

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 241**

51 Int. Cl.:

C07H 19/00 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/12 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008 E 08805204 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2197892**

54 Título: **Método de producción de nucleósidos**

30 Prioridad:

10.10.2007 EP 07019825

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

24.10.2014

73 Titular/es:

**CILAG AG (100.0%)
HOCHSTRASSE 201
8205 SCHAFFHAUSEN, CH**

72 Inventor/es:

**JUNGMAN, OLIVER y
KRAUT, NORBERT**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 513 241 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 de producción de nucleósidos

5 La presente invención se refiere a un método de producción de nucleósidos, excluyéndose el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), haciendo reaccionar una base de nucleósido protegida, preferiblemente sililada, con un donador de glucósidos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno o 1-0-acilo, 1-0-alquilo, o un imidato, preferiblemente un imidato de triclorometilo, o un derivado de tialquilo de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente derivados de ribosa y 2-desoxirribosa, en presencia de un catalizador seleccionado.

10

Estado de la técnica

15 Los nucleósidos son compuestos farmacéuticamente activos conocidos y se han descrito en numerosas publicaciones. Por el documento US 3.817.980 se conoce la síntesis de nucleósidos sililando la base de nucleósido correspondiente y haciendo reaccionar la base sililada con un donador de glucosilos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno de un monosacárido u oligosacárido bloqueado en presencia de un catalizador seleccionado. Los catalizadores usados se seleccionan, por ejemplo, de SnCl₄, TiCl₄, ZnCl₂, eterato de BF₂, AlCl₃ o SbCl₅. La principal desventaja es que estos catalizadores son propensos a la hidrólisis dando productos de hidrólisis irritantes como HCl y/o se encuentran formando óxidos insolubles (TiO₂, SnO₂), que son difíciles de eliminar del producto de reacción.

20 Estos catalizadores son difíciles de manipular, especialmente en producción a gran escala.

25

El documento US-A-4082911 se refiere al procedimiento análogo de hacer reaccionar una base de nucleósido sililada con un derivado protegido de un azúcar y propone usar como catalizador un éster trialquilsilílico de un ácido orgánico fuerte, tal como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. El documento US-A-4209613 propone una mejora para el método dado a conocer en el documento US-A-4082911 usando un procedimiento de una sola etapa en el que el éster trialquilsilílico del ácido orgánico fuerte, tal como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, se forma *in situ* a partir del ácido libre mediante la reacción del ácido libre con el agente de sililación, por ejemplo trialquilclorosilano, que está presente en la cantidad molar apropiada. Los agentes de sililación tales como trialquilclorosilano, son muy reactivos y reaccionan rápidamente para formar el éster trialquilsilílico del ácido libre presente en la mezcla de

30 reacción.

30

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que un donador de glucósidos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno o 1-0-acilo, 1-0-alquilo, o un imidato, preferiblemente un imidato de triclorometilo [-NH-(O)C-CCl₃], o un derivado de tialquilo de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente derivados de ribosa y 2-desoxirribosa, puede hacerse reaccionar con una base de nucleósido sililada o alquilada en presencia de un catalizador seleccionado, siendo dicho catalizador una sal de un ácido sulfónico alifático. No es necesario usar un compuesto de éster como catalizador. Esto simplifica mucho la producción de nucleósidos tal como se describe en la presente invención. Este tipo de catalizador es estable en condiciones acuosas, fácil de manipular, no produce productos de hidrólisis irritantes y puede eliminarse fácilmente.

35

40

40

Además, usando el catalizador de la presente invención, la selectividad de la reacción para obtener el anómero deseado, es decir las razones de los anómeros alfa/beta, son excelentes. Además, según la presente invención puede obtenerse un rendimiento de reacción que es superior al 95% y está regularmente dentro del intervalo del 97-99%, calculado con respecto a la cantidad total de anómeros presentes en la mezcla de reacción en bruto final.

45

45

La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de nucleósido libre, con la condición de que se excluye el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), haciendo reaccionar un donador de glucósidos, preferiblemente un 1-halógeno, o 1-0-acilo, o un 1-0-alquilo, o un imidato, preferiblemente un derivado de imidato de triclorometilo, o un derivado de tialquilo, preferiblemente un derivado de tiometilo, de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente un derivado de ribosa y/o uno de 2-desoxirribosa, estando dicho monosacárido u oligosacárido bloqueado mediante grupos protectores que pueden eliminarse, con una base de nucleósido protegida, en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador, mediante lo cual se obtiene un compuesto de nucleósido bloqueado, y eliminando los grupos protectores de dicho compuesto de nucleósido bloqueado con el fin de obtener el compuesto de nucleósido libre, caracterizado porque dicho catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático.

