

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 825**

51 Int. Cl.:

C07H 19/167 (2006.01)

C07H 19/173 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2003 E 03759541 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1556400**

54 Título: **Método para la preparación de compuestos 2-halo-2'-desoxiadenosina a partir de 2'-desoxiguanosina**

30 Prioridad:

25.09.2002 US 413915 P

04.10.2002 US 416329 P

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

03.06.2013

73 Titular/es:

BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY (100.0%)

A-285, ASB, P.O. BOX 21231

PROVO, UT 84602-1231, US

72 Inventor/es:

ROBINS, MORRIS, J.;

JANEBA, ZLATKO y

FRANCOM, PAULA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 405 825 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

Método para la preparación de compuestos 2-halo-2'-desoxiadenosina a partir de 2'-desoxiguanosina

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a procedimientos para preparar 2-halo-6-aminopurinas, y más particularmente a un procedimiento para preparar la 2-cloro-2'-desoxiadenosina.

Antecedentes de la invención

10 La toxicidad linfoselectiva de la 2-cloro-2'-desoxiadenosina (CldAdo, cladribina) y su potencial como agente quimioterapéutico contra los neoplasmas linfoides han sido descritos por Carson *et al.*¹ Este potente análogo de la 2'-desoxiadenosina (dAdo), resistente a las desaminasas es normalmente el fármaco de elección para la leucemia de células peludas.^{2,3} También tiene una actividad importante frente a la leucemia linfocítica crónica,^{4,5} linfoma indolente no Hodgkin,⁶ y macroglobulinemia de Waldenström.⁷ Están en desarrollo investigaciones sobre el tratamiento con cladribina de la esclerosis múltiple,⁸ de la glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico,⁹ y otros trastornos reumatoides e inmunitarios. La cladribina es un profármaco nucleósido, que es fosforilado por la desoxicitidina-cinasa hasta CldAMP, y después secuencialmente hasta CldADP y CldATP activo.^{1a,10a} La cladribina también es un buen sustrato para la 2'-desoxiguanosina (dGuo)-cinasa mitocondrial,¹⁰ y la inducción de la muerte celular programada mediante efectos directos sobre las mitocondrias ha sido implicada en su potente actividad frente a los tumores malignos linfoides indolentes (vía apoptosis) así como en la proliferación celular.^{11,12}

20 Se han publicado varias metodologías para la producción de la cladribina. Venner publicó la síntesis de Fischer-Helferich de los 2'-desoxinucleósidos naturales en 1960,¹³ y empleó la 2-cloro-2'-desoxiadenosina como un intermedio para la 2'-desoxi(guanosina y la inosina). Ikehara y Tada sintetizaron también la dAdo con la CldAdo como un intermedio [obtenido por desulfurización de la 8,2'-anhidro-9-(β-D-arabinofuranosil)-2-cloro-8-tioadenina].¹⁴

25 La síntesis de la CldAdo como un compuesto objetivo se ha aprovechado de la mayor reactividad de los grupos salientes en C6 con respecto a los grupos en C2 del anillo de purina en las reacciones de desplazamiento S_NAr. Robins and Robins¹⁵ emplearon el acoplamiento por fusión de la 2,6-dicloropurina con 1,3,5-tri-O-acetil-2-desoxi-α-D-ribofuranosa. El anómero 9-(3,5-di-O-acetil-2-desoxi-α-D-*eritro*-pentofuranosil)-2,6-dicloropurina se obtuvo por cristalización fraccionada. La amonólisis selectiva en C6 y la desprotección que la sigue dio la 6-amino-2-cloro-9-(2-desoxi-α-D-*eritro*-pentofuranosil)purina. Se preparó el β-anómero farmacológicamente activo (cladribina) mediante un acoplamiento análogo, separación cromatográfica de los anómeros, y amonólisis.¹⁶

30 La glucosilación estereoselectiva de las sales de sodio de las halopurinas y análogos con cloruro de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluoil-α-D-*eritro*-pentofuranosilo dio los anómeros β-nucleósidos mediante la inversión predominante de Walden,^{17,18} y la amonólisis/desprotección dio la CldAdo.¹⁹ Aunque la glucosilación de la sal de sodio normalmente dio una buena estereoselectividad anomérica, normalmente se formaron menores cantidades de α-anómeros y >10 % de regioisómeros N7.^{20,21} Esto requiere separaciones y produce menores rendimientos del producto N9 deseado. Carson *et al.*¹ había descrito una transferencia enzimática del azúcar 2-desoxi procedente de la timidina a la 2-cloro-2'-desoxiadenosina (CldAdo). Holy y colaboradores observaron que las células de una cepa de *Escherichia coli* realizaban una transferencia de glucosilo de la 2'-desoxiuridina a la 2-cloro-6-[(dimetilaminometileno)amino]purina para dar un derivado de la CldAdo.²² Muy recientemente Barai, Mikhailopulo, y colaboradores²³ han descrito una síntesis por transferencia de glucosilo mediada por *E. coli* de 2,6-diamino-9-(3-desoxi-β-D-*eritro*-pentofuranosil)purina,²⁴ y su desaminación enzimática hasta 3'-desoxiguanosina.²⁴ Han descrito la transferencia de glucosilo desde la 2'-desoxiguanosina hasta CldAdo, y reivindican un rendimiento del 81 % de CldAdo (basado en CldAdo).²³ Sin embargo, se empleó una relación 3:1 de dGuo/CldAdo de modo que el rendimiento de CldAdo fue <27 % basado en dGuo.

45 Sampath *et al.* han presentado recientemente (Patente de Estados Unidos N° 6.596.858 B2) un método para preparar compuestos de 2-cloro-2'-desoxiadenosina, utilizando la 2-amino-2'-desoxiadenosina como compuesto de partida, pero empezando con una reacción inicial de diazotización/cloro-desdiazoniación sobre el nucleósido no protegido para reemplazar el grupo 2-amino con un grupo 2-cloro. Este método, sin embargo, crea varias impurezas, lo que requiere procedimientos extensos de purificación, y produce un rendimiento global de sólo un 27 %.

Por consiguiente, existe una necesidad importante de producir la CldAdo utilizando métodos que produzcan un rendimiento más alto, que sean más rentables, y que produzcan una forma más purificada.

Sumario de la invención

50 La presente invención es un método para producir la 2-cloro-2'-desoxiadenosina (CldAdo) que comprende las etapas de: (a) convertir el grupo 6-oxo de un compuesto que tiene la fórmula (1) en la que R es un grupo protector, en un grupo 6-saliente que tiene suficiente reactividad para una reacción de desplazamiento de S_NAr; (b) reemplazar el grupo 2-amino con un grupo 2-cloro en una reacción de diazotización/cloro-desdiazoniación; (c) reemplazar el grupo saliente en 6 con un grupo 6-amino; y (d) separar los grupos protectores R, para producir la 2-cloro-2'-desoxiadenosina.

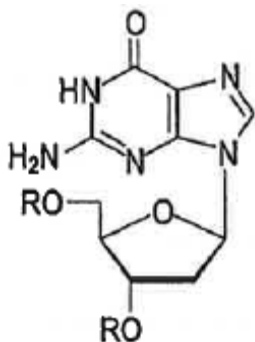
Descripción de las figuras

La Figura 1 presenta la síntesis química de 2-cloro-2'-desoxiadenosina a partir de formas protegidas de la 2'-desoxiguanosina natural.

