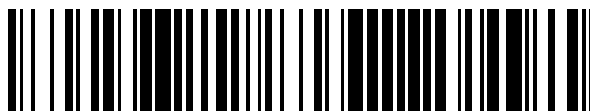


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 377**

51 Int. Cl.:

C07D 317/30 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 411/04 (2006.01)
C07D 307/20 (2006.01)
C07D 307/33 (2006.01)
C07H 15/203 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2005 PCT/US2005/032406**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2006 WO06031725**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2005 E 05808357 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 1809301**

54 Título: **Intermedios de D-ribonolactona con sustitución de 2-fluoro-2-alkilo**

30 Prioridad:

14.09.2004 US 609783 P
15.09.2004 US 610035 P
29.03.2005 US 666230 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2020

73 Titular/es:

GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CHUN, BYOUNG-KWON;
WANG, PEIYUAN;
DU, JINFANG y
RACHAKONDA, SUGUNA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 769 377 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

Intermedios de D-ribonolactona con sustitución de 2-fluoro-2-alquilo

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 **[0001]** La presente descripción proporciona (i) procesos para preparar derivados de 2-desoxi-2-fluoro-2-metilo-D-ribonolactona, (ii) conversión de lactonas intermedias en nucleósidos con potente actividad anti-VHC, y sus análogos, y (iii) métodos para preparar los nucleósidos anti-VHC que contienen los nucleósidos 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo-β-D-ribofuranosilo a partir de un preformado, preferiblemente de origen natural, nucleósido

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** La infección por VHC ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo y tiene efectos trágicos en los pacientes infectados. Actualmente no existe un tratamiento efectivo para esta infección y los únicos medicamentos disponibles para el tratamiento de la hepatitis C crónica son diversas formas de interferón alfa (IFN-α), solo o en combinación con ribavirina. Sin embargo, el valor terapéutico de estos tratamientos se ha visto comprometido en gran medida debido a los efectos adversos, lo que destaca la necesidad de desarrollar opciones adicionales para el tratamiento.

20 **[0003]** El VHC es un virus pequeño envuelto en la familia *Flaviviridae*, con un genoma de ARN monocatenario positivo de ~ 9,6 kb dentro de la nucleocápside. El genoma contiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una poliproteína de poco más de 3.000 aminoácidos, que se escinde para generar las proteínas virales maduras estructurales y no estructurales. ORF está flanqueado por 5' y 3' regiones no traducidas (NTR) de unos pocos cientos de nucleótidos de longitud, que son importantes para la traducción y replicación de ARN. La poliproteína traducida contiene el núcleo estructural (C) y las proteínas de la envoltura (E1, E2, p7) en el N-término, seguido de las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Las proteínas estructurales maduras se generan a través de la escisión por la peptidasa señal del huésped. 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 de NS3 complejo con NS4A. La proteína NS3 también contiene la actividad helicasa dependiente de NTP que desenrolla el ARN dúplex durante la replicación. La proteína NS5B posee actividad de *ARN polimerasa dependiente de ARN* (RDRP), que es esencial para la replicación viral. A diferencia del VHB o el VIH, no hay ADN involucrado en la replicación del VHC.

35 **[0004]** La publicación de patente de Estados Unidos (US 2005/0009737 A1) da a conocer que la 1-(2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-β-D-ribofuranosilo)citosina (**14**) es un agente anti-HCV potente y selectivo. Los procedimientos sintéticos previamente conocidos (Esquemas 1-3) para este compuesto son bastante ineficientes, con rendimientos generales muy bajos y no son susceptibles de modificación a gran escala.

40

45

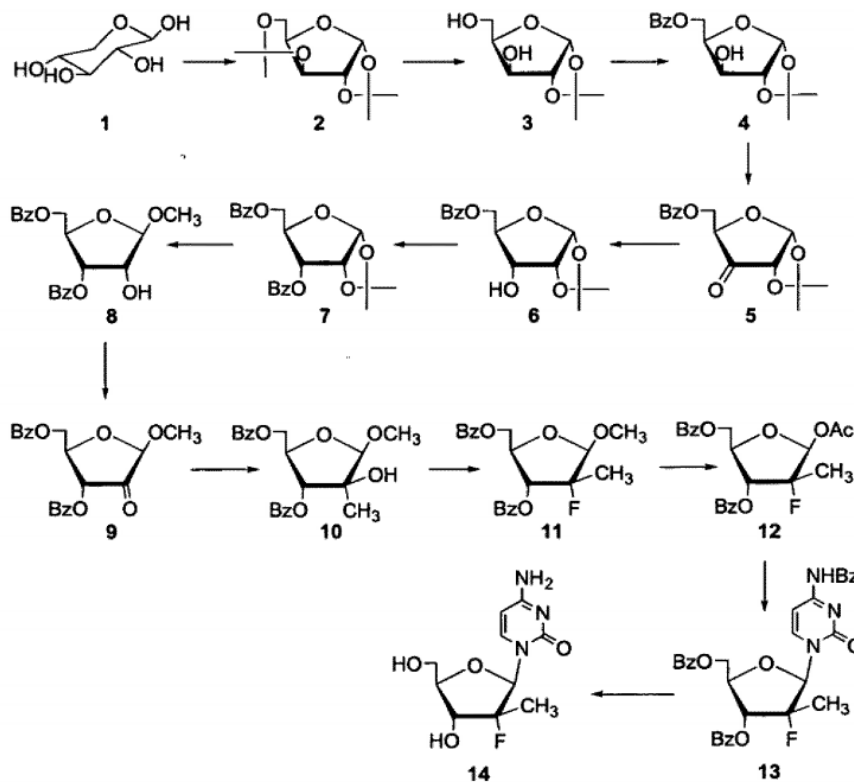
50

55

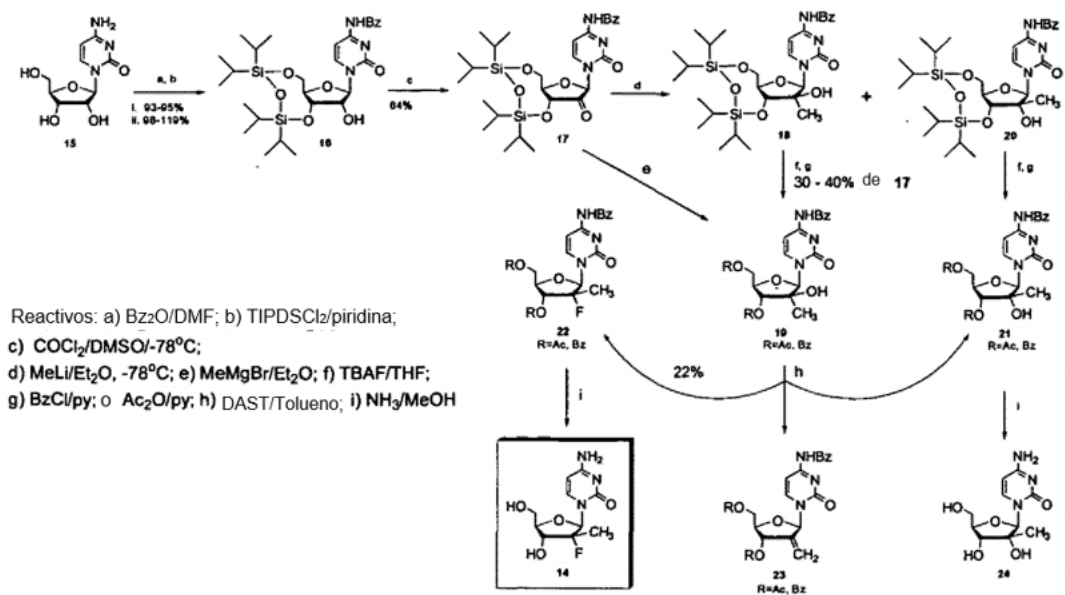
60

65

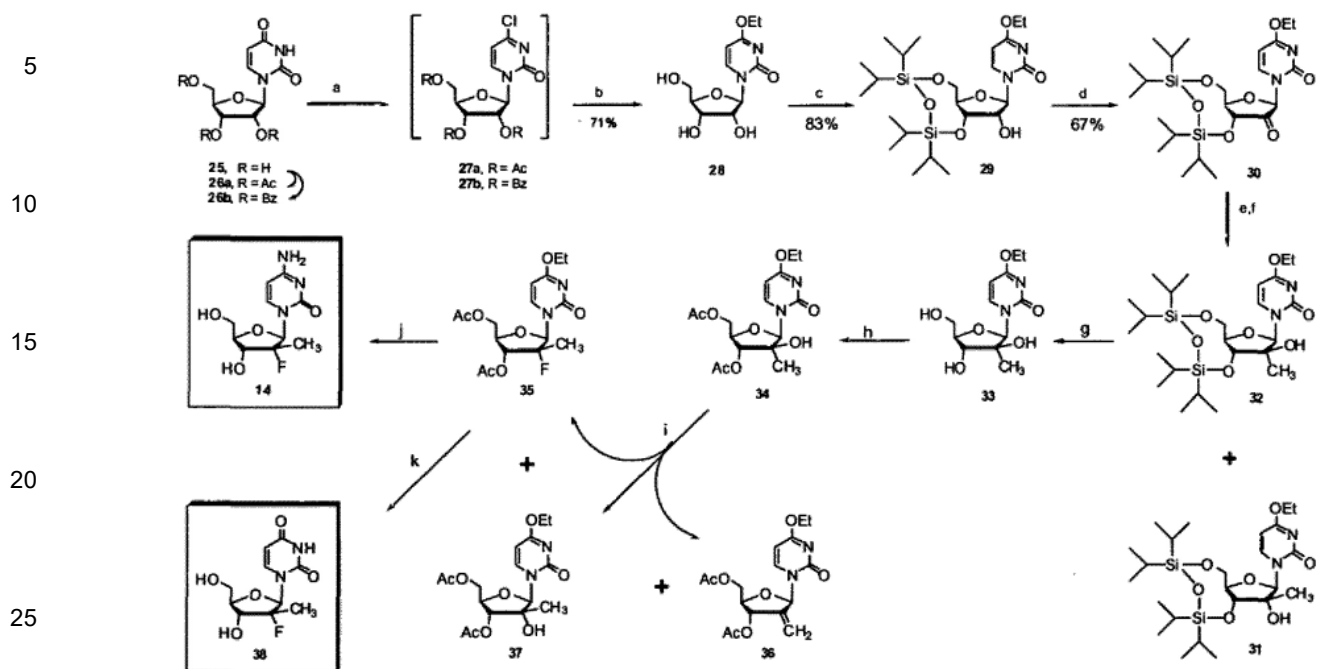
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Reactivos: a) $\text{SOCl}_2/\text{CH}_3\text{Cl}$, reflujo; b) NaOEt/EtOH / reflujo; c) $\text{TIPSDSCl}_2/\text{piridina}$; d) $\text{CrO}_3/\text{Ac}_2\text{O}/\text{piridina}$; ta; e) $\text{MeLi}/\text{Et}_2\text{O}$, -78°C ; f) $\text{MeMgBr}/\text{Et}_2\text{O}$, -50°C ; g) TBAF/THF ; h) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{pi}$; i) $\text{DAST}/\text{Tolueno}$; j) NH_3/MeOH ; k) $1\text{N NaOH}/\text{THF}/60^\circ\text{C}$

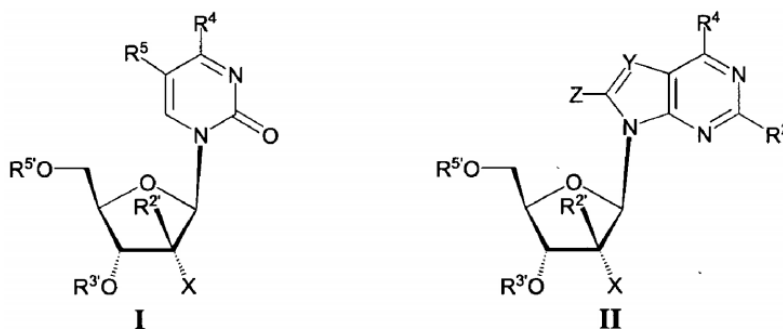
[0005] Métodos previamente conocidos para la preparación de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-nucleósidos de metilo y sus análogos, de D-xilosa, citidina o uridina, emplearon DAST o Deoxofluor® para la reacción clave de fluoración. Sin embargo, DAST y Deoxofluor® son caros, peligrosos para la síntesis industrial y a menudo proporcionan resultados poco confiables. Por lo tanto, estos trifluoruros de alquilaminosulfuro no son adecuados para la producción industrial.