50

55

50

55

La presente invención también se refiere a la producción del compuesto de nucleósido bloqueado, con excepción del compuesto bloqueado de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), tal como se obtiene de la reacción del donador de glucósidos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno, o 1-0-acilo, o 1-0-alquilo, o un imidato, preferiblemente un derivado de imidato de triclorometilo, o un derivado de tialquilo, preferiblemente un derivado de tiometilo, de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente un derivado de ribosa y/o uno de 2-desoxirribosa, con la base de nucleósido protegida, caracterizada porque en dicha reacción el catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático.

60

65

60

65

El catalizador usado preferiblemente en dicha reacción como sal de un ácido sulfónico alifático, es preferiblemente una sal de ácido metilsulfónico (mesilato) o de ácido etilsulfónico, o es una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado, tal como una sal de ácido trifluorometanosulfónico, de ácido pentafluoroetilsulfónico o de ácido heptafluoropropilsulfónico.

5 De estas sales se prefieren las sales de ácido metilsulfónico (mesilato) y las sales de ácido trifluorometanosulfónico.

10 Sales de ácido sulfónico alifático y sales de ácido sulfónico alifático fluorado preferidas son las sales alcalinas y las sales alcalinotérricas, preferiblemente las sales de litio, sodio, potasio o magnesio. Se prefieren las sales de litio, preferiblemente ácido metilsulfónico de litio (mesilato de litio) y trifluorometanosulfonato de litio (LiOTf, triflato de litio). También pueden usarse otras sales, por ejemplo las sales de escandio, tal como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ o de cobre tal como $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ o de magnesio tal como $\text{Mg}(\text{OTf})_2$. Sin embargo, se prefiere la sal de litio y especialmente LiOTf.

15 Disolventes preferidos para llevar a cabo la reacción según la presente invención son disolventes orgánicos tales como benceno, tolueno, xilol o disolventes clorados, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno o acetonitrilo y/o carbonato de propileno y/o disolventes relacionados. Se prefieren el tolueno y disolventes clorados. Se prefiere el uso de trifluorometanosulfonato de litio (LiOTf) en un disolvente clorado, preferiblemente en diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y/o en un disolvente aromático como tolueno o xileno. Cada disolvente o mezcla de disolventes puede producir una selectividad diferente con respecto al isómero beta (isómero β). Para el experto en la técnica no supone ningún problema optimizar el catalizador y/o el disolvente o la mezcla de disolventes con el fin de obtener la selectividad deseada en favor del isómero beta.

25 Se conoce en sí misma la síntesis de donadores de glucósidos tal como se define en el presente documento. El donador de glucósidos es preferiblemente un derivado de 1-halógeno, o 1-O-acilo, o un 1-O-alquilo, o un imidato, preferiblemente un derivado de imidato de triclorometilo, o un derivado de tialquilo de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente de una ribosa y/o 2-desoxirribosa bloqueada, en el que los grupos hidroxilo están bloqueándose mediante grupos protectores, es decir sustituyentes que pueden eliminarse. Tales compuestos y numerosos sustituyentes se conocen y pueden usarse dentro del alcance de la presente invención.

30 Dichos grupos protectores se seleccionan preferiblemente de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, dichos grupos protectores se seleccionan de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, como fenilcarbonilo, tosilcarbonilo, xililcarbonilo o bencilcarbonilo; y es preferiblemente acetilo o p-cloro-fenilcarbonilo.

35 Los sustituyentes 1-O-acilo, 1-O-alquilo, 1-halógeno, 1-imidato o 1-tialquilo unidos al monosacárido u oligosacárido bloqueado son preferiblemente sustituyentes de fórmulas -O-acilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o halógeno o imidato de triclorometilo o tiometilo; preferiblemente son -O-acilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cloro, bromo, flúor; preferiblemente -O-C(O)- CH_3 o cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro o flúor, preferiblemente cloro.

40 El monosacárido u oligosacárido bloqueado se derivan preferiblemente de ribosa, desoxirribosa, arabinosa y glucosa, preferiblemente de ribosa y 2-desoxirribosa. Preferiblemente todos los grupos hidroxilo libres están bloqueados con grupos protectores conocidos, preferiblemente con los grupos bloqueadores mencionados anteriormente en el presente documento, seleccionados de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido. El experto en la técnica conoce estos grupos bloqueadores.