5 La Figura 2 presenta la reacción de conversión por diazotización/halo-desdiazonación desde un nucleósido de 2-aminopurina a un nucleósido de 2-halopurina.

Descripción de las realizaciones preferidas de la invención

De acuerdo con la presente invención, la síntesis de la regio-2-cloro-2'-desoxiadenosina y de la 2-cloro-2'-desoxiadenosina estereoquímicamente pura (Cladribina, o CldAdo), que evita la separación de mezclas con procedimientos de fusión y de glucosilación de la sal de sodio, se lleva a cabo por la transformación del nucleósido natural de 2'-desoxiadenosina (dGuo) como el compuesto de partida.²⁴ Los métodos para producir la CldAdo a partir de la 2'-desoxiadenosina (dGuo) según la presente invención, empiezan con las formas protegidas de dGuo, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, los derivados acilo, sililo, amida y otros derivados útiles en el campo de la química de los nucleósidos/nucleótidos/ácidos nucleicos y estrategias de protección. Los métodos para obtener formas protegidas de dGuo son bien conocidos en la técnica.^{25,26,27,28,29,30} Los productos de partida preferidos para la síntesis eficiente de la CldAdo se definen por la siguiente estructura química:



en la que R es cualquier grupo protector adecuado, y preferiblemente R es Ac o Bz.

Para obtener los compuestos CldAdo deseados, se tratan los derivados protegidos de dGuo con combinaciones de compuestos químicos que efectúan la funcionalización en la posición C6 para dar grupos que puedan ser reemplazados, seguido por la transformación de la función 2-amino en un grupo 2-cloro, seguido por el reemplazamiento del grupo 6-funcional para dar un grupo 6-amino (o un 6-sustituyente que se puede convertir en un grupo 6-amino, seguido por la conversión en el grupo 6-amino), y la desprotección concomitante o subsiguiente del derivado de 6-amino-2-cloropurina resultante para dar la CldAdo. Por ejemplo, a partir de dGuo, se sintetiza la CldAdo (**4**) (Figura 1) convirtiendo la función 6-oxo en los grupos salientes apropiados 6-(oxi sustituido) que se pueden reemplazar sin protección del resto 2-amino, transformación de la función 2-amino en un grupo funcional 2-cloro mediante diazotización/cloro-desdiazonación de la función 2-amino, y amonólisis selectiva en C6 de los derivados de 2-cloro-6-(sustituida)purina, seguido de la desprotección del azúcar. Esta ruta proporciona de forma ventajosa la retención tanto de la pureza estereoquímica β -anómerica como de la pureza isomérica de N9.

La funcionalización del grupo 6-oxo va acompañada de la conversión, sin protección del resto 2-amino, del grupo 6-oxo en un grupo saliente 6-(oxi sustituido) que tiene mayor reactividad que el grupo 2-cloro en una reacción de desplazamiento de S_NAr . Dos métodos preferidos para la funcionalización en el grupo oxi de C6 incluyen la alquil- o aril-sulfonilación del grupo oxi en C6 y la clorodesoxigenación en C6.

La alquil- o aril-sulfonilación del grupo oxi en C6 se puede llevar a cabo por el tratamiento de los derivados protegidos de dGuo con reactivos de (alquil o cualquier alquil sustituido o cicloalquil)sulfonilo, fosforilo o fosfonilo o reactivos de (aril o cualquier aril sustituido)sulfonilo, fosforilo o fosfonilo, que incluyen, por ejemplo, los compuestos de sulfonilo que tienen la fórmula $R'SO_2-X$, en la que X es un halógeno (tal como cloruro), imidazolida, triazolida o tetrazolida y R' es alquilo, alquilo sustituido (incluyendo pero sin limitarse a fluoroalquilo), cicloalquilo, arilo, o arilo sustituido, para convertir el grupo 6-oxo en un grupo 6-O-(alquil, alquil sustituido, cicloalquil, aril o aril sustituido)sulfonilo. En las realizaciones preferidas, la 3',5'-di-O-(acetil o benzoil)-2'-desoxiguanosina (**1**) se trata con cloruro de (2,4,6-triisopropil o 4-metil)benzenosulfonilo, para dar altos rendimientos de los derivados de 6-O-arilsulfonilo **2** o **2'b**. En otras realizaciones preferidas, el compuesto **1** se trata con TiPBS-Cl, que da el derivado de 6-O-TiPBS **2a** o **2b**, o TsCl, que da el derivado de 6-O-Ts **2'b**.

En la técnica se conocen varios derivados de dGuo con 6-O-sulfonilo protegido con acilo que se pueden utilizar.^{28,29,30} El tratamiento de 3',5'-di-O-acetil-2'-desoxiguanosina³¹ (**1a**) o su análogo de 3',5'-di-O-benzoil **1b**³¹ con TiPBS-Cl/Et₃N/ DMAP/CHCl₃ por el método general de Hata *et al.*²⁹ dio los derivados de 6-O-TiPBS **2a**³² (91 %) o **2b** (86 %), respectivamente. El tratamiento similar de **1b** con TsCl/Et₃N/DMAP/CHCl₃ dio el derivado de 6-O-Ts **2'b** (89

