carbonilo del grupo éster, R', es un alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo o alquilo inferior, alcoxialquilo incluyendo metoximetilo, aralquilo incluyendo bencilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo, arilo, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, ésteres sulfonato, tales como alquilo o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo, dimetil-t-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los ésteres incluyen opcionalmente un grupo fenilo.

El término "acilo" se refiere a un grupo de la fórmula R"C(O)-, en la que R" es un alquilo lineal o ramificado, o cicloalquilo, aminoácido, arilo incluyendo fenilo, alquilarilo, aralquilo incluyendo bencilo, alcoxialquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluyendo alquilo inferior), arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo incluyendo bencilo, alcoxialquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo. Los grupos arilo en los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo. En particular, los grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarboxi, propionilo, butirilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, neoheptanoílo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α-metoxi-α-trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-bencenoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoro-acetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofenoacetilo, clorosulfonilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, *terc*-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloro-acetilo, dicloroacetilo, 7H-dodecafluoroheptanoílo, perfluoro-heptanoílo, 7H-dodecafluoroheptanoílo, 7-clorododecafluoroheptanoílo, 7-cloro-dodecafluoro-heptanoílo, 7H-dodecafluoroheptanoílo, 7H-dodecafluoroheptanoílo, nona-fluoro-3,6-dioxa-heptanoílo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoílo, perfluoroheptanoílo, metoxibenzoílo, metil 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro-2-metoxibenzoílo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoílo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocaprililo, decanoílo, n-pentadecanoílo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benceno-carboxilo, O-acetilmandelilo, pivaloil acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinadicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclohexilcarboxilo, 4-metilbenzoílo, clorometil isoxazolil carbonilo, perfluorociclohexil carboxilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidinacarbonilo, 4-fenilbenzoílo. Cuando se usa el término acilo, pretende ser una descripción independiente y específica de acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, propionilo, butirilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, neo-heptanoílo, fenilacetilo, difenilacetilo, ct-trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, 2-tiofenoacetilo, *terc*-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, metoxibenzoílo, 2-bromo-propionilo, decanoílo, n-pentadecanoílo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benceno-carboxilo, pivaloil-acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinadicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, 4-metilbenzoílo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 4-fenilbenzoílo.

La expresión "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que R", definido anteriormente, es alquilo inferior.

La expresión base de "purina" o "pirimidina" incluye, pero sin limitación, adenina, N<sup>6</sup>-alquilpurinas, N<sup>6</sup>-acilpurinas (en las que acil es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N<sup>6</sup>-bencilpurina, N<sup>6</sup>-halopurina, N<sup>6</sup>-vinilpurina, N<sup>6</sup>-purina acetilénica, N<sup>6</sup>-acil purina, N<sup>6</sup>-hidroxialquilo purina, N<sup>6</sup>-alquilaminopurina, N<sup>6</sup>-tioalquilo purina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C<sup>5</sup>-alquilpirimidinas, C<sup>5</sup>-bencilpirimidinas, C<sup>5</sup>-halopirimidinas, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-pirimidina acetilénica, C<sup>5</sup>-acil pirimidina, C<sup>5</sup>-hidroxialquilo purina, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-yodopirimidina, C<sup>6</sup>-Yodopirimidina, C<sup>5</sup>-Br-vinilpirimidina, C<sup>6</sup>-Br-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-amino-pirimidina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolpirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las base de purina incluyen, pero sin limitación, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse según se necesite o desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen grupos trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo, alquilo, y grupos acilo, tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo.

La expresión "aminoácido" incluye aminoácidos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$  que aparecen en la naturaleza y sintéticos, e incluye, pero sin limitación, aminoácidos que se encuentran en proteínas, es decir glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una realización preferida, el aminoácido está en la configuración L. Como alternativa, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, trioninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo,  $\beta$ -alanilo,  $\beta$ -valinilo,  $\beta$ -leucinilo,  $\beta$ -isoleucinilo,  $\beta$ -prolinilo,  $\beta$ -fenilalaninilo,  $\beta$ -triptofanilo,  $\beta$ -metioninilo,  $\beta$ -glicinilo,  $\beta$ -serinilo,  $\beta$ -trioninilo,  $\beta$ -cisteinilo,  $\beta$ -tirosinilo,  $\beta$ -asparaginilo,  $\beta$ -glutaminilo,  $\beta$ -aspartoilo,  $\beta$ -glutaroilo,  $\beta$ -lisinilo,  $\beta$ -argininilo o  $\beta$ -histidinilo. Cuando se usa el término aminoácido, se considera que es una descripción específica e independiente de cada uno de los ésteres de  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$  glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, trionina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L.