[0006] Como parte de un esfuerzo para encontrar mejores condiciones de fluoración, se ha descubierto que la apertura de un sulfato de cíclico con agentes de fluoración de trifluoruro no alquilaminosulfuro es una manera excelente para sintetizar el nucleósido anti-HCV, (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina. Además, se descubrió que esta nueva ruta sintética se puede adoptar a otros nucleósidos, incluido el nucleósido anti-VHC, D-2-desoxi-2-fluorocitidina (Devos, et al, patente de EE.UU. 6,660.721), nucleósidos anti-VHB, D y L-2',3'-dihidro-2',3'-didesoxi-2'-fluoro-nucleósidos (Schinazi, et al, Patente de Estados Unidos 6.348.587) (I y II, Figura 3) así como otros nucleósidos sustituidos en 2' tales como D- y L-FMAU (Su, et al., J Med. Chem, 1986, 29, 151-154; Chu, et al., Patente de Estados Unidos 6.512.107).

[0007] Lo que se necesita es un proceso nuevo y rentable para la síntesis de nucleósidos que tienen actividad contra el VHC 2-C-alquilo-2-desoxi-2-D-ribopiranosilo-sustituido.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0008] La invención se define por la reivindicación adjunta. La presente descripción se refiere a diversos intermedios y métodos sintéticos para la preparación de compuestos de fórmulas generales [I] y [II],



en donde

X es halógeno (F, Cl, Br),

Y es N o CH,

Z es halógeno, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR' o R'

R² es alquilo de C₁-C₃, vinilo o etinilo;

R³ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes H, alquilo, aralquilo, acilo, acetal cíclico como 2',3'-O-isopropilideno o 2',3'-obencilideno, o 2',3'-carbonato cíclico.

R², R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', N₃, NH₂, NHR', NR'₂, NHC(O)OR', alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH = CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) inferior de C₂-C₆ tal como CH = CHCl, CH = CHBr y CH = CHI, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como C = CH, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) inferior de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi halogenado de C₁-C₆ (F, Cl, Br, I) inferior, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH = CHCO₂H, CH = CHCO₂R'; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido o acilo de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un resto de aminoácido), cicloalquilo, alqueno opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0009] Actualmente no están disponibles medios preventivos contra Flaviviridae, incluyendo virus de hepatitis C (VHC), virus del Dengue (DENV), el virus del Nilo Occidental (VNO) o el virus de la fiebre amarilla (VFA), la infección está disponible. Las únicas terapias aprobadas son para el tratamiento de la infección por VHC con alfa interferón solo o en combinación con el nucleósido ribavirina, pero el valor terapéutico de estos tratamientos se ha visto comprometido en gran medida debido a los efectos adversos. Recientemente se descubrió que un grupo de nucleósidos, incluida la 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina, exhibe una actividad potente y selectiva contra la replicación del VHC en un sistema replicón. Sin embargo, la dificultad de la síntesis química de este y nucleósidos análogos impide posteriores evaluaciones biofísicas, bioquímicas y farmacológicas obligatorias para el desarrollo de fármacos clínicos para el tratamiento de la infección por Flaviviridae.

[0010] La presente descripción proporciona una preparación eficaz de nucleósidos y compuestos intermedios que contienen el resto de 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-D-ribofuranosilo.

Definiciones

[0011] El término "independientemente" se usa aquí para indicar que la variable, que se aplica de forma independiente, varía independientemente de aplicación a aplicación. Por lo tanto, en un compuesto como R^aX₂YR^a, en el que R^a es "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R^a pueden ser carbono, ambos R^a pueden ser nitrógeno o uno R^a puede ser carbono y el otro nitrógeno R^a.

[0012] Como se usa en este documento, los términos "enantioméricamente puro" o "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una composición de nucleósido que comprende al menos aproximadamente 95%, y preferiblemente aproximadamente 97%, 98%, 99% o 100% de un único enantiómero de ese nucleósido.

[0013] Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 85 o 90% en peso, preferiblemente 95% a 98% en peso, y aún más preferiblemente del 99% al 100% en peso, del enantiómero designado de ese nucleósido. En una realización preferida, en los métodos y compuestos de esta invención, los compuestos están sustancialmente libres de enantiómeros.

[0014] El término "alquilo", como se usa aquí, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de típicamente C₁ a C₁₀, e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo y similares. El término incluye grupos alquilo sustituidos y no sustituidos. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del 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 al átomo de carbono en el alquilo pueden reemplazarse por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo flúor o cloro o ambos, tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluoroclorometilo y similares. El hidrocarburo de cadena también puede estar interrumpido por un heteroátomo, tal como N, O o S.

[0015] El término "alquilo inferior", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₄ saturado lineal o ramificado, incluidas las formas sustituidas y no sustituidas como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en esta solicitud, cuando el alquilo es un resto adecuado, se prefiere el alquilo inferior. De manera similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, se prefiere alquilo no sustituido o alquilo inferior.

[0016] El término "cicloalquilo", como se usa aquí, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado que tiene 3-8 átomos de carbono, preferiblemente, 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.

[0017] Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes de alquilo o arilo, respectivamente.

[0018] El término "protegido", como se usa en el presente documento y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno, o fósforo para evitar su reacción adicional o para otros fines. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

[0019] El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a fenilo, bifenilo, o naftilo, y preferiblemente fenilo. El término incluye restos tanto sustituidos como no sustituidos. 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, ya sea sin protección, o protegido según sea necesario, como lo conocen los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en TW Greene y PGM Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999.

[0020] 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.

[0021] El término "halo", como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y fluoro.

[0022] El término "éster de acilo" o "éster de O-ligado" se refiere a un éster de ácido carboxílico de la fórmula C(O)R' en el que el resto no carbonilo del grupo éster, R', es un alquilo lineal o ramificado, o 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), C₁ a C₄ alquilo o C₁ a C₄ alcoxi, ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilo sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialkilsililo (p. ej. dimetilo-t-butilo sililo) o difenilmethylsililo. Los grupos arilo en los ésteres incluyen óptimamente un grupo fenilo.

[0023] El término "acilo" se refiere a un grupo de la fórmula R "C(O)-, en donde R" es un alquilo lineal o ramificado, o cicloalquilo, amino ácido, 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, fluoro, yodo, C₁ a C₄ alquilo o C₁ a C₄ alcoxi, ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilo sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el mono, éster di o trifosfato, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo que incluye bencilo, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo en los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo. En particular, grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilo carboxi, propionilo, butirilo, isobutirilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, neo-heptanoilo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α-metoxi-α-trifluorometilo-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-bencenoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofenoacetilo, clorosulfoniloacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, *terc*-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloro-acetilo, dicloroacetilo, 7H-dodecafluoro-heptanoilo, perfluoro-heptanoilo, 7H-dodeca-fluoroheptanoilo, 7-clorododecafluoro-heptanoilo, 7-clorododecafluoro-heptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, nona-fluoro-3,6-dioxa-heptanoilo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoilo, perfluoroheptanoilo, metoxibenzoilo, metilo 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoilo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-benzoilo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocaprililo, decanoilo, N-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentilo-propionilo, 1-benceno-carboxilo, O-acetilmandeilo, pivaloilo-acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinadicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclo-metilo-carboxilo, 4-metilo-carboxilo, perfluorociclo-metilo-carboxilo, 4-metilbencilo-metilo-carboxilo clorometilo isoxazolilo carbonilo, perfluorociclohexilo carboxilo, crotonilo, 1-metilo-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidincarbonilo, 4-fenilbenzoilo. Cuando se usa el término acilo, se pretende que sea una descripción específica e independiente de acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, neo-heptanoilo, fenilacetilo, difenilacetilo, ct-trifluoro-fenilacetilo, bromoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, 2-tiofenoacetilo, *terc*-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloro-acetilo, dicloroacetilo, metoxibenzoilo, 2-bromo-propionilo, decanoilo, N-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentilo-propionilo, 1-benceno-carboxilo, pivaloilo acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinadicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, 4-metilbenzoilo, crotonilo, 1-metilo-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 4-fenilbenzoilo.

[0024] El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que R" se ha definido anteriormente, es alquilo inferior.

[0025] El término 'base nucleico base nucleica natural' y 'modificado' se refiere a bases de "purina" o "pirimidina" tal como se definen a continuación.

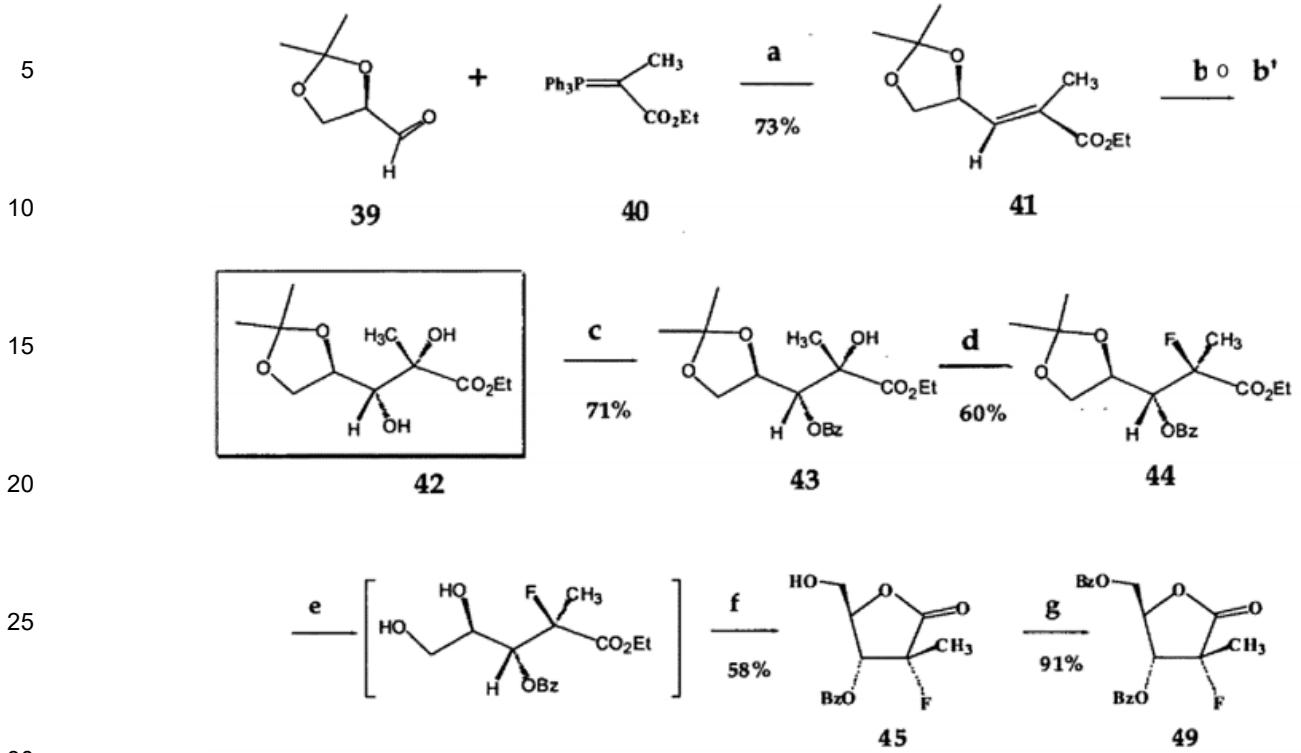
[0026] El término base "purina" o "pirimidina" incluye, pero no se limita a, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en el que acilo es C(O) (alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, N⁶-purina acetilénica, N⁶-acilo purina, N⁶-hidroxialquilo purina, N⁶-alcilaminopurina, N⁶-tioalquilo purina, N²-alquilpurinas, N²-alquilo-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2-y/o 4-mercaptopyrimidine, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilénica, C⁵-pirimidina acilo, N⁴-acetilcitosina, N⁴-benzoilcitosina, N⁴-pirimidina alquilo, C⁵-hidroxialquilo purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-yodopirimidina, C⁶-lodopirimidina, C⁵-Br-vinilpirimidina, C⁶-Br-vinilpirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquilo-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopiridinilo y pirazolopiridinilo. Las bases de purina incluyen, pero no se limitan a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base se pueden proteger según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y ptoluenosulfonilo.

[0027] El término "amino ácido" incluye amino ácidos de origen natural y sintético α , β γ o δ , e incluye, pero está no limitado a, los aminoácidos encontrados en las 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. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptófano, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaílo, histinaílo, glutaroílo, histinaílo, glutaroílo, histinaílo, glutaroilina β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleucinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -estriptofanoílo, β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β -glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutaroílo, β -lisinilo, β -argininilo o β -histidinilo. Cuando se utiliza el término aminoácido, se considera una descripción específica e independiente de cada uno de los ésteres de glicina α , β , γ o δ , alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L.