- 5 %) Un desplazamiento eficiente del sulfonato de C6 en las siguientes etapas requiere un derivado arilsulfonilo con impedimento estérico. Un derivado de 6-O-tosilo más económico dio menores rendimientos en la etapa final debido al ataque de amoníaco tanto en el azufre del sulfonilo como en C6 (**3'b** dio el compuesto **4** con 43 % de rendimiento). Por contraste, la amonólisis de los derivados de 6-O-TiPBS se llevó a cabo eficientemente en C6 con mínimo ataque del átomo de azufre con impedimento estérico. Ambos tipos de tales derivados arilsulfonatos, y especialmente el 6-O-Ts, sufrieron el ataque nucleófilo en el azufre con temperaturas más bajas (-20 a 0 °C) para dar derivados de 6-oxopurina, produciendo un rendimiento más bajo. Sin embargo, el tratamiento de los compuestos de 6-O-TiPBS con NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ en tubo de presión a 80 °C favoreció fuertemente el ataque nucleófilo en C6 para dar buenos rendimientos de CldAdo (**4**).
- 10 Alternativamente, el grupo 6-oxo puede ser reemplazado por un grupo saliente 6-cloro por clorodesoxigenación en C6. El cloro es el grupo saliente utilizado con mayor frecuencia en el C6 de los nucleósidos de purina. Los métodos para producir la CldAdo a partir de dGuo empiezan con las formas protegidas de dGuo descritas antes e implican el tratamiento de tales derivados con combinaciones de compuestos químicos que convierten la función 6-oxo en un grupo 6-cloro que puede ser reemplazado en el derivado de 2-amino-6-cloropurina resultante. La desoxicloración en
- 15 C6 del compuesto **1** produce excelentes rendimientos de los derivados **5** de 2-amino-6-cloropurina. En las realizaciones preferidas, los derivados de dGuo protegidos se tratan con cloruro de fosforilo, una fuente de cloruro soluble, una base orgánica, y acetonitrilo u otro disolvente compatible, para convertir la función 6-oxo en un grupo 6-cloro.
- 20 Estudios originales sobre la desoxicloración de la guanosina³³ (Guo) y derivados de dGuo³⁴ con POCl₃ dieron rendimientos de moderados (Guo) a pobres (dGuo) de productos de 2-amino-6-cloropurina, y han sido descritos procedimientos mejorados.^{26a,35,36} Los derivados **1** con 2'-desoxi lábiles a los ácidos se desoxicloraron con POCl₃/N,N-dimetilanilina/BTEA-CI/MeCN/Δ,^{26,36} y los derivados **5a** con 6-cloro (90 %) y **5b** (85 %) se obtuvieron con altos rendimientos en condiciones cuidadosamente controladas.
- 25 Después de la etapa de conversión del grupo 6-oxo en un grupo saliente 6-(oxi sustituido), se reemplaza el grupo 2-amino con un grupo 2-cloro mediante una reacción de diazotización/halo-desdiazoniación. Se han descrito mejores métodos para el reemplazo de un grupo amino sobre los derivados nucleósidos de purina con cloro, bromo, o yodo en condiciones no acuosas por métodos de diazotización/halo-desdiazoniación.²⁷ Estos métodos suaves de diazotización/halo-desdiazoniación son aplicables en C6 de los derivados dAdo así como en C2 de los nucleósidos de 2-amino-6-cloropurina. De acuerdo con la presente invención, la CldAdo se produce a partir de dGuo por
- 30 tratamiento de las formas protegidas de dGuo que contienen el grupo 6-O-(alquil, cicloalquil, o aril)sulfonilo respectivo con reactivos que efectúan la diazotización/cloro-desdiazoniación en C2 para dar un grupo 2-cloro. La CldAdo se produce también tratando los derivados protegidos de 2-amino-6-cloropurina con reactivos que efectúan la diazotización/cloro-desdiazoniación en C2 para dar los derivados respectivos de 2,6-dicloropurina.
- 35 Los reactivos que efectúan la diazotización/cloro-desdiazoniación en C2 para dar un grupo 2-cloro incluyen una fuente de haluro (tal como cloruros de metales, sales de cloruros de metales, cloruros de acilo, cloruros de sulfonilo, y cloruros de sililo, sales de cloruro de amonio sustituido con alquilo y arilo, incluyendo pero sin limitarse a ellas las sales de cloruro de tetraalquil- y aril-amonio) y una fuente de nitritos (tales como nitritos de metales, sales de nitritos de metales, nitritos orgánicos, tales como nitrito de *terc*-butilo, nitrito de pentilo, y nitrito de isoamilo, y nitritos complejos de amonio cuaternario, tal como nitrito de benciltrietilamonio).
- 40 En las realizaciones preferidas de la presente invención, se sintetiza la CldAdo empleando la diazotización/cloro-desdiazoniación, mediada por cloruro de acetilo y nitrito de benciltrietilamonio (BTEA-NO₂), de 6-O-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo) (TiPBS) o derivados de 6-cloro que se obtienen fácilmente a partir de dGuo. La diazotización/cloro-desdiazoniación (cloruro de acetilo/nitrito de benciltrietilamonio) de los compuestos **2**, **2'b**, o **5** dieron respectivamente los derivados de 2-cloropurina **3**, **3'b**, o **6**. Este nuevo procedimiento para la
- 45 diazotización/cloro-desdiazoniación no acuosa²⁷ (AcCl/BTEA-NO₂/CH₂Cl₂/-5 a 0 °C) fue eficaz para el reemplazo del grupo 2-amino de los compuestos **2**, **2'b**, y **5** con cloro para dar los compuestos **3a** (89 %), **3b** (90 %), **3'b** (87 %), **6a** (95 %), y **6b** (91 %).
- 50 La diazotización/cloro-desdiazoniación eficiente de 9-(2,3,5-tri-O-acetil-(3-D-ribofuranosil)-2-amino-6-cloropurina^{26,33} (**7**) (Figura 2) se llevó a cabo con TMS-Cl (9 equivalentes) y nitrito de benciltrietilamonio (BETA-NO₂) (3 equivalentes) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. El procedimiento fue rápido (<30 min), y se obtuvo la 9-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-2,6-dicloropurina^{27,37} (**8**) deseada (83 %, sin cromatografía) como un sólido cristalino blanco. Se obtuvieron rendimientos comparables a 0 °C. Los TMS-Cl (3,5 equivalentes) y BTEA-NO₂ (1,5 equivalentes) con NaNO₂ pulverizado (5 equivalentes) dieron el compuesto **8** (86 %) antes de 1 hora. Por contraste, un método alternativo para la diazotización/cloro-desdiazoniación no acuosa del compuesto **7** empleó Cl₂/TBN/CuCl en una
- 55 reacción fuertemente exotérmica, y fue precisa la separación del material coloidal por filtración antes de la cristalización del compuesto **7**.³⁵
- 60 El compuesto **7** fue sometido a una diazotización/bromo-desdiazoniación eficiente con TMS-Br y nitrito de *terc*-butilo (TBN). Las interacciones redox de competición entre el anión nitrito y TMS-Br descartaron el uso de NaNO₂. Se obtuvo el nucleósido de 2-bromo-6-cloropurina **3**^{27,37} (85 %, sin cromatografía) como un sólido cristalino con TMS-Br (9 equivalentes)/TBN (20 equivalentes)/CH₂Br₂/temperatura ambiente antes de 1 h.

Se supone que se generan NOCl/CH₂Cl₂ o NOBr/CH₂Br₂ a partir de (Me₃SiX o AcCl) y (TBN o BTEA-NO₂). Estos procedimientos proporcionan una diazotización/halo-desdiazoniación eficiente de los nucleósidos protegidos de (2 o 6)-aminopurina así como los 2'-desoxinucleósidos sensibles a los ácidos. Las reacciones son rentables y tienen lugar a temperatura ambiente o inferior con reactivos convenientes y equipo de laboratorio y condiciones convencionales.

Después de reemplazar el grupo 2-amino con un grupo 2-cloro, las formas protegidas de dGuo que contienen un grupo 6-O-(alquil, cicloalquil, o aril)sulfonilo o fosforilo respectivo y un grupo 2-cloro, se hacen reaccionar con compuestos químicos que producen el reemplazo del grupo 6-O-(alquil, cicloalquil, o aril)sulfonilo o fosforilo para dar un grupo 6-amino (o un sustituyente que se puede convertir en un grupo 6-amino, produciendo una conversión global del sustituyente en un grupo 6-amino) de un derivado de 6-amino-2-cloropurina resultante. En las realizaciones preferidas, el grupo saliente en 6 es reemplazado con un grupo 6-amino haciendo reaccionar un producto de la etapa (b) con una fuente de nitrógeno capaz de ser convertida en un grupo amino en un disolvente compatible con la fuente de nitrógeno para reemplazar el grupo saliente en 6 con un grupo 6-amino mediante amonólisis selectiva del grupo saliente en 6. La fuente de nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, azidas, hidrazinas, aminas bencílicas, o sales de amonio compatibles. El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea compatible con la fuente de nitrógeno, tal como metanol, etanol, alcoholes superiores, o disolventes apróticos tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, o DMF.