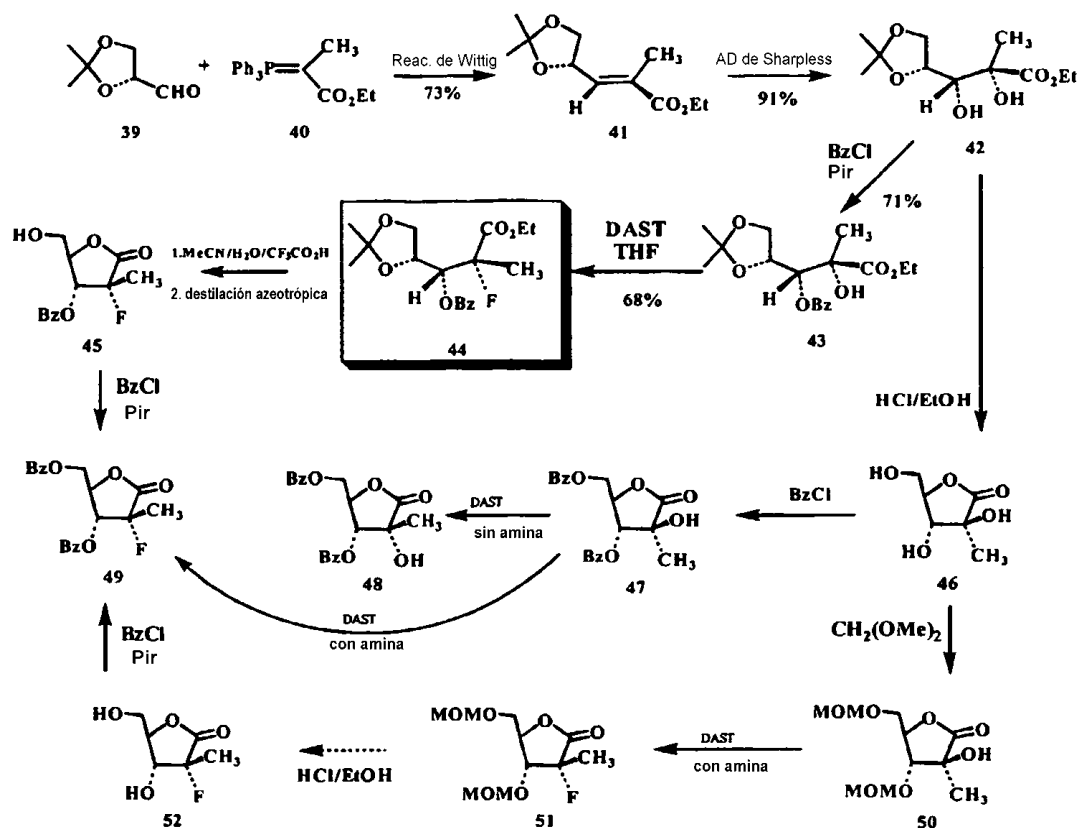
### **Preparación de los compuestos**

#### **(i) Síntesis de 3,5-Di-O-prottegido-D-ribono- $\gamma$ -lactona**

La reacción de Wittig de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído **39** (Esquema 4) con **40** disponible en el mercado proporcionar el (E)-producto **41** como producto principal. La dihidroxilación de Sharpless (J. Org. Chem. 1992, 57, 2768-2771) usando AD-mix- $\beta$  como reactivo de dihidroxilación produce únicamente el producto deseado **42** con un rendimiento muy alto. La lactonización de alto rendimiento de **42** para dar 2-C-metil-D-arabino- $\gamma$ -lactona (**46**) se consigue por tratamiento con HCl/MeOH. La *O*-benzoilación selectiva de grupos OH primarios y secundarios produce el derivado de 3,5-di-O-benzol **47** con alto rendimiento. El tratamiento de **47** con DAST o Deoxofluór, trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre, en diversas condiciones produce trazas de la 2'-fluoro-ribono- $\gamma$ -lactona **49** deseada, pero en su mayor parte una mezcla de la que se aísla la ribonolactona no fluorada (**48**). Sin embargo, el tratamiento de **47** con exceso, preferentemente tres (3) equivalentes de amina terciaria, preferentemente diisopropiletilamina, y exceso, preferentemente cinco (5) equivalentes de DAST o Desoxofluór, proporciona **49** con un rendimiento de ~50 %. También se ha encontrado que, usando 3,5-O-MOM en lugar de protección con benzoilo, el rendimiento de **48** se acerca al 90 %. Por lo tanto, el tratamiento de **46** con dimetoximetano en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido trifluorometilsulfónico proporcionar **50**, que después de reacción con DAST o Deoxofluór en presencia de base produjo un rendimiento aislado del 87 % de **49**,

También se descubrió que puede aparecer una leve fluoración después de tratamiento del monobenzoato de cadena abierta **43**, que puede obtenerse fácilmente por benzoilación selectiva de **42**, con DAST o Deoxofluór, dando lugar al 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-3-O-benzoil-4,5-O-isopropilideno-D-ribonato de etilo deseado **44**. La lactonización de **44** produce únicamente la  $\gamma$ -lactona **45**. La benzoilación adicional de **45** proporciona el dibenzoato **49**.

Esquema 4

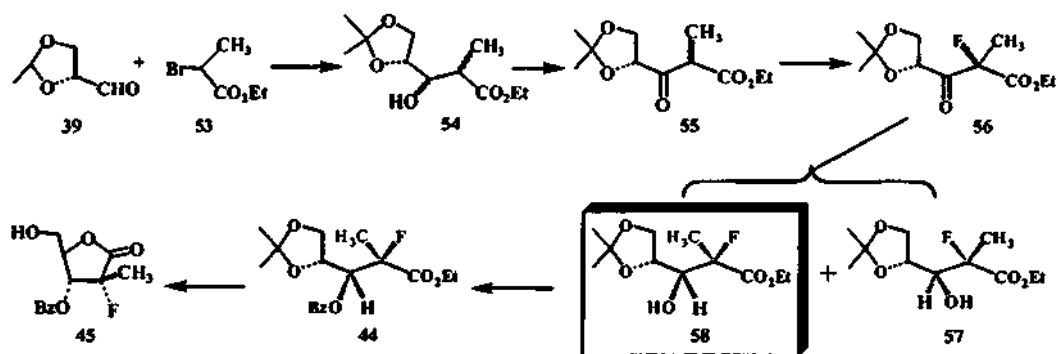


En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la síntesis del intermedio **49** a través de condensación de Reformatsky de **39** con un 2-bromopropionato de alquilo, tal como **53** (Esquema 5) en presencia de cinc activado en un disolvente etéreo, tal como éter dietílico o tetrahydrofurano (o una mezcla de los dos disolventes) para dar **54**, que se convierte en **55** por oxidación. Son agentes de oxidación posibles: dimetilsulfóxido activado, tal como una mezcla de dimetilsulfóxido, anhídrido trifluoroacético o anhídrido acético (una oxidación de Swern/Moffat); trióxido de cromo u otro reactivo cromato; peryodinato Dess-Martin; o perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) con o sin tamices moleculares. Esta oxidación para proporcionar la cetona C-3 se realiza preferentemente sin afectar la estereoquímica en C-4,