[0028] El término "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" se usa en el rendimiento de la memoria descriptiva para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto que, tras la administración a un paciente, proporciona el compuesto activo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos como calcio y magnesio, entre muchos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser sales de adición de ácido cuando se forman con un átomo de nitrógeno. Dichas sales se derivan de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, tartárico y similares. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, hidrolizado u oxidado, en el huésped para formar el compuesto de la presente invención. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, desfosforilados para producir el compuesto activo.

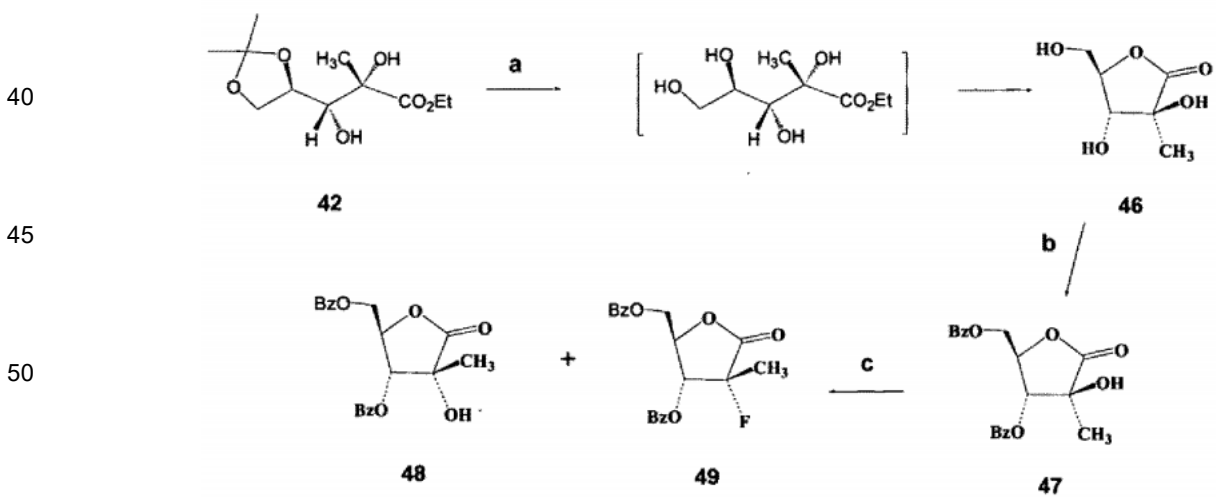
[0029] Los solicitantes han desarrollado un nuevo procedimiento práctico y eficiente para la síntesis de derivados de 2-C-alquilo 2-desoxi-2-sustituidos-D-ribofuranosa, los intermedios clave a **14** (Esquema 1) y derivados y análogos de los mismos usando o sin usar catalizadores quirales. El paso clave en la síntesis de **14** es la conversión asimétrica de **41** a **42** usando catalizadores quirales (Esquema 4). La síntesis descrita anteriormente de **42** requiere catalizadores Sharpless AD, tales como dihidroquinidina (DHQD) y derivados. La presente descripción se refiere a la preparación estereoselectiva de **41** a **42** usando osmio, osmato o permanganato sin catalizadores quirales. Los solicitantes en esta presente invención también desarrollan un proceso práctico y eficiente para la síntesis de **49** a partir de **42** usando la apertura nucleofílica del sulfato cíclico **50** (Esquema 6) de manera altamente estereoespecífica y regioselectiva. El procedimiento representado en los Esquemas 4, 5 y 6 es el método de elección actual para la síntesis preparativa de **14** y derivados relacionados.

Esquema 4



Reactivo: (a) CH_2Cl_2 , ta, 12h (b) AD-mezcla- β , 1:1 *t*-BuOH- H_2O , MeSO_2NH_2 , 0 °C, 24 h; o (b'): deshidroxilación estereoselectiva sin catalizadores quirales; (c) BzCl/Py , ta; (d) DAST/THF , ta; (e) $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 80-90 °C; (f) destilación azeotrópica; (g) $\text{BzCl}/\text{py}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ta.

Esquema 5

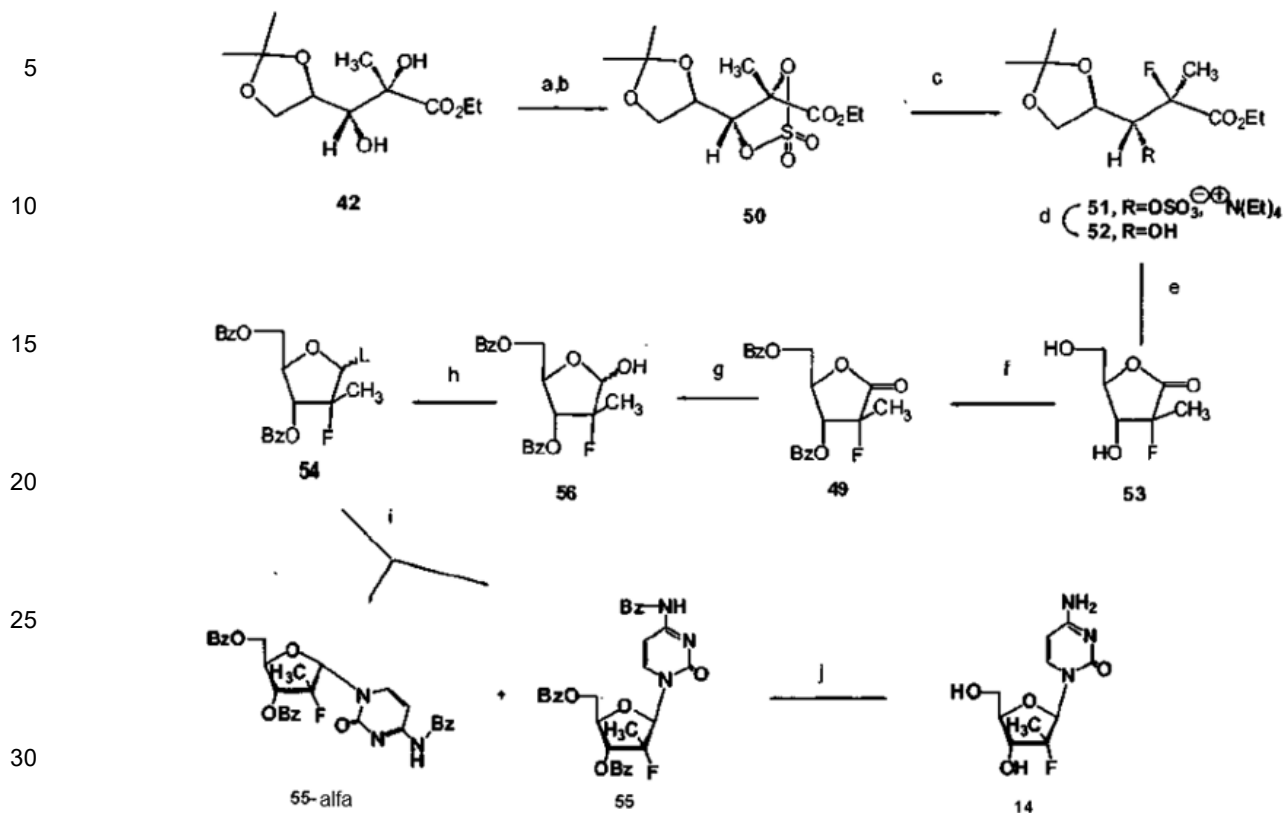


Reactivo: (a) HCl/EtOH (b) BzCl/Py (c) DAST

60

65

Esquema 6

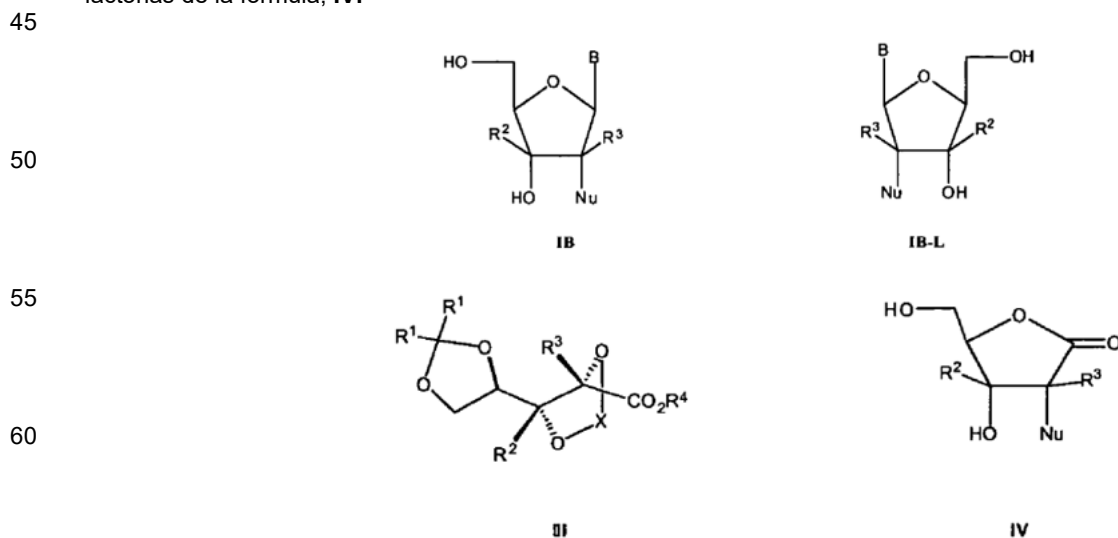


35 Reactivo: (a) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (b) TEMPO- NaOCl , (c) TEAF (d) HCl (e) AcOH o Dowex- H^+ (f) BzCl/Py ; (g) $\text{LiAl(OBu-t)}_3\text{H}$; (h) Ac_2O ; bases silyladas/condición de Vorbruggen; (j) NH_3/MeOH

I. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

(i) Síntesis del sulfito cíclico (IIIa) y sulfato cíclico (IIIb)

40 [0030] Esta descripción se refiere al procedimiento para la preparación de los 2'-F-nucleósidos y otros 2'-nucleósidos sustituido de la fórmula general IB y IB-L- mediante el uso de la apertura nucleófila del sulfito cíclico, IIIa ($\text{X} = \text{SO}$), sulfato, IIIb ($\text{X} = \text{SO}_2$), de la fórmula, III de manera altamente estereoespecífica y regioselectiva, a través de las lactonas de la fórmula, IV.



65 [0031] en donde la fórmula IB, IB-L, III, IV tiene las siguientes especificaciones:

R¹ es independientemente un alquilo inferior (C₁-C₆) incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido; alternatively, R¹ es una parte de alquileo cíclico que incluye etileno (-CH₂CH₂-) o trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-) formando un grupo pentilo cíclico o hexanilo cíclico;

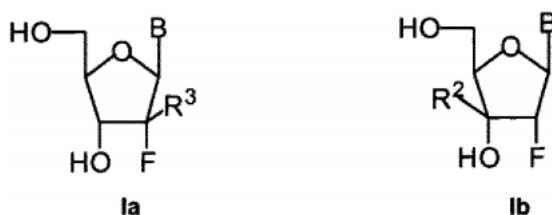
R², R³ son independientemente hidrógeno, un alquilo inferior (C₁-C₆) que incluye, pero no se limita a metilo, hidroximetilo, metoximetilo, halometilo que incluye, pero no se limita a fluorometilo, etilo, propilo, etenilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limitan a vinilo, halovinilo (F-CH = C), etinilo opcionalmente sustituido, incluyendo, pero no limitado a haloetinilo (FC = C), opcionalmente sustituido alilo incluyendo, pero no limitado a haloalilo (FHC = CH-CH₂-);

R⁴ es independientemente hidrógeno, arilo incluyendo, pero no limitado a fenilo, arilo alquilo, incluyendo, pero no limitado a, bencilo, alquilo inferior, incluyendo, pero no limitado a, metilo, etilo, propilo. Nu es F;

X es SO₂, SO, o CO; y

B es una base nucleica natural o modificada.

[0032] En una realización, la fórmula, **IB** es:

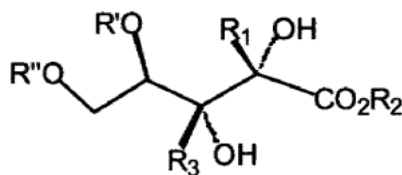


en donde,

R², R³ son independientemente hidrógeno, un alquilo inferior (C₁-C₆), incluyendo, pero no limitado a metilo, hidroximetilo, metoximetilo, halometilo, incluyendo, pero no limitado a fluorometilo, etilo, propilo, etenilo opcionalmente sustituido incluyendo, pero no limitado a vinilo, halovinilo (F-CH = C), etinilo opcionalmente sustituido incluyendo, pero no limitado a haloetinilo (FC = C), alilo opcionalmente sustituido incluyendo, pero no limitado a haloalilo (FHC = CH-CH₂-);

B es una base nucleica natural o modificada.