En otras realizaciones preferidas, el grupo saliente respectivo 6-O-(alquil, cicloalquil, o aril)sulfonilo se hace reaccionar con amoníaco en un disolvente aprótico compatible para dar un derivado de 6-amino-2-cloropurina, seguido por desprotección (si fuera necesario) para dar la CIdAdo. En una realización más preferida, se trata una 9-(3,5-di-O-acil-β-D-*eritro*-pentofuranosil-6-O-(alquil, cicloalquil, o aril)sulfonil-2-cloropurina con amoníaco en metanol u otro disolvente compatible para dar la CIdAdo.

Además, los derivados protegidos de la 2,6-dicloropurina se tratan con reactivos que pueden causar el reemplazo selectivo del grupo 6-cloro para dar un grupo 6-amino (o un sustituyente que se puede convertir en un grupo 6-amino, seguido por la conversión del sustituyente en un grupo 6-amino) de un derivado de 6-amino-2-cloropurina resultante. En una realización más preferida, la 9-(3,5-di-O-acil-β-D-*eritro*-pentofuranosil)-2,6-dicloropurina se trata con amoníaco en metanol u otro disolvente compatible para dar la CIdAdo.

La amonólisis selectiva en C6 (sulfonato de arilo con el compuesto **3** o cloruro con el compuesto **6**) y la desprotección siguiente del resto azúcar dio la CIdAdo (**4**) (64-75 % global a partir de **1**). Específicamente, los desplazamientos del sulfonato de arilo (a partir de **3**) o cloruro (a partir de **6**) en C6 con la siguiente escisión de los ésteres de azúcar se efectuaron a 80 °C con NH₃/MeOH/CH₂Cl₂. Se obtuvo la cladribina (**4**) con altos rendimientos a partir de **3a** (81 %), **3b** (83 %), **6a** (87 %), y **6b** (94 %), pero solamente con un rendimiento moderado a partir del derivado de 6-O-tosilo **3'b** (43 %).

Los grupos protectores R se separan por desacilación utilizando un reactivo básico bien conocido en la técnica en un disolvente compatible con el reactivo básico, para separar los grupos protectores R y producir la 2-cloro-2'-desoxiadenosina. El reactivo básico se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, alcóxidos de metales, hidróxidos de metales, y carbonatos de metales. El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea compatible con el reactivo básico, tal como metanol, etanol, 1,2-dimetoxietano/H₂O, o tetrahidrofurano/H₂O.

Se debe observar que la separación de los grupos protectores R puede tener lugar concomitantemente o subsiguientemente con el reemplazo del grupo saliente 6-(oxi sustituido) con un grupo 6-amino mediante amonólisis. Ambas etapas de reemplazo del grupo saliente 6-(oxi sustituido) con un grupo 6-amino y la separación de los grupos protectores R se alcanzan mediante el uso de una fuente de nitrógeno en un disolvente compatible con la fuente de nitrógeno. Cuando la fuente de nitrógeno es amoníaco en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol, ambas etapas se realizan simultáneamente. Sin embargo, cuando la fuente de nitrógeno es amoníaco anhidro en un disolvente seco, tal como 1,2-dimetoxietano, o tetrahidrofurano, solamente tiene lugar la etapa de reemplazo del grupo saliente 6-(oxi sustituido) con un grupo 6-amino. En este caso, es necesario y a veces deseable eliminar los grupos protectores R en una etapa separada.

En las realizaciones más preferidas de la presente invención, la síntesis del fármaco clínico cladribina (2-cloro-2'-desoxiadenosina, CIdAdo, **4**) se llevó a cabo en tres etapas a partir de 3',5'-di-O-acetil-2'-desoxiguanosina (**1a**) fácilmente disponible o de su análogo de dibenzoilo **1b**. El reemplazo del grupo 2-amino se realizó con altos rendimientos mediante diazotización/cloro-desdiazoniación con AcCl/BTEA-NO₂. La amonólisis selectiva de **3a** y **3b** (6-OTiPBS) o **6** (6-Cl), seguida por desacilación, dio el compuesto **4** (64-75 % global). La amonólisis de **3'b** (6-OTs) fue problemática y dio el compuesto **4** con pobre rendimiento global (33 %). Las rutas que emplearon la desoxicloración de **1** fueron ~ 10 % más eficientes globalmente que las que incluyen los intermedios 6-O-TiPBS.

55 Ejemplos

Los puntos de fusión para el compuesto **4** se determinaron con un aparato de placa caliente. Los espectros UV se registraron con soluciones en MeOH. Los espectros ¹H NMR se registraron a 300 MHz con soluciones en CDCl₃ a menos que se indique otra cosa. Las formas "aparentes" de los picos están entre comillas cuando la división de

primer orden debiera ser más compleja o cuando los picos estén deficientemente resueltos. Los espectros de masas (MS) se determinaron con FAB (glicerol) a menos que se indique otra cosa. Los reactivos químicos y los disolventes eran de calidad reactivo. Los CH₂Cl₂ y MeCN se secaron a reflujo y por destilación a partir de CaH₂. El CHCl₃ se secó sobre P₂O₅ y se destiló. Los AcCl, POCl₃, y N,N-dimetilanilina se destilaron inmediatamente antes de su uso. Se preparó el nitrito de benciltrietilamonio (BTEA-NO₂) a partir de BTEA-Cl por intercambio iónico [Dowex 1 X 2 (NO₂⁻)]. Se realizó cromatografía en columna (gel de sílice, 230-400 mallas) con CH₂Cl₂/MeOH. Los compuestos **1a** y **1b** se prepararon como se ha descrito.³¹

El método 1 (nucleósido/TiPBS-Cl/DMAP/Et₃N/CHCl₃) se describe para **1a** → **2a**, el método 2 (nucleósido/AcCl/BTEA-NO₂/CH₂Cl₂) para **2a** → **3a**, el método 3 (nucleósido/N,N-dimetilanilina/POCl₃/BTEA-Cl/MeCN) para **1a** → **5a**, y el método 4 (nucleósido/NH₃/MeOH/A) para **3a** → **4**. Reacciones análogas con proporciones molares equivalentes de otros nucleósidos dieron los productos y cantidades indicadas.

Ejemplo 1

Preparación de 9-(3, 5-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2-amino-6-O-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonil)purina (2a)

Método 1. Se añadió Et₃N (1,25 mL, 910 mg, 9,0 mmol) a una solución en agitación de **1a** (1,67 g, 4,8 mmol), TiPBS-Cl (2,73 g, 9,0 mmol), y DMAP (72 mg, 0,6 mmol) en CHCl₃ seco (70 mL) bajo N₂. Se continuó agitando durante 24 h, y se evaporaron los compuestos volátiles. Se cromatografió el residuo anaranjado (CH₂Cl₂/MeOH) para dar **2a**³² (2,67 g, 91 %) como una espuma ligeramente amarilla con máximos en UV a 238, 291 nm, y mínimo a 264 nm; ¹H NMR (500 MHz) δ 1,26-1,32 (m, 18H), 2,08 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,54 (ddd, J=4,7, 9,0, 14,0 Hz, 1H), 2,91-2,99 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 3H), 4,43-4,47 (m, 2H), 4,97 (br s, 2H), 5,41-5,42 ("d", 1H), 6,26-6,29 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,84 (s, 1H); LRMS m/z 618 (MH⁺ [C₂₉H₄₀N₅O₈S] = 618); HRMS m/z 640,2413 (MNa⁺ [C₂₉H₃₉N₅O₈SNa] = 640,2417).