La fluoración de **55** se realiza en la posición 2-position usando una fluoración electrófila ("F<sup>+</sup>") en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida, tetrahydrofurano, etanol, *tert*-butanol o éter dietílico, o cualquier combinación de estos disolventes conocida para los expertos en la materia (Rozen, y col., J. Org. Chem., 2001, 66, 7646-7468; Jun-An Ma y Dominique Cahard, Journal of Fluorine Chemistry, 2004, en prensa, y referencias citadas en ese documento), para proporcionar **56**. Algunos ejemplos no limitantes de reactivos de fluoración electrófilos son Selectfluor<sup>®</sup>, N-fluorosulfonimida (NFSI) y AcOF. La fluoración estereoselectiva puede conseguirse usando un catalizador, tal como un catalizador complejo de metal de transición asimétrico, como se explica por Sodeoka, y col. (JP2004010555) o mediante otros catalizadores. El β-ceto éster de partida **55** también puede convertirse en primer lugar en un ceteno silil acetal antes de fluoración (Rozen, y col., J. Org. Chem., 2001, 66, 7646-7468).

La reducción selectiva de la cetona C-3 **56** usando trifenilsilano, en presencia de un ácido de Lewis, tal como AlCl<sub>3</sub>, o en presencia de un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético (Kitazume, y col., J. Org. Chem., 1987, 52, 3218-3223) proporciona dos 2,3 *anti* productos **57** y **58**. Sin embargo, mediante el uso de una fluoración combinada con la reducción selectiva, puede conseguirse un buen rendimiento (con alto exceso diastereomérico) de **58**. La benzoylación de **58** proporciona **44**, que se convierte en la lactona **45** como se ha descrito anteriormente.

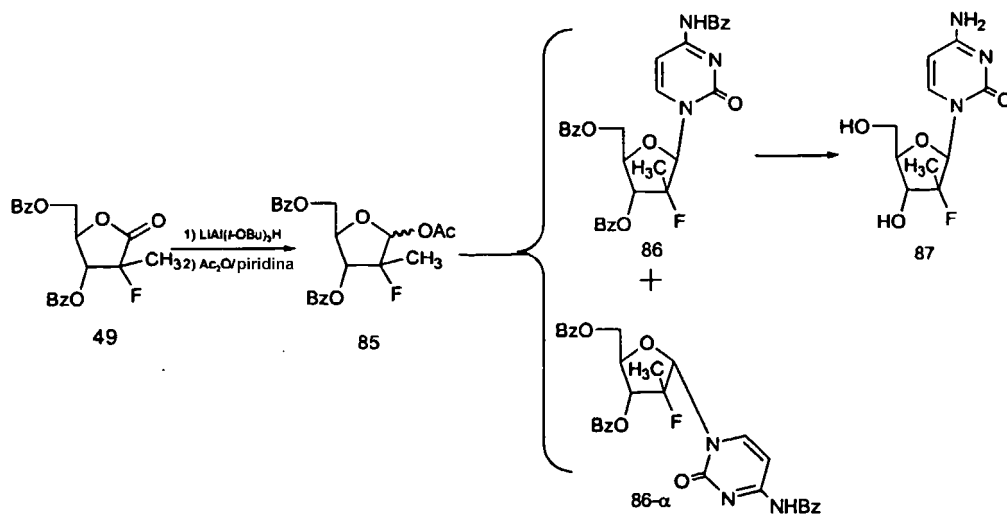
Esquema 5



(ii) Preparación de nucleósidos que contienen resto 2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo por condensación.

- 5 Una lactona, tal como **49**, puede reducirse para dar el azúcar correspondiente con DIBAL-H. Después de acetilación del grupo hidroxilo anomérico, se obtiene **59** (Esquema 12) con alto rendimiento. La condensación de **59** con base sililada (por ejemplo, *N*<sup>4</sup>-benzoilcitosina sililada en condiciones de Vorbrüggen) proporciona una mezcla de nucleósidos anómicos protegidos **60** y **60-a**. Después de la separación de los anómeros, el β-nucleosido deseado **14** se prepara por desprotección un alcoholato metálico en alcohol, preferentemente NaOMe/MeOH, o amoniaco metanólico.
- 10