[0033] La presente divulgación se refiere a procedimientos para la síntesis de un compuesto, 2-alquilo-4,5-di-O-protegido-2,3-dihidroxi-ácido pentanoico éster de la siguiente fórmula general **42B**, que es el intermediario importante en la síntesis de nucleósidos anti-VHC de fórmulas generales [I] y [II] (a continuación).

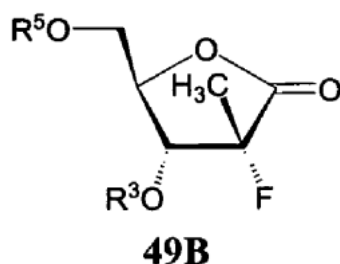


42B

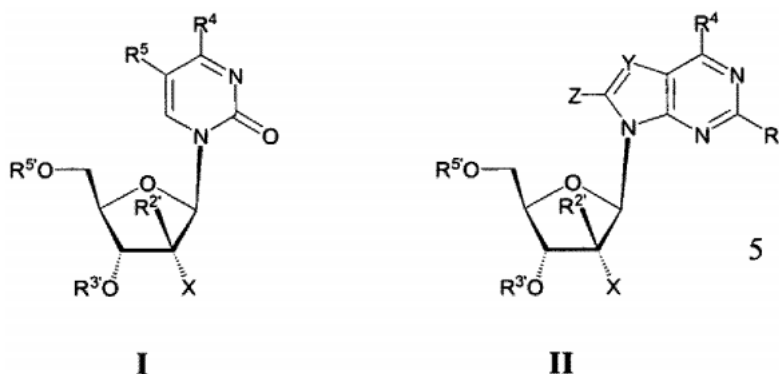
en donde R', R'' = isopropilideno, bencilideno o ciclohexilideno o similar, o una parte del grupo cíclico que incluye etileno (-CH₂CH₂-), o trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-) formando un grupo ciclopentilo o ciclohexanilo, respectivamente; R' y R'' pueden ser independientemente alquilo inferior de C₁-C₆ o arilo de C₆-C₂₀, bencilo y otros bencilo opcionalmente sustituido, trialquilsililo, *t*-butilo-dialquilsililo, *t*-butildifenilsililo, TIPDS, THP, MOM, MEM y otros grupos protectores opcionalmente de éter; o H, acetilo, benzoilo y otra acilo opcionalmente sustituido (R' y son -C(O)-R, en el que R puede ser alquilo inferior de C₁-C₆, o arilo de C₆-C₂₀, bencilo u otro bencilo opcionalmente sustituido);

R¹, R² son independientemente hidrógeno, arilo (C₆-C₂₀) y un alquilo inferior (C₁-C₆) que incluye metilo, hidroximetilo, metoximetilo, halometilo que incluye fluorometilo, etilo, propilo, etenilo opcionalmente sustituido que incluye vinilo, halovinilo (F-CH = C), etinilo opcionalmente sustituido incluyendo haloetinilo (FC = C), opcionalmente sustituido alilo incluyendo haloalilo (FHC = CH-CH₂-); y R³ es independientemente hidrógeno, arilo incluyendo fenilo, arilo alquilo, incluyendo, pero no limitado a, bencilo, alquilo inferior (C₁-C₆) incluyendo metilo, etilo, o propilo.

[0034] La invención como se describe en el presente documento también se refiere a compuestos de la siguiente fórmula general **49B**, que se prepara a partir de derivados de éster de 2-alquilo-4,5-di-O-protegidos-2,3-dihidroxi-ácido pentanoico de general fórmula **[42B]**.



en donde R^3 y R^5 pueden ser independientemente H, CH_3 , 4-metilbenzoilo, 3-metilbenzoilo, 2-metilbenzoilo, para-fenilbenzoilo y $-C(O)-R$, donde R es un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, o un arilo C_6-C_{20} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato; preferiblemente acetilo, benzoilo, pivaloilo, 4-nitrobenzoilo, 3-nitrobenzoilo, 2-nitrobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 3-clorobenzoilo, 2-clorobenzoilo, bencilo, 4-metoxibencilo, tritilo, trialquilsililo, *t*-butilo-dialquilsilo, *t*-butildifenilsililo, THP, MOM, MEM; o, alternativamente, R^3 y R^5 están unidos a través de $-SiR_2-O-SiR_2-$ o $-SiR_2-$, en donde R es Me, Et, N-Pr o *i*-Pr.



en donde

X es F,

Y es N o CH,

Z es halógeno, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' o R'

R^2 es alquilo de C_1-C_3 , vinilo o etinilo

R^3 y R^5 pueden ser iguales o diferentes H, alquilo, aralquilo, acilo, acetal cíclico como 2',3'-O-isopropilideno o 2',3'-Obencilideno, o 2',3'-cíclico carbonato.

R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', N_3 , NH_2 , NHR' , NR'' , $NHC(O)OR'$, alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , como CF_3 y CH_2CH_2F , alqueno inferior de C_2-C_6 como $CH = CH_2$, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 como $CH = CHCl$, $CH = CHBr$ y $CH = CHI$, alquino inferior de C_2-C_6 como $C = CH$, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 como CH_2OH y CH_2CH_2OH , alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH = CHCO_2H$, $CH = CHCO_2R'$; Y,

R' y R'' son iguales o diferentes y son alquilo de C_1-C_{12} opcionalmente sustituido (particularmente cuando el alquilo es un resto de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , inferior opcionalmente sustituido alqueno inferior de C_2-C_6 , o acilo opcionalmente sustituido.

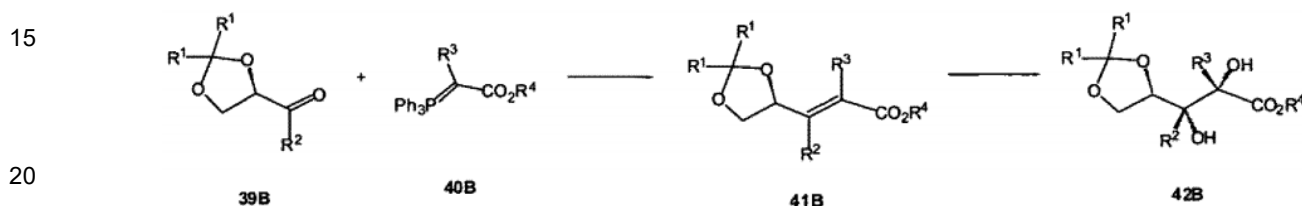
[0035] La reacción del éster de sulfato cíclico, **50** (Esquema 6) con fluoruro de tetraetilamonio o fluoruro de tetrametilamonio **51** (Esquema 6) generaron cuantitativamente el sulfato fluorado, en altamente estereoespecífica y regioselectiva manera. Después de la ciclación catalizada por ácido se obtiene el 2'-fluoro-2-C-metilo- γ -ribonolactona, **53** con alto rendimiento.

[0036] La presente descripción se basa en este descubrimiento y proporciona un proceso para la preparación de la 2'-deoxinucleósidos 2'-sustituidos, **I** y **II**, usando las reacciones descritas en la presente memoria.

[0037] (2S, 3R, 4R)-4,5-O-alquideno-2-dimetilo-2, 3, 4, 5-tetrahydroxi-2-metilo-ácido pentanoico etilo éster (**42B**), puede prepararse por dihidroxilación asimétrica (AD) o dihidroxilación estereoselectiva del producto Wittig **41** con o

sin catalizadores quirales. El producto Wittig **41**, a su vez, puede prepararse fácilmente a partir del gliceraldehído (**R**) protegido (Esquemas 7, 8), donde R^1 es independientemente un alquilo inferior (C_1-C_6) que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, opcionalmente sustituido fenilo, bencilo opcionalmente sustituido. O R^1 es una parte del grupo cíclico que incluye etileno ($-CH_2CH_2-$) o trimetileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) formando un grupo ciclopentilo o ciclohexanilo, respectivamente. R^2 , R^3 son independientemente hidrógeno, un alquilo inferior (C_1-C_6) que incluye, pero no se limita a metilo, hidroximetilo, metoximetilo, halometilo que incluye, pero no se limita a fluorometilo, etilo, propilo, etenilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limitan a vinilo, halovinilo ($F-CH = C$), etinilo opcionalmente sustituido, incluyendo, pero no limitado a haloetinilo ($FC = C$), opcionalmente sustituido alilo incluyendo, pero no limitado a haloalilo ($FHC = CH-CH_2-$); y R^4 es acilo que incluye, pero no se limita a acetilo, benzoilo, arilalquilo que incluye pero no se limita a bencilo, alquilo inferior (C_{1-10}) que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, CH_2R donde R es hidrógeno, alquilo inferior (C_{1-10}) que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo.

Esquema 7

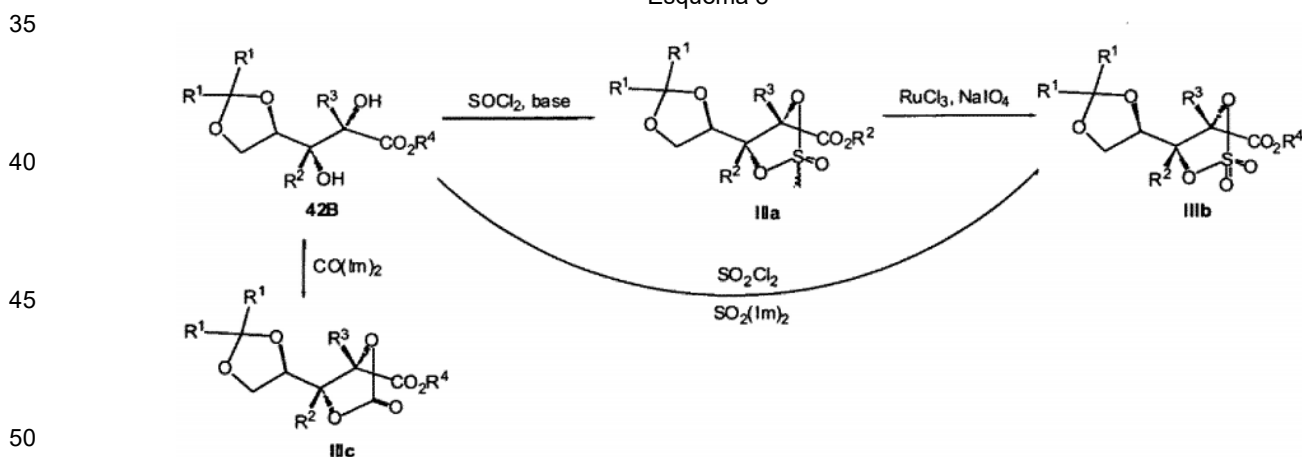


25

30

[0038] El diol (**42B**) se puede convertir en el sulfito cíclico (**IIIa**) por tratamiento con cloruro de tionilo ($SOCl_2$) en presencia de alquilamina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina, que luego se pueden oxidar usando los oxidantes seleccionados de un primer grupo que consiste en $RuCl_3$, $KMnO_4$ y TEMPO o una combinación del primer grupo y uno del segundo grupo que consiste en $NaIO_4$, KIO_4 , HIO_4 , mCPBA, $NaOCl$ y oxona. El disolvente de esta etapa se selecciona de uno o más del grupo que consiste en cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno y tolueno, solos o en combinación con agua. (Gao Y y col. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7538-7539, Berridge y col. J. Org. Chem. 1990, 55, 1211-1217). También es posible que el diol se convierta directamente en sulfato cíclico (**Vb**) por tratamiento con cloruro de sulfurilo o sulfurilo diimidazol. Por otro lado, el diol **42B** puede convertirse en carbonato cíclico (**IIIc**) mediante tratamiento con carbonilo diimidazol o dimetilóxido de carbonilo (Esquema 8) (Chang, et al Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3219-3222).