Ejemplo 2

Preparación de 2-amino-9-(3, 5-di-O-benzoil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-6-O-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonil)purina (2b)

El tratamiento de **1b** (950 mg, 2,0 mmol) por el método 1 dio **2b** (1,27 g, 86 %) como una espuma sólida blanca con un máximo en UV a 289 nm, y un mínimo a 264 nm; ¹H NMR δ 1,29-1,32 (m, 18H), 2,76 (ddd, J=2,1, 6,0, 14,3 Hz, 1H), 2,96 ("quintuplete", J=6,8 Hz, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 4,34 ("quintuplete", J=6,8 Hz, 2H), 4,65-4,74 (m, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 5,00 (br s, 2H), 5,84-5,86 ("d", 1H), 6,38-6,43 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,44-7,55 (m, 4H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,1 Hz, 2H), 8,11 (d, J=7,1 Hz, 2H); LRMS m/z 742 (MH⁺ [C₃₉H₄₄N₅O₈S] = 742), 764 (MNa⁺ [C₃₉H₄₃N₅O₈SNa] = 764); HRMS m/z 764,2730 (MNa⁺ [C₃₉H₄₃N₅O₈SNa] = 764,2730).

Ejemplo 3

Preparación de 2-amino-9-(3, 5-di-O-benzoil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-6-O-(4-metilbencenosulfonil)purina (2'b)

Se añadió Et₃N (700 μL, 506 mg, 5,0 mmol) a una solución en agitación de **1b** (1,43 g, 3,0 mmol), TsCl (858 mg, 4,5 mmol), y DMAP (36 mg, 0,3 mmol) en CHCl₃ seco (45 mL) bajo N₂. Se continuó agitando durante 15 h, y se evaporaron los compuestos volátiles. Se cromatografió el residuo ligeramente amarillo (CH₂Cl₂/MeOH) para dar **2'b** (1,68 g, 89 %) como una espuma sólida blanca con un máximo en UV a 300 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,43 (s, 3H), 2,73 (ddd, J=2,1, 8,4, 14,4 Hz, 1H), 3,17-3,27 ("quintuplete", J=7,2 Hz, 1H), 4,52-4,65 (m, 3H), 5,76-5,78 ("d", 1H), 6,37-6,41 (m, 1H), 6,95 (br s, 2H), 7,47-7,73 (m, 8H), 7,95 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,03-8,11 (m, 4H), 8,30 (s, 1H); LRMS m/z 630 (MH⁺ [C₃₁H₂₈N₅O₈S] = 630), m/z 652 (MNa⁺ [C₃₁H₂₇N₅O₈SNa] = 652); HRMS m/z 652,1467 (MNa⁺ [C₃₁H₂₇N₅O₈SNa] = 652,1478).

Ejemplo 4

Preparación de 9-(3, 5-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2-cloro-6-O-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonil)purina (3a)

Método 2. Se enfrió una solución de AcCl (200 μL, 220 mg, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) bajo N₂ en un baño de NaCl/hielo/H₂O (-5 a 0 °C) durante 15 min. Se disolvió BTEA-NO₂ (520 mg, 2,2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 mL) y esta solución se añadió inmediatamente gota a gota a la solución, fría, en agitación, de AcCl/CH₂Cl₂. Se añadió entonces una solución de **2a** (288 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) gota a gota a la solución fría, y se continuó agitando durante 5 min (la TLC, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, demostró la conversión completa de **2a** en un único producto). Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una velocidad rápida a una mezcla fría (baño de hielo/H₂O), agitada vigorosamente de NaHCO₃ saturado/H₂O (100 mL)//CH₂Cl₂ (100 mL). Se separaron las capas, y la fase orgánica se lavó con H₂O fría (0 °C) (2 x 100 mL) y se secó (MgSO₄) durante 1 h. Se evaporaron los compuestos volátiles y se cromatografió el residuo (CH₂Cl₂/MeOH) para dar **3a** (267 mg, 89 %) como una espuma sólida blanca con máximos en el UV a 240, 266 nm, y mínimo a 255 nm; ¹H NMR (500 MHz) δ 1,24-1,31 (m, 18H), 2,08 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,67 (ddd, J=2,5, 7,0, 15,5 Hz, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,90-2,96 ("quintuplete", J=7,0 Hz, 1H), 4,28-4,33

("quintuplete", J=7,0 Hz, 2H), 4,35-4,39 (m, 3H), 5,38-5,39 ("d", 1H), 6,42-6,45 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 8,23 (s, 1H); LRMS m/z 637 (MH⁺ [C₂₉H₃₈CIN₄O₈S] = 637); HRMS m/z 659,1902 (MNa⁺ [C₂₉H₃₇CIN₄O₈SNa] = 659,1918).

Ejemplo 5

5 Preparación de 9-(3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2-cloro-6-O-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonil)purina (3b)

El tratamiento de **2b** (1,20 g, 1,6 mmol) por el método 2 dio **3b** (1,10 g, 90 %) como una espuma sólida amarilla con máximos en el UV a 230, 266 nm, y mínimo a 255 nm; ¹H NMR δ 1,22-1,34 (m, 18H), 2,92-3,00 (m, 3H), 4,30-4,34 (m, 2H), 4,68-4,77 (m, 3H), 5,80-5,82 ("d", 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 7,42-7,64 (m, 8H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H); HRMS m/z 783,2224 (MNa⁺ [C₃₉H₄₁CIN₄O₈SNa] = 783,2231).

10 Ejemplo 6

15 Preparación de 9-(3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2-cloro-6-O-(4-metilbencenosulfonil)purina (3'b)

El tratamiento de **2'b** (1,45 g, 2,3 mmol) por el método 2 dio **3'b** (1,30 g, 87 %) como una espuma sólida ligeramente amarilla con un máximo en el UV a 267 nm, y mínimo a 255 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,45 (s, 3H), 2,86 (ddd, J=3,4, 6,2, 14,0 Hz, 1H), 3,21-3,30 ("quintuplete", J=7,0 Hz, 1H), 4,55-4,67 (m, 3H), 5,82-5,84 (m, 1H), 6,56-6,61 (m, 1H), 7,42-7,72 (m, 8H), 7,88 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,04-8,07 (m, 4H), 8,88 (s, 1H); HRMS m/z 671,0983 (MNa⁺ [C₃₁H₂₅CIN₄O₈SNa] = 671,0979).