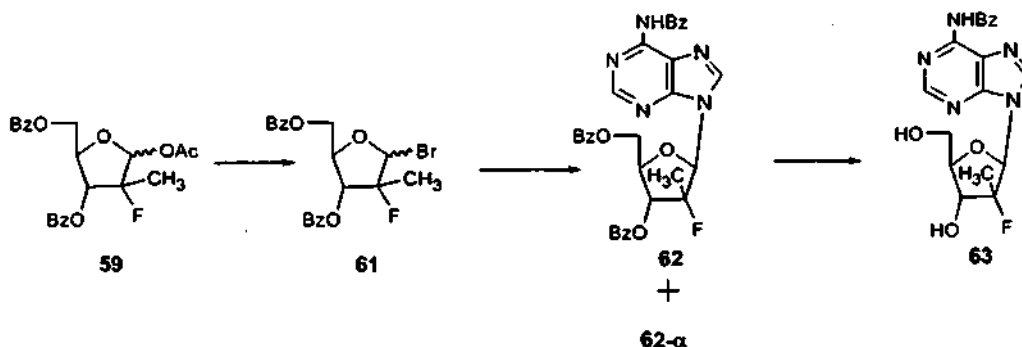
Esquema 6



El compuesto **59** puede convertirse en el bromoazúcar **61**, (Esquema 7) que se condensa con una sal sódica de purina, por ejemplo, sodio-*N*6-benzoadenina para dar el nucleósido de purina protegida correspondiente **62**. El nucleósido libre deseado **63** se obtiene fácilmente por saponificación.

15

Esquema 7

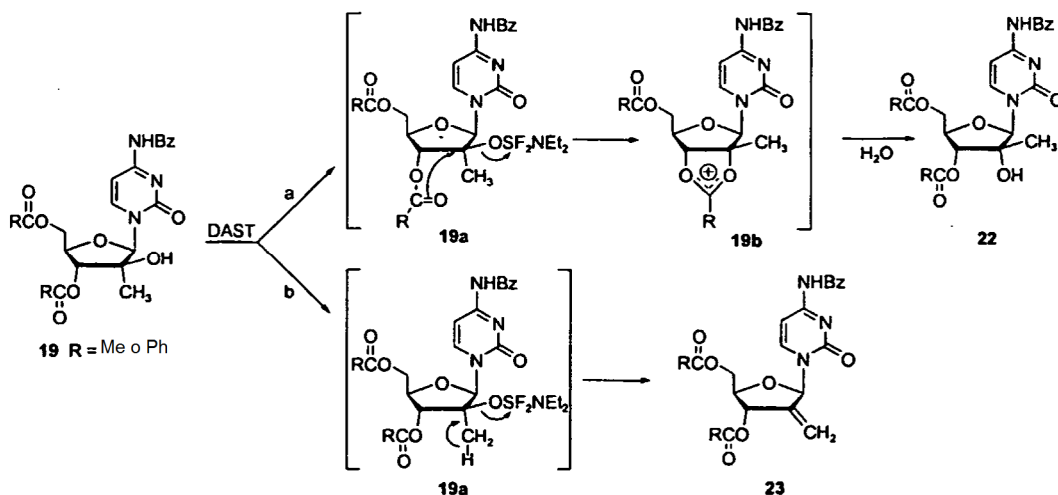


## (iii) Síntesis a partir de nucleósidos preformados:

El uso de nucleósidos preformados como materiales de partida para la preparación del 2'-C-alquil-2'-desoxi-2'-fluoro- $\beta$ -D-ribonucleósidos deseado tiene ciertas ventajas, como que puede evitarse la formación de anómeros y su posterior separación, dando como resultado altos rendimientos de los nucleósidos señalados.

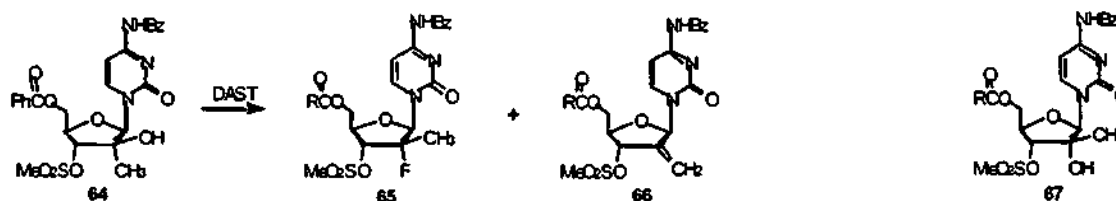
Se han desvelado dos procedimientos para preparar el nucleósido deseado **14** a partir de materiales de partida nucleosídicos (Esquemas 2 y 3). Como se ha mencionado anteriormente, sin embargo, estos procedimientos también producen dos productos indeseados **22** y **23**, el último producido por participación del grupo adyacente como se muestra en el Esquema 8. La separación del nucleósido deseado **14** de la mezcla es más bien engorrosa. Por lo tanto, la presente invención previene la producción de **23** usando un grupo protector no participante, tal como THP, metilo, etilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, benciloximetilo, fenoximetilo, metoximetilo, etoximetilo, mesilo, tosilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, en el grupo 3'-OH.

Esquema 8



Un ejemplo se muestra en el Esquema 9. Cuando *N*<sup>4</sup>,5'-O-dibenzoil-3'-O-mesil-2'-desoxi-2'-C-metil- $\beta$ -D-arabino-furanosilcitosina (**64**) se trata con DAST o Desoxofluor, el producto fluorado deseado **65** se obtiene con un rendimiento del 54 % junto con la olefina **66** con un rendimiento del 39 %. Como se esperaba, se forma el derivado de citidina no fluorada **67** en cantidades detectables. Existen diversas maneras de desproteger **65** para dar **14**. Un ejemplo se muestra en el Esquema 9 que requiera una doble inversión de la configuración 3'.

Esquema 9



Cuando el 3'-O-sustituyente es un grupo no saliente y no participante, tal como metoximetilo (MOM), metilo, bencilo, metoxibencilo o tetrahidropiraniilo, el intermedio se fluora de una manera más eficaz que **64**,

- 5 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención pero no se limita a los mismos.