Esquema 8



(ii) Síntesis de 2-desoxi-D-ribono- γ -lactona sustituida, **53B**

55

60

[0039] El sulfato cíclico (**IIIb**, Esquema 8) puede convertirse en el éster de sulfato fluorado de la fórmula **51B** (Esquema 9), con alto rendimiento y con alta regioselectividad y estereoespecificidad, por tratamiento con fluoruro de tetraalquilamonio que incluye, pero no se limita a fluoruro de tetrametilamonio (TMAF), fluoruro de tetraetilamonio (TEAF), o fluoruro de tetrabutylammomnio (TBAF), o difluoruro de tris(dimetilamino) azufre (trimetilsililo) (TAS-F) (Fuentes J, et al Tetrahedron lett. 1998, 39, 7149-7152) en un disolvente prótico polar como acetona, tetrahidrofurano, N,N -dimetilformamida o acetonitrilo (Esquema 9). Los fluoruros metálicos como el fluoruro de plata (AgF), el fluoruro de potasio (KF), el fluoruro de cesio (CsF) o el fluoruro de rubidio (RbF) se pueden usar solos o con una cantidad catalítica de fluoruro de tetraalquilamonio, éter corona, diglime o polietilenglicol. u otro catalizador de transferencia de fase.

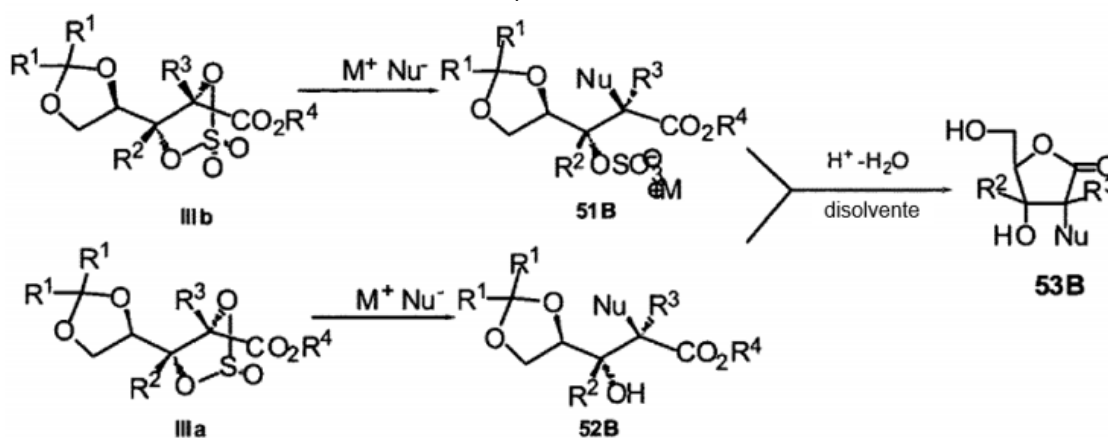
65

[0040] El sulfato cíclico (**IIIb**) se puede convertir en otros sulfatos 2-sustituidos de la fórmula **51B** por tratamiento con $NaBH_4$, cloruro de tetraalquilamonio, bromuro de tetraalquilamonio, NaN_3 o LiN_3 , NH_4OR , NH_4SCN , CF_3I

tetraquis(dimetilamino)-etileno (TDAE) y nitrato de tetraalquilamonio (Gao et al. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7538-7539), KCN, LiCu(R)₂ donde R es metilo, etilo, etilenilo o etinilo. De manera similar, el sulfito cíclico (**IIIa**) se puede convertir en el éster sustituido **52B** (Chang et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3219-3222). Entonces compuestos de la fórmula **51B** y **52B** se pueden convertir a las lactonas sustituidas de la fórmula **53B** por tratamiento con un disolvente orgánico que contiene inH₂O ácido tal como metanol, etanol o acetonitrilo.

[0041] En la Fórmula **53B**, R², R³ es independientemente hidrógeno, un alquilo inferior (C₁-C₆), incluyendo, pero no limitado a metilo, hidroximetilo, metoximetilo, halometilo, incluyendo, pero no limitado a fluorometilo, etilo, propilo, etenilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limita a vinilo, halovinilo (F-CH = C), etililo opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limita a haloetinilo (FC = C), alilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no se limita a haloalilo (FHC = CH-CH₂-). Nu es halógeno (F, Cl, Br), N₃, CN, NO₃, CF₃, SCN, OR o NR₂ donde R es acilo incluyendo, pero no limitado a acetilo, benzoilo, arilalquilo incluyendo pero no limitado a bencilo, alquilo inferior (C₁₋₁₀) que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, CH₂R donde R es hidrógeno, alquilo inferior (C₁₋₁₀) que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, propilo.

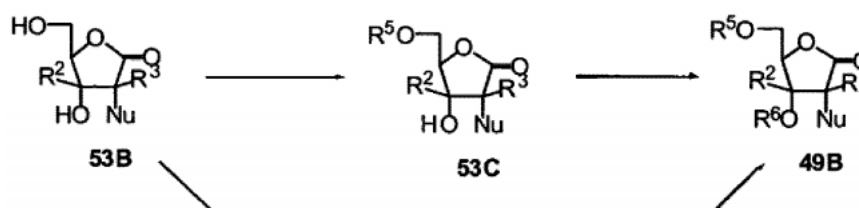
Esquema 9



(iii) La protección de la D-ribono- γ -lactona, **53B**

[0042] **53B** se puede proteger selectivamente con agentes de protección apropiados a las lactonas 5-protegidas de la fórmula **53C** con una base apropiada en un solvente apropiado. El grupo protector incluye, pero no se limita a lo siguiente: tritilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, benciloximetilo, benzoilo, toluoilo, 4-fenilo benzoilo, 2-, 3- o 4-nitrobenzoilo, 2-, 3-, o 4-clorobenzoilo, otro benzoilo sustituido. La base incluye, pero no se limita a lo siguiente: imidazol, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. El disolvente incluye, pero no se limita a lo siguiente: piridina, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano.

Esquema 10

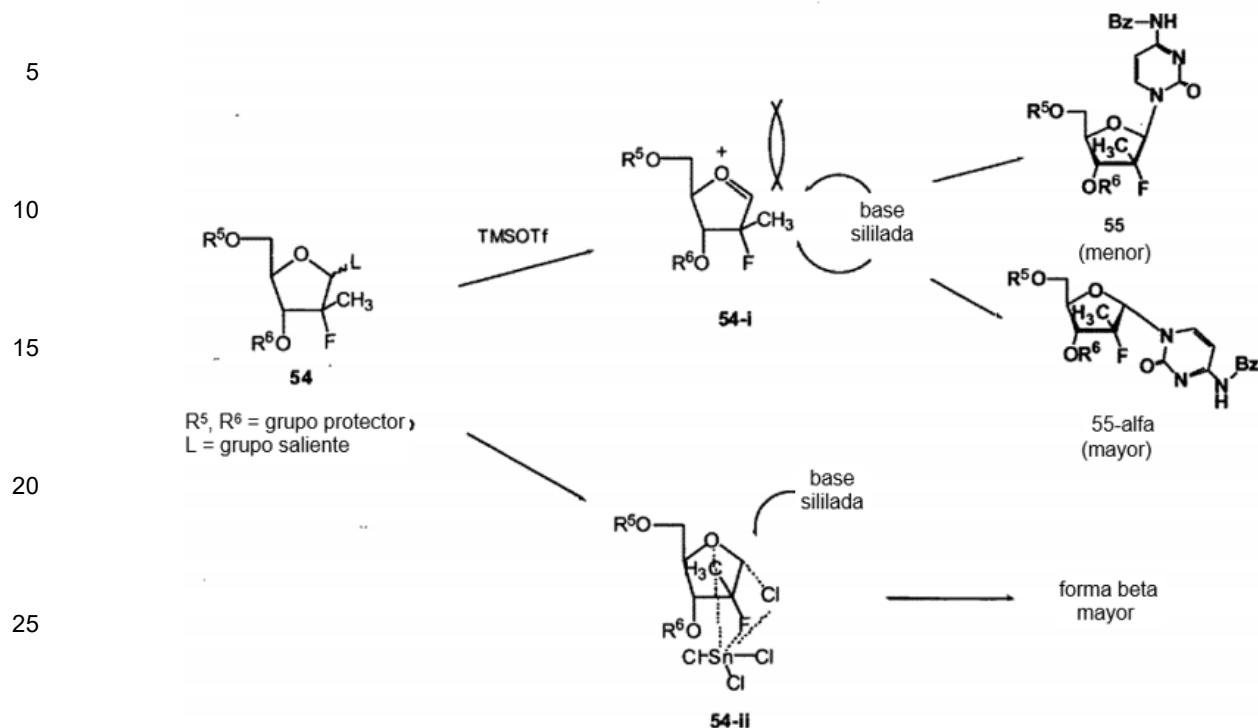


[0043] Alternativamente, la lactona **53B** puede estar completamente protegida con agentes de protección adecuados con una base adecuada en un disolvente apropiado. El grupo protector (R^5 , R^6) incluye, pero no se limita a los siguientes: metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo, etoximetilo, tritilo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, acilo incluyendo acetilo, pivaloilo, benzoilo, tolzoilo, 4-fenilbenzoilo, 2-, 3- o 4-nitrobenzoilo, 2-, 3- o 4-clorobenzoilo, otro benzoilo sustituido. La base incluye, pero no se limita a la siguiente lista: imidazol, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. El disolvente incluye, pero no se limita a piridina, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano (Esquema 10).

(iv) β -glicosilación dirigida por complejación

[0044]

Esquema 10a



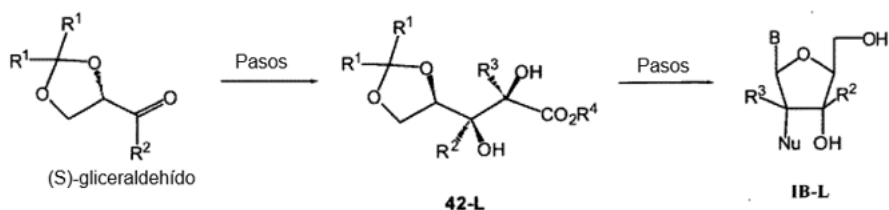
[0045] El acoplamiento de 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-ribofuranósido (**54** : Nu = F, $R^3 = \text{Me}$, $R^5 = R^6 = \text{pivaloilo}$) con N^4 -benzoilcitosina siliada en presencia de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) en CHCl_3 dio una mezcla de α/β -anómeros con una proporción de 2/1 a favor del isómero α . Sin embargo, el anómero β se obtuvo como producto principal ($\alpha/\beta = 1/4,9$) en la misma reacción catalizada por SnCl_4 en condiciones similares. Se proponen posibles mecanismos en el Esquema 10A (R^5 y R^6 son grupos protectores de O que pueden ser acilo o sililo o alquilo o aralquilo con C_{1-20}). El tratamiento de **54** con N^4 -benzoilcitosina siliada en presencia de TMSOTf en CHCl_3 formó una oxonio intermedio **54-i**. La base siliada podría atacar **54-i** desde el lado superior para dar el β -anómero **55B** o desde abajo para proporcionar el α -anómero **55B-alfa**. Debido a la estereoimpedimento en el lado superior causada por el grupo 2-metilo, la base siliada atacó el **Intermedio 54-i** principalmente desde el fondo (lado menos estereoimpedido) para proporcionar una mezcla de anómeros α/β con una relación de 2/1 a favor de α -anómero. Mientras que el tratamiento de **54** con N^4 -benzoilcitosina siliada en presencia de SnCl_4 , un complejo de **54-ii** se formó en lugar de oxonio **54-i**. La N^4 -benzoilcitosina siliada atacó **54-ii** desde el lado ascendente menos impedido por el estereo para dar una mezcla de anómeros α/β con una proporción de 1/5 a favor del anómero β .

[0046] El compuesto **54** puede prepararse a partir de la lactona protegida de la fórmula, **49B**, que puede reducirse con DIBALH o hidruro de tri-*tert*-butoxialuminio de litio y otro agente reductor de hidruro al lactol, que luego puede convertirse en el acilato por acilación con haluro de acilo, o anhídrido de acilo, en presencia de una base apropiada en un disolvente apropiado. El haluro de acilo o el anhídrido de acilo incluye, pero no se limita a la siguiente lista: cloruro acético, cloruro de benzoilo opcionalmente sustituido, anhídrido acético, anhídrido de benzoilo opcionalmente sustituido. La base incluye, pero no se limita a lo siguiente: imidazol, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. El solvente incluye, pero no se limita a la siguiente lista: piridina, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano.

(v) Síntesis de los L-nucleósidos, IB-L

[0047] Los procedimientos para la serie D de la fórmula I y II pueden ser utilizados para la preparación de los L-nucleósidos de la fórmula, **IB-L** a partir de los (S)-gliceraldehídos (esquema 11).