Ejemplo 7

Preparación de 9-(3,5-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2-amino-6-cloropurina (5a)

20 Método 3. Se agitó una mezcla de **1a** (540 mg, 1,54 mmol), BTEA-Cl (710 mg, 3,1 mmol), N,N-dimetilanilina (215 μL, 206 mg, 1,7 mmol), y POCl₃ (720 μL, 1,2 g, 7,7 mmol) en MeCN (6 mL) en un baño de aceite precalentado (85 °C) durante 10 min. Inmediatamente se evaporaron rápidamente los compuestos volátiles (a vacío), y se disolvió la espuma amarilla (CHCl₃, 15 mL) y se agitó enérgicamente con hielo triturado durante 15 min. Se separaron las capas, y se extrajo la fase acuosa (CHCl₃, 3 x 5 mL). Se añadió con frecuencia hielo triturado a la fase orgánica reunida, que se lavó [(hielo-H₂O (3 x 5 mL), NaHCO₃ al 5 %/H₂O (hasta pH ~7)] y se secó (MgSO₄). Se evaporaron los compuestos volátiles y se cromatógrafió el residuo (CH₂Cl₂/MeOH) para dar el compuesto **5a**^{36,38} (517 mg, 90 %) como una espuma sólida blanca con máximos en el UV a 248, 310 nm, y mínimo a 268 nm; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,49-2,52 (m, 1H), 3,04-3,06 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 3H), 5,32-5,34 ("d", 1H), 6,23-6,26 (m, 1H); 7,03 (br s, 2H), 8,35 (s, 1H); ¹H NMR δ 2,03 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,51 (ddd, J=2,7, 5,9, 14,2 Hz, 1H), 2,85-2,94 ("quintuplete", J=7,1 Hz, 1H), 4,28-4,42 (m, 3H), 5,35-5,37 (m, 1H), 6,21-6,26 (m, 1H), 7,89 (s, 1H); HRMS (EI) m/z 369,0844 (M⁺ [C₁₄H₁₆CIN₅O₅] = 369,0840).

Ejemplo 8

Preparación de 2-amino-9-(3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-6-cloropurina (5b)

35 El tratamiento de **1b** (2,38 g, 5 mmol) por el método 3 dio **5b** (2,10 g, 85 %) como una espuma sólida ligeramente amarilla con un máximo en el UV a 310 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,69-2,78 ("ddd", 1H), 3,20-3,24 ("quintuplete", J=7,2 Hz, 1H), 4,56-4,67 (m, 3H), 5,77-5,79 ("d", 1H), 6,39-6,44 (m, 1H), 7,02 (br s, 2H), 7,48-7,71 (m, 6H), 7,96 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H); LRMS m/z 494 (MH⁺ [C₂₄H₂₁CIN₅O₅] = 494); HRMS m/z 516,1042 (MNa⁺ [C₂₄H₂₀CIN₅O₅Na] = 516,1051).

Ejemplo 9

40 Preparación de 9-(3,5-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2,6-dicloropurina (6a)

El tratamiento de **5a** (265 mg, 0,7 mmol) por el método 2 dio **6a**³⁹ (266 mg, 95 %) como una espuma sólida blanca con un máximo en el UV a 274 nm, y mínimo a 232 nm; ¹H NMR (500 MHz) δ 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,73 (dddd, J=2,4, 5,9, 14,2 Hz, 1H), 2,83-2,86 (m, 1H), 4,38-4,39 (m, 3H), 5,41-5,42 ("d", 1H), 6,45-6,50 (m, 1H), 8,33 (s, 1H); HRMS m/z 411,0230 (MNa⁺ [C₁₄H₁₄Cl₂N₄O₅Na] = 411,0239).

45 Ejemplo 10

Preparación de 9-(3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)-2,6-dicloropurina (6b)

50 El tratamiento de **5b** (407 mg, 0,8 mmol) por el método 2 dio **6b** (386 mg, 91 %) como una espuma sólida ligeramente amarilla con un máximo en el UV a 274 nm, y mínimo a 257 nm; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (ddd, J=3,5, 8,0, 17,5 Hz, 1H), 3,25-3,31 (m, 1H), 4,57-4,71 (m, 3H), 5,83-5,85 ("d", 1H), 6,59-6,62 (m, 1H), 7,46-7,72 (m, 6H), 7,91 (d, J=7,5 Hz, 2H), 8,09 (d, J=7,5 Hz, 2H), 8,96 (s, 1H); HRMS m/z 535,0562 (MNa⁺ [C₂₄H₁₈Cl₂N₄O₅Na] = 535,0552).

Ejemplo 11**Preparación de 2-cloro-2'-desoxiadenosina (Cladribina, 4)**

- Método 4. Se añadió NH₃/MeOH (12 mL, saturado a 0 °C) a una solución de **3a** (159 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) en un tubo de presión. Se selló el tubo y se sumergió inmediatamente en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Se continuó calentando (80 °C) durante 7 h, y se evaporaron los compuestos volátiles. Se disolvió el residuo (H₂O, 2 mL), y se aplicó la solución a una columna de Dowex 1 x 2 (OH⁻, 20 mL), se lavó el matraz (H₂O, 5 mL) y se aplicó a la columna. Se lavó la columna (H₂O) hasta pH neutro del eluato, y después se aplicó MeOH/H₂O (1:1). Se reunieron las fracciones que absorben en el UV, y se evaporaron los compuestos volátiles. Se añadió EtOH (3 x 10 mL) y se evaporó, y se secó el residuo (a vacío) para dar el compuesto **4** (58 mg, 81 %). Se recrystalizó el polvo blanco en MeOH para dar el compuesto **4** (2 cosechas, 84 % de recogida) con punto de fusión >300 °C (los cristales se volvieron pardos lentamente a ~220 °C), o en H₂O (2 cosechas, 72 % de recogida) con punto de fusión >300 °C (Lit. punto de fusión con reblandecimiento a 210-215 °C,¹⁶ después descomposición; >300 °C,^{18,21} 232 °C); los datos de UV, ¹H NMR, y MS estuvieron en concordancia con los valores publicados.^{21,22} Análisis. Calculado para C₁₀H₁₂ClN₅O₃: C, 42,04; H, 4,23; N, 24,51. Encontrado: C, 41,85; H, 4,40; N, 24,46.
- El tratamiento de **3b** (83 %), **3'b** (43 %), **6a** (87 %), o **6b** (94 %) por el método 4 dio el compuesto **4** como polvo blanco, homogéneo por TLC, con idénticos datos espectrales.

Ejemplo 12**Preparación de 9-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-2,6-dicloropurina (8)**

- Método A. Se añadió TMS-Cl (1,14 mL, 978 mg, 9,0 mmol) gota a gota a una solución en agitación del compuesto **7** (428 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) bajo N₂. Se añadió BTEA-NO₂ (714 mg, 3,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) gota a gota (1 gota/2 segundos) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 min (TLC). Se diluyó la solución (CH₂Cl₂, 200 mL) y se lavó (NaHCO₃ al 5 %/H₂O, 5 x 100 mL). Se extrajo la fase acuosa reunida (CH₂Cl₂, 2 x 100 mL), y la fase orgánica reunida se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporaron los compuestos volátiles, se añadió Et₂O y se evaporó (3 x 25 mL) a partir del aceite amarillo y se recrystalizó el residuo (EtOH) para dar el compuesto **8** (373 mg, 83 %) como cristales de color amarillo pálido con los datos de punto de fusión, UV, ¹H NMR, y MS como están publicados.²⁷
- Método B. Se añadió TMS-Cl (444, µL, 280 mg, 3,50 mmol) gota a gota a una mezcla en agitación del compuesto **7** (428 mg, 1,0 mmol) y NaNO₂ pulverizado (345 mg, 5,0 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) bajo N₂. Se añadió BTEA-NO₂ (357 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) gota a gota (1 gota/segundo) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h (TLC). Se enfrió la mezcla durante 15 y se añadió gota a gota a una mezcla fría agitada enérgicamente de NaHCO₃ saturado/H₂O (200 mL)/CH₂Cl₂ (200 mL). Se extrajo la capa acuosa (CH₂Cl₂ 100 mL), y se lavó la capa orgánica reunida (H₂O, 100 mL) y se secó (MgSO₄). Se evaporaron los compuestos volátiles, y se recrystalizó el aceite amarillo (BuOH) para dar el compuesto **8** (384 mg, 85 %) como cristales de color amarillo pálido.
- Método C. Se añadió una solución de AcCl/CH₂Cl₂ 1 M, 2,5 mL, 2,5 mmol) a CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo N₂, y se enfrió la solución durante 15 min. Se añadió entonces BTEA-NO₂ (535,5 mg, 2,25 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) gota a gota (1 gota/segundo) a la solución fría en agitación de AcCl/CH₂Cl₂. Se añadió entonces una solución fría del compuesto **7** (214 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) gota a gota a la solución fría en agitación de AcCl/BETA-NO₂Cl₂ (TLC, hexano/EtOAc, 3:7). Por tratamiento y recrystalización inmediata (como en el método B) se obtuvo el compuesto **8** (187 mg, 84 %) como cristales de color amarillo pálido.