**Experimental:** 2,3-O-Isopropilideno-D-gliceraldehído (**39**) se prepara por procedimientos bibliográficos (Organic Synthesis, Annual Volume 72, página 6; J. Org. Chem. 1991, 56, 4056-4058) partiendo de D-manitol protegido disponible en el mercado. Otros reactivos, incluyendo **40** y AD-mix-β, son de fuentes comerciales.

### Ejemplos

#### 10 Ejemplo 1 (referencia)

*trans*-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropilideno-2-C-metil-D-glicero-pent-2-enonato de etilo (**41**)

- A una solución de (carbetoxyetilideno)trifenilfosforano (**40**, 25 g, 69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (65 ml) a temperatura ambiente se le añade gota a gota una solución de 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído (**39**, 9,41 g, 72,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentra a sequedad, se diluyó con éter de petróleo de poca densidad (300 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. El óxido de trifenilfosfina precipitado se retiró por filtración y una alícuota se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 0-1,5 % en hexanos para dar **41** (10,4 g, 71 %) en forma de un aceite (Carbohidrato Res., 115, 250-253 (1983)). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,89 (d, J = 1,2 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-5), 4,14-4,23(m, 3H, H-5' y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,86 (dd, J = 7,6 y 13,6 Hz, 1 H, H-4), 6,69 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1 H, H-3).

#### Ejemplo 2 (referencia)

Éster etílico del ácido (2*S*,3*R*)-3-[(4*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-2,3-dihidroxi-2-metil-propiónico (**42**)

- Un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se cargó con 25 ml de *t*-BuOH, 25 ml de agua y 7,0 g de AD-mix-β. La agitación a temperatura ambiente produjo dos fases transparentes; la fase acuosa inferior apareció de color amarillo brillante. Se añadió metanosulfonamida (475 mg) en ese momento. La mezcla se enfrió a 0 °C, después de lo cual algunas de las sales disueltas precipitaron, se añadieron a la vez 1,07 g (5 mmol) de **41**, y la suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a 0 °C durante 24 h. Después de este periodo de tiempo, mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se añadió sulfito sódico (7,5 g) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30-60 min. Se añadió EtOAc (50 ml) a la mezcla de reacción, y después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 20 % en hexanos proporcionando **42** (1,13 g, 91 %) en forma de un sólido.

- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,85, 4,06 y 4,12 (m, 4 H), 4,96 (s, 1H, 2-OH, D<sub>2</sub>O intercambiable), 5,14 (d, J = 7,6 Hz, 2-OH, D<sub>2</sub>O intercambiable). Anal. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>: C, 53,22; H, 8,12; Encontrado: C, 53,32; H, 8,18,

#### Ejemplo 3 (referencia)

Éster etílico del ácido (2*S*,3*R*)-3-[(4*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-3-benzoiloxi-2-hidroxi-2-metilpropiónico (**43**)

- A una solución del compuesto **42** (245 mg, 0,99 mmol) en piridina seca (3 ml) se le añadió gota a gota una solución de BzCl (300 mg, 2,1 mmol) en piridina (1 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se detuvo con H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 5 % en hexanos para dar **43** (247 mg, 71 %) en forma de un sólido. Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>: C, 61,35; H, 6,86; Encontrado: C, 60,95; H, 6,73.

**Ejemplo 4 (referencia)**

*Éster etílico del ácido (2R,3R)-3-[(4R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-3-benzoíloxi-2-fluoro-2-metil-propiónico (44)*

A una solución del compuesto **43** (36 mg, 0,102 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se le añadió DAST o Desoxofluor (0,08 ml, 0,68 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se enfrió a 0 °C, y se trató cuidadosamente con una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 1-3 % en hexanos para dar **44** (24,6 mg, 68 %) en forma de un jarabe. HR-FAB EM; Obs.: m/z 361,1621. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>FLi: m/z 361,1639 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5**

10 *3-O-Benzoil-2-metil-2-desoxi-2-fluoro-D-ribono-γ-lactona (45)*

Una mezcla del compuesto **44** (308 mg, 0,86 mmol), MeCN (20 ml), agua (1 ml) y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0,17 ml) se calentó a reflujo a 80-85 °C durante 3 h. El intermedio de cadena abierta no se aisló, sino que se convirtió directamente en **45** por destilación azeotrópica usando un separador de agua Dean-Stark. El MeCN eliminado se reemplazó por tolueno seco, y la destilación azeotrópica continuó hasta que la temperatura del baño alcanzó 130 °C. Se continuó agitando a 130 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío para dar un jarabe, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc 10-15 % en hexanos para dar, después de la evaporación de los disolvente, el sólido **45** (136 mg, 58,3 %).

**Ejemplo 6**

*3,5-Di-O-benzoil-2-metil-2-desoxi-2-fluoro-D-ribono-γ-lactona (49)*

20 A una solución de **45** (60 mg, 0,224 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadieron piridina (100 mg, 1,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,7 mg). La mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota BzCl (110 mg, 0,79 mmol) en EtOAc (0,4 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se eliminó sal HCl de piridina por filtración. El filtrado se diluyó con EtOH y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 3-6 % en hexanos proporcionando, después de la evaporación de los disolvente, el sólido **49** (75 mg, 91 %).

**Ejemplo 7 (referencia)**

*2-Metil-D-arabino-γ-lactona (46)*

30 Una solución del compuesto **42** (248 mg, 1 mmol) en 1,5 ml de EtOH se trató con 0,3 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío (temp. el baño < 45 °C). El residuo se co-evaporó con tolueno (3 x 10 ml) para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 70 % en hexano s. La evaporación de los disolventes produjo únicamente **46** (170 mg, 105 %). Anal. Calc. para C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>: C, 41,24; H, 6,22; Encontrado: C, 41,00; H, 6,74.