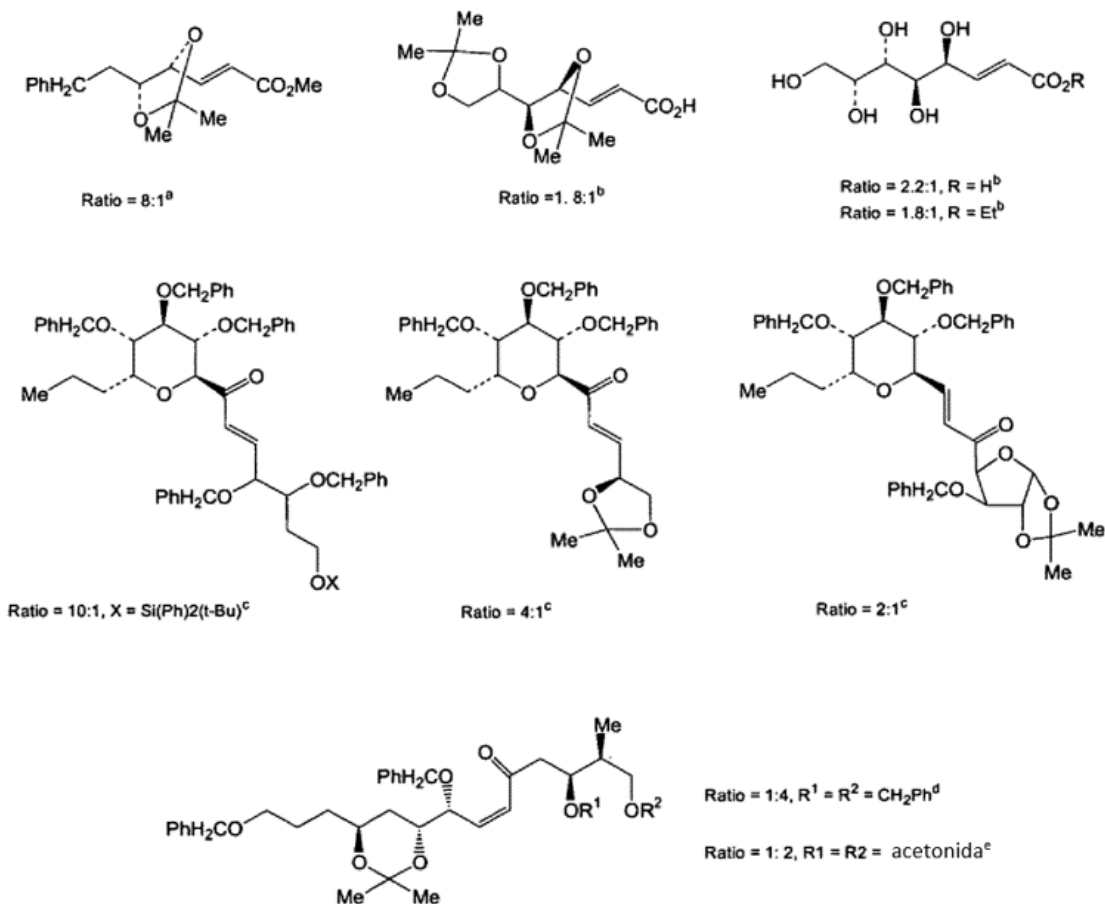
Esquema 11



(vi) Síntesis de 2-alquilo-4,5-di-O-protégido-2, 3-dihidroxi-ácido pentanoico

[0048] Actualmente, el procedimiento más preferible para la síntesis de nucleósidos de las estructuras generales I y II es la preparación de un derivado del resto 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-D-ribofuranosilo de I y II como se muestra en el Esquema 4, Esquema 5 y Esquema 6, arriba a través de (i) síntesis de los derivados intermedios de éster de 2-alquilo-4,5-di-O-protégido-2,3-dihidroxi-ácido pentanoico de estructura general I, (ii) conversión de **42B** en la 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-D-ribo- γ -latona 3,5-protégida de la estructura general **49B**, y (iii) conversión de **49B** en nucleósidos de purina y pirimidina de general estructuras de I y II. El paso clave en el Esquema 4 es la dihidroxilación catalizada por osmio estereoselectiva del intermedio olefínico **41** en **42** en presencia del costoso catalizador Sharpless AD. En lugar del catalizador Sharpless, si se usan otros compuestos quirales como la L-quinidina, la reacción también se realiza sin problemas dando el **42** deseado. Kishi et al. han propuesto que en la dihidroxilación OSO_4 de los derivados de alcohol alílico (ésteres, éteres, acetales o cetales), el curso principal de reacción se produzca en la cara del enlace olefínico opuesto al del grupo hidroxilo o alcoxilo preexistente, (Tetrahedron Lett, 1983, 24, 3943). Algunos ejemplos se muestran en el Esquema 12 (Tetrahedron Lett, 1983, 24, 3947). En todos los casos, el producto principal surgió de la adición de OSO_4 desde el lado *anti* del oxígeno en el carbono secundario vecino. Sin embargo, la estereoselectividad no es lo suficientemente alta para la síntesis preparativa.

Esquema 12

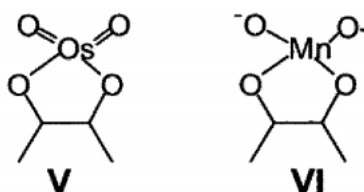


[0049] Alentados por la regla de Kishi, que presenta que la estereoquímica se formula como derivada del enfoque preferencial de tetróxido de osmio a ocurrir en la cara del enlace olefínico opuesto al del grupo hidroxilo o alcoxilo preexistente, se llevaron a cabo dihidroxilaciones de **41** en las condiciones originales pero sin ningún catalizador quiral,

incluido el catalizador Sharpless AD. La dihidroxilación de **41** usando el sistema $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4/\text{K}_2\text{CO}_3$ sin catalizadores quirales da al producto con un rendimiento del 77%, producto que es una mezcla 5:1 de isómeros con el predominante el isómero deseado es el **42**. La reacción de olefina **41** con OSO_4 usando N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) como oxidante sin catalizadores quirales dio una mezcla 5:1 de **42** y su isómero con un rendimiento del 79%.

Lo más sorprendente es que cuando el hidroperóxido de t-butilo (TBHP) se usa como oxidante en presencia de una cantidad catalítica de OSO_4 en acetona y acetato de amonio como tampón (la combinación de reactivos se usó en la síntesis de alditoles por Masamune y Sharpless (J. Org. Chem, 1982, 47, 1373)), el producto cristalino aislado es el **42** deseado prácticamente puro. Por lo tanto, este procedimiento es muy superior a los métodos OSO_4/NMO y $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. A una escala de 10 mmolar, el diol **42** deseado se forma exclusivamente y se aísla con un rendimiento del 87%. No se detectó contaminación por el otro isómero en este producto mediante análisis vigorosos de ^1H RMN.

[0050] Es bien sabido que en la oxidación de OSO_4 el Intermedio es el osmato V cíclico (abajo) (Criegee, Liebigs Ann. Chem., 1936, 522, 75). La dihidroxilación *cis* de olefinas con permanganato de potasio en medios alcalinos se conoce desde hace bastante tiempo (Robinson y Robinson, J. Chem. Soc., 1925, 127, 1628), y esta reacción parece proceder a través de un éster cíclico **VI**. Por lo tanto, se han realizado intentos de dihidroxilación de permanganato.



[0051] Los informes anteriores han indicado que dihidroxilación de permanganato de olefinas en condiciones ácidas o neutras causan sobre-oxidación de los productos de diol iniciales con producción concomitante de cetonas y carboxilatos. Solo en condiciones alcalinas se puede desacelerar la oxidación adicional de los productos de diol. Al ser **41** un éster carboxílico, la reacción no puede realizarse en álcali acuoso. Hazra y col. (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 1667) describe la dihidroxilación exitosa de olefinas altamente sustituidas a los dioles correspondientes usando permanganato de tetradeciltrimetilamonio (TDTAP) en una mezcla de *t*-BuOH, diclorometano y agua en presencia de 0,1 equivalentes de KOH. La aplicación de este método a la dihidroxilación de **41** da como resultado la formación rápida (dentro de 10 minutos a temperatura ambiente) de una mezcla de **42** y su diastereómero en una relación de 8:1, que se aísla con un rendimiento del 71%. La oxidación ocurre mucho más rápido en reacciones similares sin KOH, pero el rendimiento de **42** no mejora.

[0052] Mukaiyama et al. (Chem. Lett., 1983, 173) describieron la dihidroxilación de olefinas con KMnO_4 y 18-corona-6 éter en diclorometano a -40°C . Los intentos de dihidroxilación de **41** en condiciones de Mukaiyama pero a diferentes temperaturas ofrecen una mezcla 6:1 de **42** y su diastereómero con un rendimiento del 50% a -40°C y la misma mezcla con un rendimiento del 94% a -10°C .

[0053] Sorprendentemente, en contraste con la enseñanza de la técnica anterior que describe que la oxidación de un doble enlace con KMnO_4 avanza a través de diol en donde el diol resultante se oxida rápidamente aún más sin la presencia de base, **diol 42** se encontró que aislable cuando el **41** correspondiente se trata con KMnO_4 sin álcali añadido y éter corona. En *t*-butanol puro, la oxidación no se produce incluso a temperatura ambiente durante dos días. La adición de agua a la mezcla promueve la reacción. Se ha encontrado que la mayor cantidad de agua en los medios de reacción más rápida procederá la reacción con una mala selectividad de **42** producción; cuanto menos agua, más lenta es la reacción pero mejora la selectividad. En cualquier caso, el rendimiento es bastante pobre debido a una mayor oxidación.

[0054] Lo más sorprendente, y en contradicción con la técnica anterior, el tratamiento de **41** con KMnO_4 se encuentra en acetona para dar una mezcla 10:1 en un rendimiento cuantitativo, el **42** deseado siendo el componente principal. Se encuentra que la estereoselectividad mejora al realizar la reacción en una mezcla de acetona y piridina.

[0055] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención. Esta sección no pretende, y no debe interpretarse, limitar de ninguna manera la invención establecida en la reivindicación que sigue a continuación.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

(2*S*, 3*R*, 4*R*)-4,5-O-isopropilideno-2,3-O-sulfurilo-2,3,4,5-tetrahidroxi-2-metilo-ácido pentanoico éster etílico (IIIb, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$)

[0056] A una solución de (2*S*, 3*R*, 4*R*)-4,5-O-isopropilideno-2,3,4,5-tetrahidroxi-2-éster etílico del ácido metilpentanoico ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$) (2,0 g, 8,06 mmol) en cloruro de metileno anhidro (40 ml) que contiene trietilamina (3,4

ml) se añadió a 0° C de cloruro de tionilo (0,88 ml, 12,08 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, se diluyó con éter frío (100 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar un residuo (IIIa, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₃) que se disolvió en acetonitrilo-tetraclorometano (10:10 ml). A la solución obtenida se añadió a temperatura ambiente peryodato de sodio (2,58 g, 12,06 mmol), tricloruro de rutenio (16 mg, 0,077 mmol) y agua (14 ml) posteriormente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, éter diluido (100 ml), se lavó con agua (50 ml x 2), solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2), se secó con sulfato de sodio, se concentró y se coevaporó con tolueno (30 ml x 3) hasta un residuo almibarado, el sulfato **IIIb** (2,23 g, 89%) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 5,04 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H-3), 4,37 (m, 1H, H-4), 4,29 (q, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂CH₃), 4,17 (dd, 1H, J = 5,6, 9,6 Hz, H-5), 4,05 (dd, 1H, J = 3,2, 9,6 Hz, H-5'), 1,8 (s, 3H, CH₃-2), 1,38 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1,32 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH₂CH₃), 1,31 (s, 3H, (CH₃)₂C).

EJEMPLO 2

15 *Sal de tetrabutilamonio de éster etílico del (2R, 3S, 4R)-2-fluoro-4,5-0-isopropilideno-2-metilo-3-sulfooxi-3,4,5-ácido trihidroxipentanoico (51B, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₃, Nu = F, M⁺ = tetrabutilamonio)*

[0057] Método 1: A una solución del sulfato del Ejemplo 1 (628 mg, 2,02 mmol) en tetrahidrofurano anhidro **IIIb** se añadió a 0° C fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, secado con tamices moleculares 4Å) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, se añadieron otros 2 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, se secó con tamices moleculares de 4 Å, 3 ml), y luego la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para dar el sulfato fluorado, como un jarabe (350 mg, 38%). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 4,66 (dd, 1H, J = 9,6, 25,6 Hz, H-3), 4,48 (dd, 1H, J = 5,2, 8,8 Hz, H-4), 4,20, 4,07 (2m, 4H, H-5, OCH₂CH₃), 3,21 (m, 8H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₄), 1,69 (d, 3H, J = 22,4 Hz, CH₃-2), 1,59 (m, 8H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₄), 1,39 (m, 8H, CH₂CH₂CH₂CH₃)₄), 1,27-1,25 (m, 9H, OCH₂CH₃, (CH₃)₂C), 0,96 (t, 12H, J = 6,8 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃)₄.