40

Referencias

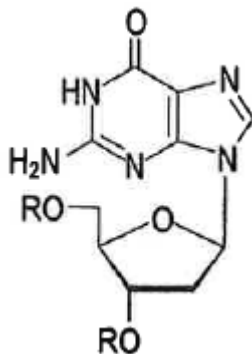
- ¹ (a) Carson, D. A.; Wasson, D.B.; Kaye, J.; Ullman, B.; Martin, D. W., Jr.; Robins, R. K.; Montgomery, J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980, 77, 6865-6869. (b) Carson, D. A.; Wasson, D. B.; Taetle, R.; Yu, A. *Blood* 1983, 62, 737-743.
- 5 ² Piro, L. D.; Carrera, C. J.; Carson, D. A.; Beutler, E. N. *Engl. J. Med.* 1990, 322, 1117-1121.
- ³ Jehn, U.; Bartl, R.; Dietzfelbinger, H.; VehlingKaiser, U.; Wolf-Hornung, B.; Hill, W.; Heinemann, V. *Ann. Hematol.* 1999, 78, 139-144.
- ⁴ Piro, L. D.; Carrera, C. J.; Beutler, E., Carson, D. A. *Blood* 1988, 72, 1069-1073.
- ⁵ Mitterbauer, M.; Hilgenfeld, E.; Wilting, A.; Jager, U.; Knauf, W. U. *Leucemia* 1997, 11, Suppl. 2, S35-S37.
- 10 ⁶ Kong, L. R.; Huang, C.-E; Hakimian, D.; Variakojis, D.; Klein, L.; Kuzel, T. M.; Gordon, L. I.; Zanzig, C; Wollins, E.; Tallman, M. S. *Cancer* 1998, 82, 957-964.
- ⁷ Hellmann, A.; Lewandowski, K.; Zaucha, J. M.; Bieniaszewska, M.; Halaburda, K.; Robak, T. *Eur. J. Haematol.* 1999, 63, 35-41.
- 15 ⁸ Beutler, E.; Sipe, J.; Romine, J.; McMillan, R.; Zyroff, J.; Koziol, J. *Semin. Hematol.* 1996, 33, Suppl. 1, 45-52.
- ⁹ Davis, J. C, Jr.; Austin, H., III; Boumpas, D.; Fleisher, T. A.; Yarboro, C; Larson, A.; Balow, J.; Klippel, J. H.; Scott, D. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, 335-343.
- ¹⁰ (a) Wang, L.; Karlsson, A.; Arner, E. S. J.; Eriksson, S. *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 22847-22852. (b) Sjoberg, A. H.; Wang, L.; Eriksson, S. *Mol. Pharmacol.* 1998, 53, 270-273.
- 20 ¹¹ Genini, D.; Adachi, S.; Chao, Q.; Rose, D. W.; Carrera, C. J.; Cottam, H. B.; Carson, D. A.; Leoni, L. M. *Blood*, 2000, 96, 3537-3543.
- ¹² Marzo, I.; Perez-Galan, P.; Giraldo, P.; RubioFelix, D.; Anel, A.; Naval, J. *Biochem. J.* 2001, 359, 537-546.
- ¹³ Venner, H. *Chem. Ber.* 1960, 93, 140-149.
- ¹⁴ Ikehara, M.; Tada, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 606-610.
- 25 ¹⁵ Robins, M. J.; Robins, R. K. *J Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4934-4940.
- ¹⁶ Christensen, L. F; Broom, A. D.; Robins, M. J.; Bloch, A. *J. Med. Chem.* 1972, 15, 735-739.
- ¹⁷ Seela, E; Kehne, A. *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 876-884.
- ¹⁸ Kazimierczuk, Z.; Cottam, H. B.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6379-6382.
- 30 ¹⁹ Robins, R. K.; Revankar, G. R. U.S. Pat. No. 4,760,137, 1988; also see *Chem. Abstr.* 1986, 105, 60911u.
- ²⁰ Hildebrand, C; Wright, G. E. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1808-1813.
- ²¹ Worthington, V. L.; Fraser, W.; Schwalbe, C. H. *Carbohydr. Res.* 1995, 275, 275-284.
- ²² Votruba, I.; Holy, A.; Dvorakova, H.; Gunter, J.; Hockova, D.; Hrebabecky, H.; Cihlar, T.; Masojdkova, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 59, 2303-2330.
- 35 ²³ Barai, V. N.; Zinchenko, A. I.; Eroshevskaya, L. A.; Zhernosek, E. V.; De Clercq, E.; Mikhailopulo, I. A. *Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 1893-1900.
- ²⁴ Robins, M. J.; Zou, R.; Hansske, E; Wnuk, S. F. *Can. J. Chem.* 1997, 75, 762-767.
- ²⁵ Barai, V. N.; Zinchenko, A. I.; Eroshevskaya, L. A.; Kalinichenko, E. N.; Kulak, T. I.; Mikhailopulo, I. A. *Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 1901-1908.
- 40 ²⁶ (a) Robins, M. J.; Uznanski, B. *Can. J. Chem.* 1981, 59, 2601-2607. (b) Robins, M. J.; Uznanski, B. *Can. J. Chem.* 1981, 59, 2608-2611.
- ²⁷ Francom, P., Janeba, Z.; Shibuya, S.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 6788-6796.

- ²⁸ (a) Bridson, P. K.; Markiewicz, W.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1977, 447-448. (b) Bridson, P. K.; Markiewicz, W. T.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1977, 791-792.
- ²⁹ Daskalov, H. P.; Sekine, M.; Hata, T. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3899-3902.
- ³⁰ Gaffney, B. L.; Jones, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2253-2256.
- 5 ³¹ Matsuda, A.; Shinozaki, M.; Suzuki, M.; Watanabe, K.; Miyasaka, T. *Synthesis* 1986, 385-386
- ³² McGuinness, B. E.; Nakanishi, K.; Lipman, R.; Tomasz, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4673-4676.
- ³³ Gerster, J. E.; Jones, J. W.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 945-948.
- ³⁴ Mehta, J. R.; Ludlum, D. B. *Biochim. Biophys. Acta* 1978, 521, 770-778.
- 10 ³⁵ Nandan, E.; Camaioni, E.; Jang, S.-Y.; Kim, Y.-C.; Cristalli, G.; Herdewijn, P.; Secrist, J. A., III; Tiwari, K. N.; Mohanram, A.; Harden, T. K.; Boyer, J. L.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1625-1638.
- ³⁶ Kamaike, K.; Kinoshita, K.; Niwa, K.; Hirose, K.; Suzuki, K.; Ishido, Y. *Nucleósidos, Nucleotides, Nucleic Acids* 2001, 20, 59-75.
- ³⁷ Nair, V.; Richardson, S. G. *Synthesis* 1982, 670-672.
- ³⁸ Montgomery, J. A.; Hewson, K. *J. Med. Chem.* 1969, 12, 498-504.
- 15 ³⁹ Gerster, J. E.; Jones, J. W.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* 1963, 23, 945-948.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir 2-cloro-2'-desoxiadenosina que comprende las etapas de:

(a) convertir el grupo 6-oxo de un compuesto que tiene la fórmula



5 en un grupo saliente en 6 que tiene suficiente reactividad para una reacción de desplazamiento de S_NAr , en la que R es un grupo protector;

(b) reemplazar el grupo 2-amino con un grupo 2-cloro en una reacción de diazotización/cloro-desdiazoniación;

(c) reemplazar el grupo saliente en 6 con un grupo 6-amino; y

10 (d) separar los grupos protectores R, para producir la 2-cloro-2'-desoxiadenosina.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el grupo saliente en 6 se selecciona de un grupo 6-(oxi sustituido) y un grupo 6-cloro.

3. El método de la reivindicación 1, en el que el grupo saliente en 6 se convierte en un grupo 6-(oxi sustituido).

15 4. El método de la reivindicación 3, en el que el grupo 6-(oxi sustituido) se selecciona de (alquil, alquil sustituido, cicloalquil, aril y aril sustituido)-sulfonilo, -fosforilo y -fosfonilo.

5. El método de la reivindicación 2, en el que el grupo 6-oxo se convierte en un grupo 6-cloro.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los grupos protectores se seleccionan de acilo y sililo.

20 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en el que el grupo saliente en 6 se reemplaza con un grupo 6-amino utilizando amoníaco.

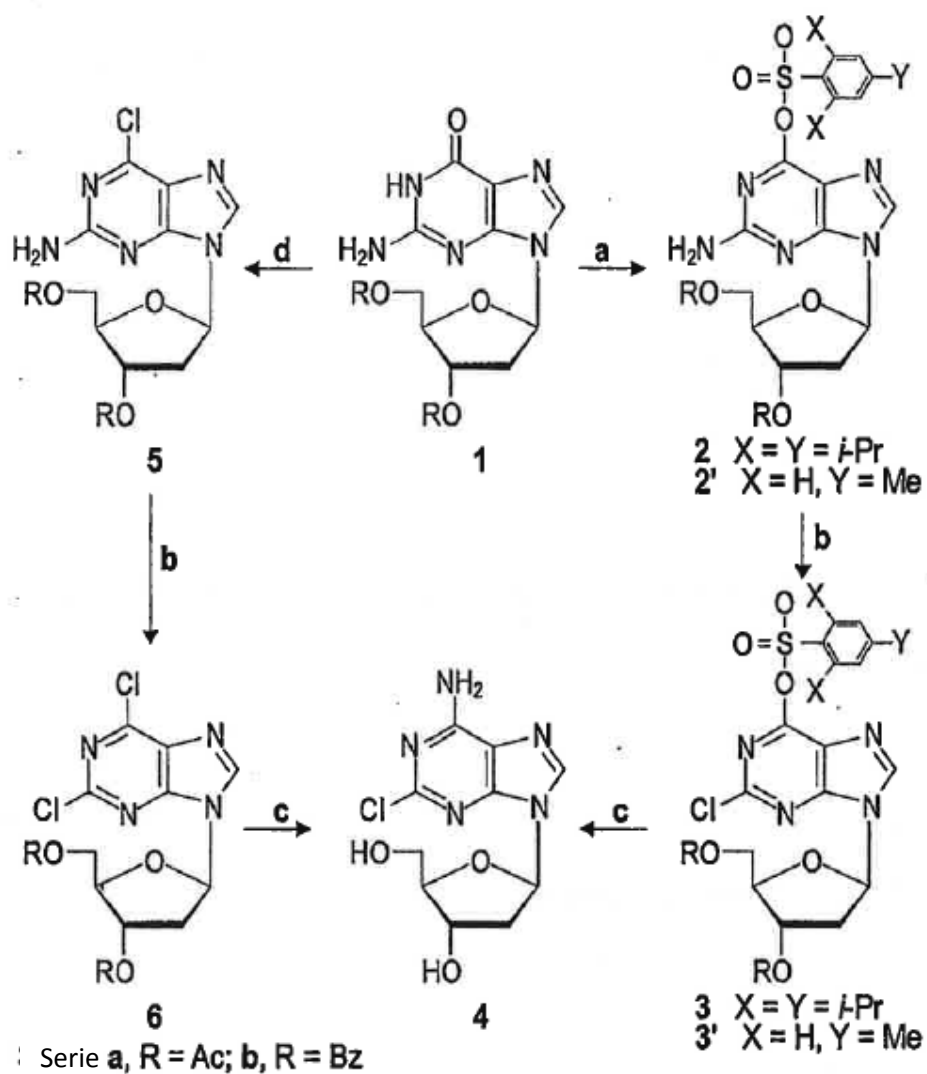


Figura 1

(a) TIPBS-Cl/Et₃N/DMAP/CH₂Cl₂. (b) AcCl/BTEA-NO₂/CH₂Cl₂-5 a 0 °C.

(c) NH₃/MeOH/CH₂Cl₂/Δ. (d) POCl₃/BTEA-Cl/N,N-dimetilanilina/MeCN/Δ.

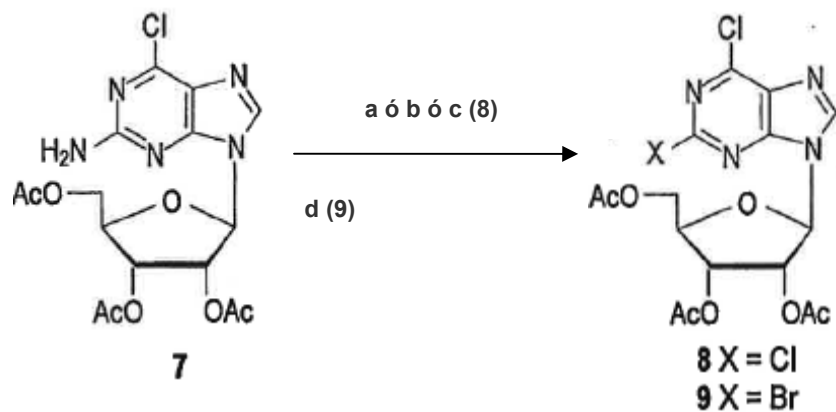


Figura 2

(a) TMS-Cl/BTEA-NO₂/CH₂Cl₂ (83 %); (b) TMS-Cl/BTEA-NO₂/NaNO₂/CH₂Cl₂ (86 %);

(c) AcCl/BTEA-NO₂/CH₂Cl₂/0-5 °C (84 %); (d) TMS-Br/TBN/CH₂Br₂ (85 %)