**Ejemplo 8 (referencia)**

*3,5-Di-O-benzoil-2-metil-D-arabino-γ-lactona (47)*

35 A una solución agitada del compuesto **46** (880 mg, 5,4 mmol) en piridina seca (80 ml) se le añadió gota a gota una solución de BzCl (1,73 g, 12,29 mmol) en piridina seca (45 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 75 min. La mezcla se agitó durante 90 min, después se trató con MeOH (5 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12-20 % en hexanos para dar **47** (1,1 g, 55 %) en forma de un aceite.

**Ejemplo 9 (referencia)**

*3,5-Di-O-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribonolactona (49)*

45 A una solución de **47** (430 mg, 1,16 mmol) en THF anhidro (20 ml) y diisopropiletilamina (1 ml, 5,74 mmol) se le añadió DAST o DEOXOFLUOR (0,48 ml, 3,66 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se enfrió a 0 °C y se trató cuidadosamente con una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 3-6 % en hexanos, proporcionando **49** (220 mg, 51 %) en forma de un sólido.

**Ejemplo 10 (referencia)**

50 *3,5-Di-O-benzoil-2-metil-D-ribono-lactona (48)*

A una solución de **47** (160 mg, 0,432 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml) se le añadió DAST o DEOXOFLUOR (0,15 ml, 1,14 mmol) a 0-5 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente. Después de 24 h, la reacción aún no era como debía ser puesto que no apareció ningún producto menos polar principal en las TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se trató cuidadosamente con una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se comprobó por RMN de protón. Ésta mostró que el producto principal era 3,5-dibenzoil-2-metil-D-ribono-γ-lactona (**48**), que era idéntica a la muestra auténtica. Se detectaron trazas de **49** en el espectro.

#### Ejemplo 11 (referencia)

##### 3,5-Di-O-metoximetil-2-C-metil-D-arabino-ilactona (50)

- 10 A una solución de 2-metilarabinolactona (**46**) (324 mg, 2 mmol) en CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub> (30 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se le añadió CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (50 µl) y la solución se agitó a TA en una atmósfera de argón 14 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH al 28 % (0,1 ml) y la mezcla se secó mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del disolvente por evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5 a 9:1) para dar 450 mg (90 %) de producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,10 (s, OH, D<sub>2</sub>O intercambiable), 4,70 (c, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,62 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,30 (m, 1H, H-4), 4,20 (d, 1H, H-3), 3,80-3,65 (m, 2H, H-5), 3,30, 3,28 (2s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 12 (referencia)

##### 3,5-Di-O-metoximetil-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-γ-lactona (51)

- 20 A una solución de **50** (100 mg, 0,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y piridina (0,5 ml) a -78 °C se le añadió DAST o DEOXOFLUOR (0,21 ml, 1,6 mmol), y la solución se agitó a -78 °C durante 15 min. Después, la solución se dejó calentar hasta a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (0,5 ml) y hielo-agua (0,5 ml), seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente produjo **51** (88 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo parduzco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,74 (c, J = 6,9 & 18,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,63 (d, J = 0,77 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,54 (m, 1H, H-4), 4,18 (dd, J = 7,8 & 20,0 Hz, 1H, H-3), 3,86-3,71 (m, 2H, H-5), 3,34, 3,28 (2s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,59 (d, J = 24,26 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 13

##### 4,5-O-Isopropilideno-3,4,5-trihidroxi-2-metilvalerato de etilo (54)

- 30 A cinc activado (6,5 g, 0,10 mmol) se le añadieron aproximadamente 20 ml de una solución que contenía **39** (13,0 g, 0,1 mmol), **53** (13,0 ml, 0,10 mmol), THF (50 ml) y éter dietílico (50 ml). Después de la adición, se añadió un cristal de I<sub>2</sub>, por que el que se generó exotermia, provocando el reflujo de la solución. La solución restante se añadió durante aproximadamente 0,75 h para mantener un reflujo suave. La mezcla se calentó cuidadosamente a reflujo durante 1 h más después de la adición final. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo (200 ml) y HCl 1 N (200 ml), y se dejó en agitación hasta que se fundió la mayor parte del hielo (aproximadamente 0,5 h). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El secado adicional al vacío proporcionó **54** en forma de una mezcla de diastereómeros (15,1 g, 65,1 %). Este compuesto se usó sin purificación adicional.

#### Ejemplo 14

##### 4,5-O-Isopropilideno-3-oxo-2-metilvalerato de etilo (55)

- 45 El compuesto **54** (9,85 g, 0,042 mol) se disolvió en THF seco (50 ml). Se añadió DMSO anhidro (16,0 ml, 0,22 mol) y la solución resultante se enfrió a entre -20 °C y -15 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (9,8 ml, 0,69 mol) durante 15 minutos y la solución se agitó a entre -20 °C y -15 °C durante 2 h, después de lo cual se añadió NEt<sub>3</sub> anhidro (24,0 ml, 0,17 mol) durante 20 min. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el compuesto **55** en forma de un aceite de color amarillo (8,1 g, 82,0 %) que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,24-1,38 (m, 26H), 3,81 (c, 1,3 H, J = 7,3 Hz), 3,89 (c, 1,0H, J = 7,3 Hz), 3,99-4,04 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 7H), 4,21-4,29 (m, 3H), 4,51 (dd, 1,0H, J = 8,1, 6,2 Hz), 4,58 (dd, 1,3H, J = 7,7, 5,0 Hz).