[0058] Método 2: A una solución del sulfato cíclico **IIIb** (480 mg, 1,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadió a 0° C de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, se neutralizó con HF-piridina, 3,1 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 39 horas, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) para el sulfato fluorado como un jarabe (280 mg, 39%).

EJEMPLO 3

35 *2-Desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-D-ribono-γ-latona (53B, R² = H, R³ = CH₃, Nu = F)*

[0059] Mezcla A del producto del Ejemplo 2 (170 mg, 0,370 mmol), ácido trifluoroacético (0,8 ml) y agua (2 ml) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 80° C durante 1,5 horas, se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (10 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: acetato de etilo = 1:1 a CH₂Cl₂: MeOH = 20:1) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (60 mg, 100%). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6,06 (d, 1H, J = 6,8 Hz, HO-3), 5,16 (t, 1H, J = 4,8 Hz, HO-5), 4,26 (m, 1H, H-4), 3,98 (ddd, 1H, J = 7,2, 8,0, 23,2 Hz, H-3), 3,78 (ddd, 1H, J = 2,0, 5,2, 12,8 Hz, H-5), 3,55 (ddd, 1H, J = 4,4, 5,6, 12,4 Hz, H-5'), 1,48 (d, 3H, J = 24 Hz, CH₃-2); ¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 171,2 (d, J = 21,2 Hz, C-1), 92,5 (d, J = 177,5 Hz, C-2), 83,37 (C-4), 70,2 (d, J = 15,9 Hz, C-3), 59,0 (C-5), 17,1 (d, J = 25,0 Hz, CH₃-C-2).

EJEMPLO 4

50 *3,5-Di-O-benzoílo-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-D-ribono-γ-latona (49B, R² = H, R³ = CH₃, R⁵ = Bz, R⁶ = Bz, Nu = F).*

[0060] El compuesto del Ejemplo 3 (60 mg, 0,16 mmol) se disolvió en piridina anhidra (1 ml) y se añadió cloruro de benzoílo (0,3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió agua (1 ml), se agitó durante 20 minutos, se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (2 ml) y 1 M HCl (2 ml x 3) y secado con sulfato de sodio. Tras la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: acetato de etilo = 10:1) para dar 3,5-di-O-benzoílo-2-desoxi-2-fluoro-D-ribono-γ-latona como un sólido blanco (118 mg, 87%). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 8,08 (m, 2H, aromático), 7,99 (m, 2H, aromático), 7,63 (m, 1H, aromático), 7,58 (m, 1H, aromático), 7,49 (m, 2H, aromático), 7,43 (m, 2H, aromático), 5,51 (dd, 1H, J = 7,2, 17,6 Hz, H-3), 5,00 (m, 1H, H-4), 4,78 (dd, 1H, J = 3,6, 12,8 Hz, H-5), 4,59 (dd, 1H, J = 5,2, 12,8 Hz, H-5'), 1,75 (d, 3H, J = 23,6 Hz, CH₃-2)

EJEMPLO 5

65 *Sal de tetraetilamonio de (2R, 3S, 4R)-4,5-dihidroxi-2-fluoro-4,5-0-isopropilideno-2-metilo-3-sulfoxi-ácido pentanoico éster etílico (51B, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₃, Nu = F, M⁺ = tetraetilamonio)*

[0061] Método 1. A una solución del sulfato de **IIIb** (Esquema 9) (1,96 g, 6,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml) se añadió a 0° C hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (1,39 g, 9,13 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos, se concentró y se evaporó conjuntamente con tolueno para dar un semisólido (**51b**) (3,35 g, crudo, la RMN de protón mostró prácticamente un producto). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 4,61 (dd, 1H, J = 9,2, 25,6 Hz, H-3), 4,51 (dd, 1H, J = 5,2, 9,2 Hz, H-4), 4,23-4,05 (m, 4H, H-5, OCH₂CH₃), 3,32 (q, 8H, J = 7,2 Hz, N(CH₂CH₃)₄), 1,69 (d, 3H, J = 23,2 Hz, CH₃-2), 1,31-1,24 (m, 21H, OCH₂CH₃, (CH₃)₂C, N(CH₂CH₃)₄).

[0062] Método 2: A una solución del sulfato de **IIIb** (148 mg, 0,477 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se agregó a 0° C de fluoruro de tetraetilamonio hidrato (107 mg, 0,717 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 horas, se concentró y se evaporó conjuntamente con tolueno para dar un semisólido (257 mg, crudo, la RMN de protón mostró prácticamente un producto)

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Preparación de 1-(2-desoxi-2-fluoro-2-metilo-3,5-O-3,5 dipivaloilo-ribofuranosilo-N⁴-benzoilcitosina (11b, R⁵ = R⁶ = pivaloilo, R² = H, R³ = Me).

[0063] A una solución de **49B**, (Esquema 6) (Nu = F, R² = H, R³ = Me, R⁵ = R⁶ = pivaloilo, 3,44 g, 10,36 mmol) en THF (70 ml) se añadió LiAl (*t*-BuO)₃H (13,47 mmol, 1 M en THF, 13,47 ml) a -20° C a -10° C y la solución resultante se agitó a -10° C a -15° C durante 2 h. A la solución se le añadió un LiAl adicional (*t*-BuO)₃H (1,35 ml, 1,35 mmol) y la solución se agitó a -10°C durante 1 hora. Se añadió agua helada (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml), y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó para dar lactol bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). A la solución se añadió Et₃N (31,08 mmol, 4,24 ml), 4-dimetilaminopiridina (1 mmol, 122 mg) y cloruro de trimetilacetilo (20,7 mmol, 2,55 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. EtOAc (200 ml) se añadió, y la solución orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó (Na₂SO₄). Se eliminó el disolvente y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (2x20 ml) para dar un intermedio bruto (5, 6,74 g) para la siguiente reacción de acoplamiento sin purificación.

[0064] Una suspensión de N⁴-benzoilcitosina (6,06 mmol, 1,30 g) y (NH₄)₂SO₄ (30 mmg) en HMDS (16,7 ml) se calentó a reflujo durante 5 h, y la solución transparente se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (50 ml). A la solución se añadieron **54** en bruto (1,96 g, Esquema 6) y SnCl₄ (1,42 ml, 12,12 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante 24 h. y enfriado a 0° C. A la solución se añadió NaHCO₃ (6,11 g, 72,72 mmol) y EtOAc (50 ml). A la mezcla se le añadió H₂O (2 ml) lentamente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido se eliminó por filtración. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó para dar jarabe como mezcla cruda de β/α-anómeros con una relación de 4/1 a favor del β-isómero. El producto bruto se disolvió en MeOH (1 ml) a 50° C. A la solución se le añadieron hexanos (10 ml). Se dejó que la mezcla permaneciera a temperatura ambiente durante 1 hora, luego a 0°C durante 2 horas. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos para dar el producto **55**, Esquema 6 (323 mg, 20,3% de **49**). Licor madre se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (20-50% de EtOAc en hexanos) para dar segunda cosecha de **55**. H-RMN (CDCl₃): δ 8,82 (br s, 1H, NH), 8,10, 7,89, 7,62, 7,52 (m, 7H, H-5, H-6, 5Ph-H), 6,41 (d, J = 18,4Hz, 1H, H-1'), 5,10 (m, 1H, H-3'), 4,45 (d, J = 9,6Hz, 1H, H-4'), 4,36 (t, J = 2,8Hz, 2H, H-5'), 1,35 (d, J = 22,0Hz, 3H, Me), 1,29, 1,23 [ss, 18H, C (Me) 3].

EJEMPLO 7

*(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etil éster (**42**)*

N-óxido de 4-metilmorfolina como oxidante con catalizador de osmio.

[0065] A una solución agitada del compuesto **41** (214 mg, 0,1 mmol) en *t*-BuOH en atmósfera de argón se añadió una solución de N-óxido de 4-metilmorfolina (0,47 ml, solución al 50% en peso en H₂O) y agua (0,2 ml). Se agrega una solución al 2,5% en peso de tetraóxido de osmio en alcohol *tert*-butílico (0,51 mL), y la mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente en un baño de agua. La mezcla se evapora a vacío para dar un jarabe, que se destiló azeotrópicamente con H₂O (3 x 10 ml) para eliminar 4-metilmorfolina. El residuo **21** se seca por adición y evaporación de EtOH (2 x 10 ml) para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 20% en hexanos para proporcionar el producto deseado y su isómero (196 mg, 79%) como un sólido. La RMN de protón indica que la proporción del producto deseado a su isómero es de alrededor de 5:1. La recristalización de la mezcla a partir de hexanos/acetato de etilo da un producto puro (91 mg, 37,4% del material de partida) como un sólido cristalino. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -OCH₂CH₃), 1,24 (s, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,28 (s, 3H, 2-CH₃), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,85, 4,06 y 4,12 (m, 4 H), 4,97 (s, 1H, 2-OH, D₂O intercambiable), 5,14 (d, J = 7,6 Hz, 2-OH, D₂O intercambiable).

EJEMPLO 8

*(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (**42**)*

Ferricianuro de potasio como oxidante con catalizador de osmio.

5 **[0066]** Un matraz de 100 ml de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se carga con 5 ml de alcohol
 10 *terc*-butílico, 5 ml de agua, y una mezcla de $K_3Fe(CN)_6$ (0,98 g), K_2CO_3 (0,41 g) y $K_2OsO_2(OH)_4$ (3,2 mg). La agitación
 a temperatura ambiente produjo dos fases claras; la fase acuosa inferior aparece de color amarillo brillante. Se añade
 metanosulfonamida (95 mg) en este punto. La mezcla se enfría a 0°C, después de lo cual precipitan algunas sales, se
 15 añaden 214 mg (1 mmol) del compuesto **41** de una vez, y la suspensión heterogénea se agita vigorosamente a 0°C
 durante 24 h. A la mezcla se le añade sulfito de sodio sólido (1,5 g) mientras se agita a 0°C, y luego la mezcla se deja
 calentar a temperatura ambiente y se agita durante 30-60 min. Se agrega acetato de etilo (10 ml), y después de la
 separación de las capas, la fase acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4
 y se concentró a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 20% en
 hexanos para proporcionar el producto (190 mg, 77%) como un sólido, la RMN de protón indica que la relación del
 producto deseado a su isómero es de alrededor de 5:1. La recristalización de la mezcla con hexanos/acetato de etilo
 dio un producto de diol puro (102 mg, 41% del material de partida) como un sólido cristalino. El espectro de 1H RMN
 de este producto es idéntico al de una muestra auténtica.

EJEMPLO 9

20 *(2S, 3R)*-3-[(*4R*)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-propiónico etilo éster (**42**)

Hidroperóxido de t-butilo como oxidante a temperatura ambiente con catalizador de osmio.

25 **[0067]** Un matraz de 50 ml, equipado con agitador magnético, se cargó con 2 ml de acetona, 214 mg (1 mmol) del
 compuesto **41**, 65 mg de $Et_4NOAc \cdot 4H_2O$, y 0,3 ml de *terc*-butilo hidroperóxido (5 ~ 6 M en decano). Después de agitar
 a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución clara de Et_4NOAc , la solución resultante se enfría en un
 baño de hielo y se añaden 5 ml de OSO_4 (2,5% en peso en *t*-BuOH) en una porción. La solución se vuelve
 30 inmediatamente marrón púrpura. Después de 1 h, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se deja calentar a
 temperatura ambiente y se agita durante 14 h. El resto del procedimiento se realiza exactamente de la misma manera
 que se describe anteriormente. Después de la cromatografía en columna instantánea, se obtienen 178 mg (72%) de
 producto como un sólido. En una 1H RMN expandida, se observa una pequeña protuberancia a δ 1,26 que indica la
 presencia de un isómero en menos del 4% en el producto.

EJEMPLO 10

35 *(2S, 3R)*-3-[(*4R*)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (**42**)

t-Butilhidroperóxido como oxidante a 0°C con catalizador de osmio.

40 **[0068]** Un matraz de 250 ml, equipado con agitador magnético, se carga con 20 ml de acetona, 2,14 g (10 mmol) de
 compuesto **41**, 650 mg de $Et_4NOAc \cdot 4H_2O$, y 3 ml de *terc*-hidroperóxido de butilo (5 ~ 6 M en decano). Después de
 agitar a temperatura ambiente hasta que el Et_4NOAc se haya disuelto, la solución resultante se enfría en un baño de
 hielo y se agregan 5 ml de OSO_4 (2,5% en peso en *t*-BuOH) en una porción. La solución se vuelve inmediatamente
 45 marrón púrpura. La mezcla de reacción se agita luego a 0°C durante 6,5 h (controlada por TLC, hexanos: acetato de
 etilo = 4: 1, $R_f = 0,18$). Se agrega éter (40 ml) a 0°C y la mezcla resultante se trata con 5 ml de solución de $NaHSO_3$
 al 10% recién preparada en una porción. Se retira el baño de hielo y se continúa la agitación durante 1 h. EtOAc (100
 ml) y H_2O (50 ml) se añaden a la mezcla. Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrae
 50 adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se
 purifica por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con EtOAc al 20% en hexanos para proporcionar el
 producto (2,16 g, 87%) como un sólido. No se detecta contaminación de un isómero en este producto mediante análisis
 vigorosos de 1H RMN.

EJEMPLO 11

55 *(2S, 3R)*-3-[(*4R*)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (**42**)

Permanganato de tetradecildimetilamonio (TDTAP) como oxidante.

60 **[0069]** A una solución agitada del compuesto **41** (214 mg, 1 mmol), en *t*-BuOH (10 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml) a temperatura
 ambiente se añade temperatura una solución de KOH (6 mg, 0,1 mmol) en agua seguido de TDTAP (0,420 g, 1,12
 mmol) en pequeñas porciones durante un período de cinco minutos. La TLC después de 5 minutos mostró que la
 reacción se ha completado. La solución se apaga usando 10 ml de bisulfito de sodio saturado. La mezcla de reacción
 se concentró a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se secó (Na_2SO_4), se evaporó para dar
 un sólido blanco, que se disuelve adicionalmente en 5 ml de CH_2Cl_2 , pasó a través de un tapón de gel de sílice cubierto
 65 con Celite, lavado con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se seca al vacío para dar un aceite viscoso (174 mg, 71% de
 rendimiento) como una mezcla 8: 1 cuyo isómero predominante es el compuesto del título.

EJEMPLO 12

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-propiónico etilo éster (42)

Permanganato de potasio como oxidante con 18-corona-6 éter - A (a -40° C).

[0070] A una solución de compuesto 41 (214 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y 18-corona-6-éter (37,5 mg, 0,1 mmol) se añade KMnO₄ (158 mg, 1 mmol) en porciones a -40° C, y la mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Durante este tiempo la mezcla de reacción se vuelve marrón oscura. Una vez completada la reacción, la mezcla se apaga con una solución saturada de bisulfito de sodio (10 ml). La mezcla incolora resultante se filtra a través de una frita, y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (2 X 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un aceite viscoso que consiste en 10-20% de los sin reaccionar olefina material de partida a lo largo de con los dioles deseados y su isómero en una proporción de 6:1 (¹H RMN). El material de partida de olefina puede eliminarse pasando a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice usando acetato de etilo al 5%: hexano. Una mezcla 6:1 de los dioles deseados se eluye de la columna con 20% de acetato de etilo/hexano, y se obtiene como un sólido blanco (200 mg ~ 80%) tras la evaporación del disolvente.

EJEMPLO 13

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (42)

Permanganato de potasio como oxidante con 18-corona-6 éter - B (a -10° C).

[0071] A una solución de compuesto 41 (214 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añade 37,5 mg (0,1 mmol) de 18-corona-6-éter, y la mezcla se enfría a -10° C. Se agrega KMnO₄ (237 mg, 1,5 mmol) en porciones, y la mezcla se agita a -10° C durante 2 h. Durante este tiempo, la mezcla de reacción se vuelve marrón oscuro, que se trata con una solución saturada de bisulfito de sodio (10 ml). La mezcla resultante se filtra a través de una frita, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un sólido blanco (240 mg, 94,4%) que consiste en el producto deseado y su isómero en una proporción de 6:1.

EJEMPLO 14

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-propiónico etilo éster (42)

Permanganato de potasio como oxidante en 1:9 H₂O/t-BuOH.

[0072] A una solución de compuesto 41 (214 mg, 1 mmol) en t-BuOH (9 ml) y H₂O (1 ml) a 0° C se añade KMnO₄ (237 mg, 1,5 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se carga una cantidad adicional (79 mg, 0,5 mmol) de KMnO₄ y la mezcla se agita durante otros 30 minutos. Después del tratamiento como se indicó anteriormente, se obtienen 128 mg (50%) de una mezcla de isómeros en una proporción de 8:1 como un sólido blanco en donde el componente principal es el producto deseado.

EJEMPLO 15

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico éster etílico (42)

Permanganato de potasio como oxidante en 9:1 H₂O/t-BuOH.

[0073] A una solución de compuesto 41 (214 mg, 1 mmol) en H₂O (9 ml) y t-BuOH se añadió (1 ml) a 0° C KMnO₄ (237 mg, 1,5 mmol) en porciones y agitado a la misma temperatura durante 30 minutos. Durante este tiempo la mezcla se vuelve marrón oscuro. Una solución saturada de bisulfito de sodio (10 ml) se añadió a la mezcla, que se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar una mezcla 4:1 de isómeros de diol como un sólido blanco (128 mg, 50%), en donde el compuesto del título es el componente principal.

EJEMPLO 16

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (42)

Permanganato de potasio como oxidante en H₂O a 0° C.

[0074] Una solución de KMnO₄ (158 mg, 1,0 mmol) en H₂O (10 ml) se añade al compuesto 41 (214 mg, 1 mmol), y la mezcla se agita a 0° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se apaga con una solución saturada de bisulfito de sodio (10 ml), y la mezcla se procesa como se indicó anteriormente. Un sólido blanco (80 mg, 32%) que se obtiene es una mezcla 4:1 de isómeros de diol en los que el compuesto del título es el componente predominante.

EJEMPLO 17

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (42)

5 *Permanganato de potasio como oxidante en acetona.*

[0075] Se agrega a una solución del compuesto **41** (214 mg, 1 mmol) en acetona (10 ml) 37,5 mg, 0,1 mmol) y se enfría la mezcla de reacción a 0°C. A esta solución fría se agrega KMnO₄ (237 mg, 1,5 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a la misma temperatura. Durante este tiempo la mezcla de reacción se vuelve marrón oscura. La mezcla de reacción se apaga con una solución saturada de bisulfito de sodio (10 ml) donde la solución se vuelve incolora. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml), se seca y se evapora la mezcla para dar un sólido blanco (245 mg, 96,4%) en una proporción de 10:1.

EJEMPLO 18

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-propiónico etilo éster (42)

Permanganato de potasio como oxidante en una mezcla de acetona y piridina.

[0076] A una solución de compuesto **41** (214 mg, 1 mmol) en una mezcla de acetona (9 ml) y piridina (1 ml) a 0° C se añadió KMnO₄ (158 mg, 1,0 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después del tratamiento de la mezcla de reacción como anteriormente, 164 mg (67%) de un sólido blanco que es un producto prácticamente puro. Los análisis rigurosos de ¹H RMN revelan que el sólido blanco crudo contiene aproximadamente el 6% del diastereomero del compuesto del título.

EJEMPLO 19

(2S, 3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetilo-[1,3]dioxolano-4-ilo]-2,3-dihidroxi-2-metilo-ácido propiónico etilo éster (42) en el sistema RuCl₃/CeCl₃/NaIO₄

[0077] En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con barra de agitación magnética, una mezcla de NaIO₄ (321 mg, 1,5 mmol) y CeCl₃. Se agita 7H₂O (37 mg, 0,1 mmol) en 0,45 ml de agua y se calienta suavemente hasta que se forma una suspensión amarilla brillante. Después de enfriar a 0°C, se añaden EtOAc (1,25 ml) y acetonitrilo (1,5 ml) y la suspensión se agita durante 2 minutos. Se agrega una solución acuosa 0,1 M de RuCl₃ (25 µl) y la mezcla se agita durante 2 minutos. Se agrega una solución del compuesto **41** (214 mg, 1 mmol) en EtOAc (0,25 mL) en una porción y la suspensión resultante se agita a 0°C durante 1 hora. Na₂SO₄ sólido (0,5 g) se añade seguido por EtOAc (3 ml). El sólido se filtra y la torta del filtro se lava varias veces con EtOAc. A continuación, el filtrado se lava con solución saturada de solución Na₂SO₃ y la capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 20% en hexanos para proporcionar un jarabe (150 mg, 60%). ¹H RMN indica que la relación del producto deseado a su isómero es aproximadamente 1,6:1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

Reducción y acilación del compuesto 49

[0078] A una solución de 3,5-dibenzoílo-2-fluoro-2-desoxi-2-metilo-D-ribono-lactona (**49**, 23 g, 61,77 mmol, esquema 6) en THF anhidro (400 ml) se añadió LiAl (t-OBu)₃H (75 ml 1 M en THF, 75,0 mmol) durante un período de 15 min a -20 a -10 °C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura hasta que se haya consumido todo el material de partida. Después de 5 horas, se dejó -10-20% de material de partida, por lo tanto, se añadieron 10 ml adicionales de LiAl (t-OBu)₃H (10 mmol) a la misma temperatura y se agitó durante una hora cuando la TLC indicó que se había consumido todo el material de partida. A esta mezcla de reacción se añadieron DMAP (7,5 g) y AC₂O (58,2 g, 616 mmol) y la solución se agitó a -10°C durante ~ 2-3 h. Al finalizar la reacción (como se indica por TLC) La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y 200 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3X:50 ml), salmuera y se secó sobre anhidro. Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y se coevaporó con tolueno (2 x 100 ml) para dar acetato de crudo como un aceite marrón claro. Este aceite se pasó a través de un tapón de gel de sílice (50 g) y se lavó con acetato de etilo al 20%/hexanos hasta que se recuperó todo el acetato. El disolvente se evaporó a presión reducida hasta dar el acetato deseado (**54**, 32 g) como un aceite incoloro.

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

1-(2-desoxi-2-fluoro-2-metilo-3-5-0-dibenzoílo-,8-D-ribofuranosilo)-N⁴-benzoilcitosina (**55**)

[0079] A una suspensión de N⁴-benzoilcitosina (20,39 g, 94,74 mmol) en 400 ml de HMDS se añadió (NH₄)₂SO₄ (250 mg) y se calentó a reflujo durante 4 h. El exceso de HMDS se eliminó a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en clorobenceno (1 l). A esta solución se le añadió una solución de acetato (25 g) en clorobenceno (250 ml) y SnCl₄

(190,4 mmol, 49 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h seguido de calentamiento a ~ 65° C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C a la que se añadieron NaHCO₃ (96 g, 1,14 mol) y acetato de etilo (500 ml) seguido por adición cuidadosa de agua (20 ml). Esta mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró al vacío, el residuo se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera (2 x 250 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido marrón amarillento pálido. Esto se disolvió en MeOH (250 ml), se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, para dar el producto deseado (**55**, 8,0 g) como un sólido blanquecino.

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

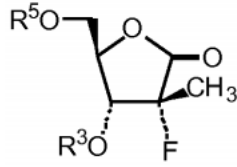
1-(2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-β-D-ribofuranosilo)citosina (**14**)

[0080] Una suspensión de **55** del Ejemplo 21 (16,7 g, 30,8 mmol, esquema 6) se trató con amoníaco metanólico (750 ml, 7 M en MeOH) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró a sequedad a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. Se añadió THF (400 ml) al sólido y se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con THF para dar **14** (6,7 g, 88%) como un polvo blanquecino.

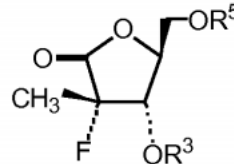
REIVINDICACIONES

1. Una 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metilo-D-ribono- γ -lactona de la siguiente fórmula general (49B) y su L-isómero (49B-L):

5



49B



49B-L

10

15

en donde R^3 y R^5 pueden ser independientemente H, CH_3 , 4-metilbenzoilo, 3-metilbenzoilo, 2-metilbenzoilo, para-fenilbenzoilo, $-C(O)-R$ (donde R es un C_1-C_{10} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, o una C_6-C_{20} arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato; preferiblemente acetilo, benzoilo, pivaloilo, 4-nitrobenzoilo, 3-nitrobenzoilo, 2-nitrobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 3-clorobenzoilo, 2-clorobenzoilo), bencilo, 4-metoxibencilo, tritilo, trialquilosililo, *t*-butilo-dialquilsililo, *t*-butildifenilsililo, THP, MOM o MEM; o, alternativamente, R^3 y R^5 están unidos a través de $-SiR_2-O-SiR_2-$ o $-SiR_2-$, en donde R es CH_3 , etilo, n-Pr o i-Pr.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65