45 La base de nucleósido protegida se protege mediante un grupo protector que puede eliminarse conocido en sí mismo, y se protege preferiblemente mediante un grupo trimetilsililo (TMS). Se conoce la preparación de compuestos de base de nucleósido protegida. El compuesto se prepara preferiblemente mediante la reacción de la base de nucleósido libre con trimetilclorosilano o con hexametildisilazano. El experto en la técnica conoce esto. Se conocen numerosas bases orgánicas de nucleósido. En general todas estas bases orgánicas de nucleósido pueden hacerse reaccionar con los compuestos químicos correspondientes, por ejemplo trimetilclorosilano o con hexametildisilazano, para producir la base de nucleósido protegida que puede usarse según el procedimiento definido en la presente invención.

50 Bases de nucleósido preferidas son derivados de halógeno, preferiblemente derivados sustituidos con cloro o flúor, preferiblemente sustituidos con flúor. Preferiblemente, las bases de nucleósido son o se derivan del grupo de uracilo, citosina, preferiblemente 5-azacitosina, 6-azauracilo, 2-tio-6-azauracilo, timina y guanina. En la reacción de la base de nucleósido con el donador de glucósidos, el residuo de azúcar está preferiblemente enlazado al átomo de nitrógeno para formar un beta-glucósido.

60 Cuando se hacen reaccionar juntos la base de nucleósido protegida con el derivado mencionado anteriormente de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, la temperatura de reacción en general está dentro del intervalo de 0°C a aproximadamente 90°C, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, mediante lo cual los componentes se hacen reaccionar en cantidades aproximadamente equimolares y preferiblemente con un ligero exceso de la base de nucleósido protegida. El catalizador se usa preferiblemente en una concentración de aproximadamente el 10 al 100% en moles, calculada con respecto a la presencia molar total de los dos

componentes que reaccionan. Para el experto en la técnica no supone ningún problema optimizar las razones molares de los componentes.

- 5 Se usan métodos conocidos para eliminar los sustituyentes del compuesto de nucleósido bloqueado con el fin de obtener el compuesto de nucleósido libre, que contiene grupos hidroxilo libres. Los sustituyentes pueden eliminarse preferiblemente, por ejemplo, mediante tratamiento en una disolución alcohólica de amoniaco o alcoholatos, o con álcali acuoso o alcohólico; pero pueden aplicarse otros métodos conocidos. El siguiente ejemplo ilustra la invención.

10 Ejemplo 1

- 10 (A) Se calentó a reflujo una mezcla de citosina (2,5 g, 22,5 mmol), sulfato de amonio (0,30 g, 2,27 mmol) y hexametildisilazano (20,0 g, 123,9 mmol) durante 17 h. Se obtuvo una disolución transparente. Se desprendió algo de gas (amoniac). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 52°C y se concentró a vacío, mediante lo cual precipitó un sólido incoloro. Se añadieron 25 ml de diclorometano, trifluorometanosulfonato de litio (3,51 g, 22,5 mmol) y 1-cloro-15 3,5-di-O-*p*-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa (9,67 g, 22,5 mmol). Se agitó la mezcla de color ligeramente beis durante 17 horas a temperatura ambiental (20-25°C), productos (rendimiento de reacción de anómeros combinados: el 99,1%; selectividad alfa/beta de 38,5/61,5)

- 20 (B) Luego se eliminó el disolvente a 38°C. Se obtuvo un sólido de color pardo. Se disolvió el sólido en 7,5 g de acetato de etilo. Se añadió gota a gota la disolución a una mezcla de 27,5 g de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (disolución al 2,5% en peso en agua), 21,8 g de acetato de etilo, 4,5 g de ciclohexano y 8,8 g de acetonitrilo a 20°C. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiental durante 1 h y luego durante 1,5 horas a 0°C. Se retiró por filtración el precipitado del nucleósido bloqueado (protegido), se lavó con 10 g de agua, y finalmente con 25 20 g de una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo (1:1).

Rendimiento: 9,90 g; el 87,2% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 41/59; pureza del 98,83%.

Ejemplo 2

- 30 (A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-fluorocitosina (1,0 g, 7,75 mmol), sulfato de amonio (0,12 g, 0,91 mmol) y hexametildisilazano (8,0 g, 49,6 mmol) durante 17 horas. Se obtuvo una disolución transparente. Se desprendió algo de gas (amoniac). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 50°C y se concentró a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Se obtuvo una suspensión turbia. Se añadieron 10 ml de diclorometano, trifluorometanosulfonato de litio (1,21 g, 7,75 mmol) y 1-cloro-3,5-di-O-*p*-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa 35 (3,33 g, 7,75 mmol). Se agitó la mezcla de color beis durante 17 horas a temperatura ambiental (20-25°C) (rendimiento de reacción de anómeros combinados: el 99,0%; selectividad alfa/beta de 30/70).

- (B) Luego se eliminó el disolvente a 38°C. Se obtuvo un sólido pegajoso de color pardo. Se disolvió el sólido en 10 g de acetato de etilo. Se añadió la disolución a 10 g de hidrogenocarbonato acuoso (disolución al 2,5% en peso en agua). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2,5 horas, y luego se retiró por filtración, se lavó con 3,0 g de agua y finalmente con 3,6 g de acetato de etilo.

Rendimiento: 1,80 g; el 44,5%; alfa/beta de 1,2/98,8; pureza: el 98,5% de anómero beta.

45 Ejemplo 3

- (A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-azacitosina (0,25 g, 2,23 mmol), sulfato de amonio (0,03 g, 0,23 mmol) y hexametildisilazano (2,0 g, 12,4 mmol) durante 17 horas. Se obtuvo una disolución transparente. Se desprendió algo de gas (amoniac). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 50°C y se concentró a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Se obtuvo una suspensión turbia. Se añadieron 3,3 g de diclorometano, trifluorometanosulfonato de litio (0,35 g, 2,24 mmol) y bromuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-alfa-D-arabinofuranosilo (1,17 g, 2,23 mmol). Se agitó la mezcla de color beis durante 17 horas a temperatura ambiental (20-25°C) (rendimiento de reacción: el 95,2%; selectividad: 0,1/99,9).

- 55 (B) Luego se eliminó el disolvente a 38°C. Se obtuvo un sólido pegajoso de color pardo. Se disolvió el sólido en 7,0 g de acetato de etilo y se lavó la mezcla de reacción con 7,0 g de hidrogenocarbonato acuoso (disolución al 2,5% en peso en agua). Se filtró la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se disolvió el residuo en 3,0 g de acetato de etilo, se añadieron 4,0 g de ciclohexano y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiental. Se retiró por filtración el producto cristalizado y se lavó con una cantidad pequeña de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y ciclohexano.

Rendimiento: 0,40 g; el 32,2%; pureza: el 99,2%

65 Ejemplo 4

- (A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-azacitosina (0,25 g, 2,23 mmol), sulfato de amonio (0,03 g, 0,23 mmol) y

5 hexametildisilazano (2,0 g, 12,4 mmol) durante 17 horas. Se obtuvo una disolución transparente. Se desprendió algo de gas (amoníaco). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 50°C y se concentró a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Se obtuvo una suspensión turbia. Se añadieron 3,3 g de diclorometano, trifluorometanosulfonato de litio (0,35 g, 2,24 mmol) y bromuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-alfa-D-arabinofuranosilo (1,17 g, 2,23 mmol). Se agitó la mezcla de color beis durante 17 horas a temperatura ambiental (20-25°C) (Rendimiento de reacción: el 94,2%).

10 (B) Se eliminó el disolvente a 38°C. Al residuo aceitoso se le añadieron 4,0 g de acetato de etilo y luego se filtró la disolución turbia. Se enfrió bruscamente el filtrado con 4,0 g de disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (al 2,5% en peso). Después se añadieron 4,0 g de ciclohexano y se enfrió la mezcla hasta 0-5°C durante 4 horas. Se retiró por filtración el sólido (5-azacitosina) y se lavó con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1). Se puso el filtrado en un embudo de decantación y se separó la fase orgánica que contenía producto y se secó sobre sulfato de sodio. Después se eliminó el disolvente a vacío y se añadió dietil éter al residuo aceitoso, mientras que se formaba un sólido. Tras agitar durante 24 horas se retiró por filtración el precipitado y se lavó con dietil éter.

15

Rendimiento: 0,70 g; el 56,3%; pureza: el 91,5%

Ejemplo 5

20 Se repiten los ejemplos 1 a 4 reemplazando cada vez el trifluorometanosulfonato de litio por la misma cantidad (en equivalentes) de uno de los compuestos mesilato de litio, tetrafluoroborato de litio, trifluorometanosulfonato de sodio, trifluorometanosulfonato de potasio y trifluorometanosulfonato de zinc, mediante lo cual se obtienen resultados análogos a los notificados en los ejemplos 1-4.

25 Ejemplo 6

Se repiten los ejemplos 1 a 4 reemplazando cada vez el diclorometano como disolvente por el mismo volumen de uno de los siguientes disolventes: tolueno, xileno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, acetonitrilo y carbonato de propileno, mediante lo cual se obtienen resultados análogos a los notificados en los ejemplos 1-4.

REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un compuesto de nucleósido libre, con la condición de que se excluye el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), haciendo reaccionar un donador de glucósidos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno o 1-O-acilo, 1-O-alquilo, o un imidato, preferiblemente un imidato de triclorometilo, o un derivado de tioalquilo, preferiblemente un derivado de tiometilo de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente derivados de ribosa y 2-desoxirribosa, estando dicho monosacárido u oligosacárido bloqueado mediante grupos protectores que pueden eliminarse, con una base de nucleósido protegida, en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador, mediante lo cual se obtiene un compuesto de nucleósido bloqueado, y eliminando los grupos protectores de dicho compuesto de nucleósido bloqueado con el fin de obtener el compuesto de nucleósido libre, caracterizado porque dicho catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado.
2. Método de producción de un compuesto de nucleósido bloqueado, con la condición de que se excluye el compuesto bloqueado de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), haciendo reaccionar un donador de glucósidos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno o 1-O-acilo, 1-O-alquilo, o un imidato, preferiblemente un imidato de triclorometilo, o un derivado de tioalquilo, preferiblemente un derivado de tioalquilo de un monosacárido u oligosacárido bloqueado, preferiblemente derivados de ribosa y 2-desoxirribosa, estando dicho monosacárido u oligosacárido bloqueado mediante grupos protectores que pueden eliminarse, con una base de nucleósido protegida, en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador, mediante lo cual se obtiene un compuesto de nucleósido bloqueado, caracterizado porque dicho catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el catalizador usado en dicha reacción es una sal de ácido metilsulfónico o de ácido etilsulfónico, o una sal de ácido trifluorometanosulfónico, ácido pentafluoroetilsulfónico o ácido heptafluoropropilsulfónico.
4. Método según la reivindicación 3, caracterizado porque el catalizador es una sal de ácido metilsulfónico y/o una sal de ácido trifluorometanosulfónico.
5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el catalizador es una sal alcalina o una sal alcalinotérrica, preferiblemente una sal de litio, sodio, potasio o magnesio, preferiblemente una sal de litio.
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el catalizador es ácido metilsulfónico de litio y/o trifluorometanosulfonato de litio.
7. Método según la reivindicación 1-4, caracterizado porque el catalizador se escoge de las sales que comprenden sales de escandio, preferiblemente $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, o de cobre, preferiblemente $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, o de magnesio, preferiblemente $\text{Mg}(\text{OTf})_2$.
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se escoge del grupo que comprende disolventes orgánicos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, o disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno o tolueno, xilol o acetonitrilo, carbonato de propileno y disolventes relacionados.
9. Método según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se escoge de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno, y disolventes clorados, preferiblemente de disolventes clorados.
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el catalizador es trifluorometanosulfonato de litio y el disolvente se escoge de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno, y disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo y/o clorobenceno.
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque los grupos protectores de monosacáridos u oligosacáridos bloqueados se seleccionan de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido, preferiblemente de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilcarbonilo, tolicarbonilo, xililcarbonilo o bencilcarbonilo; y preferiblemente es acetilo o p-clorofenilcarbonilo.
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque los sustituyentes 1-O-acilo, 1-O-alquilo y 1-halógeno unidos al monosacárido u oligosacárido bloqueado son preferiblemente sustituyentes de fórmulas -O-acilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o halógeno, preferiblemente cloro.
13. Método según la reivindicación 12, caracterizado porque los sustituyentes 1-O-acilo, 1-O-alquilo y 1-halógeno son -O-acilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cloro, preferiblemente -O-C(O)CH₃ o cloro, preferiblemente cloro.

- 5 14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque los monosacáridos u oligosacáridos bloqueados se derivan de ribosa, 2-desoxirribosa, arabinosa y glucosa, y en el que preferiblemente todos los grupos hidroxilo libres están bloqueados con grupos protectores conocidos, preferiblemente con los grupos bloqueadores seleccionados de alquil (C_1-C_8)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido.
- 10 15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque la base de nucleósido protegida se protege mediante un grupo protector que puede eliminarse conocido en sí mismo, y se protege preferiblemente mediante un grupo trimetilsililo (TMS).
- 15 16. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque la base de nucleósido es del grupo uracilo, citosina, preferiblemente 5-azacitosina, 6-azauracilo, 2-tio-6-azauracilo, timina y guanina, o un derivado de halógeno, preferiblemente derivados de flúor de la misma.
- 15 17. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque en el nucleósido obtenido, el residuo de azúcar está enlazado al átomo de nitrógeno para formar un beta-glucósido.