#### Ejemplo 15

##### 4,5-O-Isopropilideno-2-fluoro-3-ceto-2-metilvalerato de etilo (56)

El compuesto **55** (7,36 g, 0,042 mol) se disolvió en DMF anhidra (5,0 ml) y se trató con una suspensión de Selectfluor (55,0 g, 0,155 mol) en DMF (45,0 ml). La mezcla se colocó en un baño de aceite mantenido a 45 - 50 °C

- 5 y la suspensión se mantuvo con agitación a esa temperatura durante una noche en una atmósfera de argón. La solución se concentró próxima a sequedad al vacío, se trató con éter dietílico (~25 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío, dando el compuesto **56** en forma de un aceite de color amarillo (5,65 g, 71,2 %) que era una mezcla aproximadamente 1:1 de 2R:2S compuesto fluorado según se juzgó por RMN  $^{19}\text{F}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,20-1,46 (m, 16H), 1,70 (2d, 3H,  $J = 22,8$  Hz), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,12-4,32 (m, 2H), 4,90-97 (m, 1H). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, patrón externo  $\text{C}_6\text{F}_6$ ):  $\delta$  4,30 (c), 4,01 (c).

#### Ejemplo 16 (referencia)

*3,5-O-dipivaloil-2-metil-D-arabino- $\gamma$ -lactona (47 B).*

- 10 A una solución de **42** (4 mmol, 897 mg) en EtOH (20 ml) se le añadió HCl concentrado (2,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo se co-evaporó con THF (10 ml) y se disolvió en piridina (6 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución se le añadió cloruro de pivaloilo (8 mmol, 0,98 ml) y la solución se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución se le añadió más cantidad de cloruro de pivaloilo (4 mmol, 0,49 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la solución se añadió 4-dimetilaminopiridina (100 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se retiró y el residuo se recrystalizó en EtOAc-Hexanos para dar cristales finos (625 mg, 47 %). RMN H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,18 (d,  $J = 6,80$  Hz, 1H, H-3), 4,45, 4,22 (m, 2H, H-5), 4,41 (m, 1H, H-4), 3,32 (s a, 1H, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 1,43 (s, 1H, Me), 1,25, 1,22 [ss, 18H,  $\text{C}(\text{Me})_3$ ].

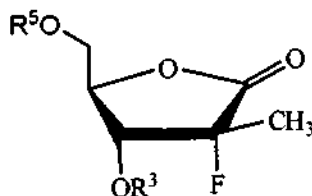
#### Ejemplo 17 (referencia)

- 20 *2-Desoxi-3,5-O-dipivaloil-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono- $\gamma$ -lactona (49B).*

- A una solución de **47B** (100 mg, 0,3 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron EtNPr<sub>2</sub> (2 mmol, 0,35 ml) y Deoxo-Fluor (0,18 ml, 0,9 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución se le añadió más cantidad de Deoxo-Fluor (0,18 ml, 0,9 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se sometió a reflujo durante 1 h. Se añadió EtOAc (50 ml). La solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por columna (EtOAc al 10 % en hexanos) para dar el producto en forma de un sólido (65 mg, 65 %). RMN H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,12 (m, 1H, H-3), 4,68 (m, 1H, H-4), 4,41, 4,18 (mm, 2H, H-5), 1,63 (d,  $J = 23,2$  Hz, 1H, Me), 1,25, 1,20 [ss, 18H,  $\text{C}(\text{Me})_3$ ].

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



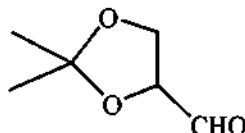
5 en la que  $R^3$  y  $R^5$  pueden ser independientemente H,  $CH_3$ , 4-metoxibencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butildialquilsililo, *t*-butildifenilsililo, tetraisopropildisililo, tetrahidropiranilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo o  $R''C(O)-$ ; en el que  $R''$  es un alquilo lineal o ramificado, o cicloalquilo, aminoácido, arilo, alquilarilo, aralquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo o alquilo sustituido, arilo sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, nitro, alquilo  $C_1$  a  $C_4$  sustituido o sin sustituir o alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ , ésteres de sulfonato, éster mono, di, o trifosfato, tritilo o monometoxi-tritilo, alcarilo sustituido, aralquilo, alcoxialquilo o ariloxialquilo; y

10 como alternativa,  $R^3$  y  $R^5$  están unidos a través de  $-SiR_2-O-SiR_2-$  o  $-SiR_2-$ , en los que  $R_2$  es un alquilo  $C_1$  a  $C_4$  sustituido o sin sustituir.

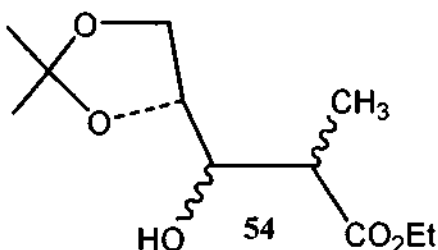
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H,  $CH_3$ , acetilo, benzoílo, pivaloílo, 4-nitrobenzoílo, 3-nitrobenzoílo, 2-nitrobenzoílo, 4-clorobenzoílo, 3-clorobenzoílo, 2-clorobenzoílo, 4-metilbenzoílo, 3-metilbenzoílo, 2-metilbenzoílo, 4-fenilbenzoílo, bencilo, 4-metoxibencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butildialquilsililo, *t*-butildifenilsililo, tetraisopropildisililo, tetrahidropiranilo, metoximetilo, o 2-metoxietoximetilo.

3. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es H y  $R^3$  es Bz, que comprende las etapas de:

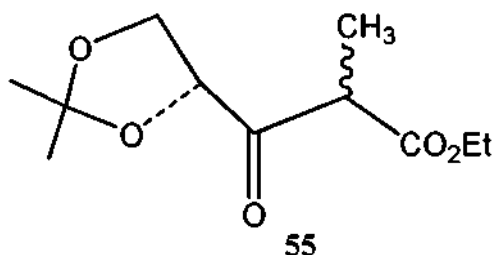
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 39,



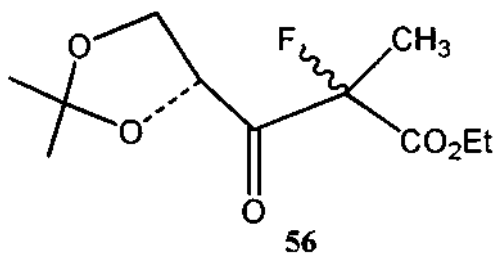
20 con un 2-bromopropionato de alquilo, en presencia de cinc activado, en un disolvente para proporcionar un compuesto de la fórmula 54;



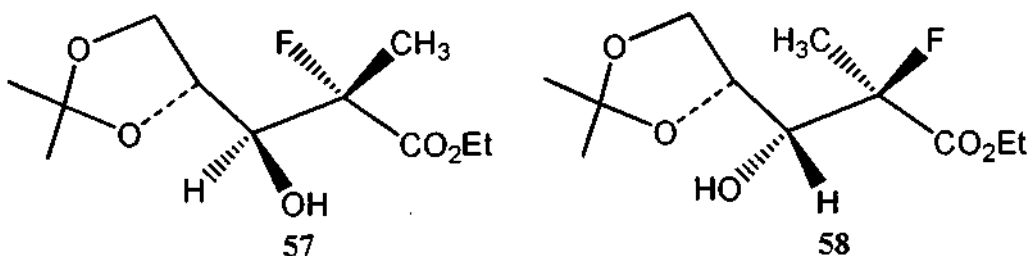
(b) añadir un agente de oxidación al producto de la etapa (a) para proporcionar una cetona de fórmula 55;



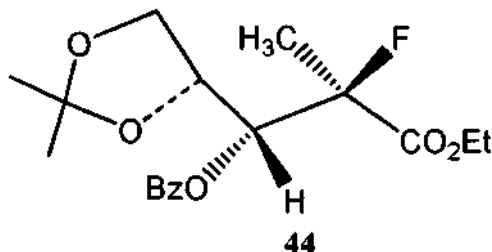
25 (c) someter a fluoración el producto de la etapa (b) para producir una cetona fluorada de fórmula 56;



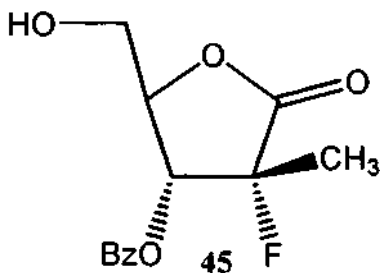
(d) reducir la cetona fluorada de la etapa (c) para proporcionar compuestos de las fórmulas 57 y 58;



5 (e) someter a benzoilación el compuesto deseado de fórmula 58 de la etapa (d) para producir el compuesto de la fórmula 44;



(f) ciclar el producto de la etapa (e) para producir la lactona deseada de fórmula 45;



10 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el disolvente de la etapa (a) se selecciona entre el grupo que consiste en éter dietílico y tetrahidrofurano.

5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el agente de oxidación de la etapa (b) se selecciona entre el grupo que consiste en: un dimetilsulfóxido activado, un agente cromato, un peryodinado de Dess-Martin y perrutenato de tetrapropilamonio.

15 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H, CH<sub>3</sub>, acetilo, benzoílo, bencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butil-dialquilsililo, *t*-butildifenilsililo, tetraisopropildisililo, tetrahidropiranilo, metoximetilo o 2-metoxietoximetilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H,  $CH_3$ , acetilo, bencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butil-dialquilsililo, *t*-butildifenilsililo, tetraisopropildisililo o tetrahidropiranilo.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H,  $CH_3$ , acetilo, bencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butil-dialquilsililo, *t*-butildifenilsililo o tetraisopropildisililo.
- 5 9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H,  $CH_3$ , acetilo, bencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butil-dialquilsililo, *t*-butildifenilsililo o tetraisopropildisililo.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H,  $CH_3$ , acetilo o bencilo.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H,  $CH_3$  o acetilo.
- 10 12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es independientemente H o  $CH_3$ .
13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es H.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es  $CH_3$ .
15. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es acetilo.
16. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^5$  es bencilo.
- 15 17. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  y  $R^5$  son  $R''C(O)-$ ; en la que  $R''$  es un alquilo lineal o ramificado, o cicloalquilo, aminoácido, arilo, alquilarilo, aralquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo o alquilo sustituido, arilo sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, nitro, alquilo  $C_1$  a  $C_4$  sustituido o sin sustituir, o alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ , ésteres sulfonato, éster mono, di, o trifosfato, tritilo o monometoxi-tritilo, alcarilo sustituido, aralquilo, alcoxialquilo o ariloxialquilo.
- 20 18. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  y  $R^5$  están unidos mediante  $-SiR_2-O-SiR_2-$  o  $-SiR_2-$ ; y en los que  $R_2$  se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo.