



(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **12/04/2005** (51) Int. Cl.⁷: **C07H 19/00**
(22) Fecha de presentación: **07/10/2003**
(21) Número de solicitud: **PA03009148**

(71) Solicitante:
**CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL I. P. N.
Av. I.P.N., 2508 07360 Distrito Federal MX**

(72) Inventor(es):
**GUADALUPE BARBARA GORDILLO ROMAN
Av. I.P.N., 2508 Distrito Federal 07360 MX**

(74) Representante:
**MARTHA FIGUEROA PEREZ
Av. Instituto Politécnico Nacional numero
2508 Distrito Federal 07360 MX**

(54) Título: **OBTENCION DE COMPUESTOS DE (+-)-R-7-BENCILOXIMETIL-CICLOPENTA-CIS-[4,5] [1,3]-
OXAZOLO[3,2-A] PIRIMIDINONAS COMO PRECURSORES VERSATILES DE NUCLEOSIDOS
CARBOCICLICOS.**

(54) Title: **PROCESS FOR THE PREPARATION OF (+-) R-7- BENZYLOXYMETHYL- CYCLOPENTA- CIS- [4, 5][1, 3]-
OXAZOLO[3, 2-A] PYRIMIDINONE COMPOUNDS AS VERSATILE PRECURSORS OF CARBOCYCLIC
NUCLEOSIDES.**

(57) Resumen

La presente invencion describe un nuevo metodo de sintesis de nucleosidos carbociclicos Mediante el acoplamiento directo de la base nitrogenada a anillos carbociclicos a traves de la reaccion de yodofuncionalizacion de olefinas.

(57) Abstract

The present invention describes a novel method for the synthesis of carbocyclic nucleosides by means of the direct coupling of a nitrogenous base to carbocyclic rings through the reaction of iodinefunctionalization of olefins.

Obtención de compuestos de (±)-r-7-benciloximetil-ciclopenta-cis-[4,5][1,3]-oxazolo[3,2-a]pirimidinonas como precursores versátiles de nucleósidos carbocíclicos.

5 Campo de la Invención.

La presente invención se refiere al campo de la síntesis de compuestos químicos, específicamente a la síntesis de nucleósidos carbocíclicos.

Antecedentes de la invención.

10 La síntesis de moléculas biológicamente activas es una de las áreas más importantes de la investigación en química, ya que además de aportar nuevas técnicas de síntesis, permite contribuir al desarrollo de nuevos fármacos.

Actualmente el diseño de moléculas con actividad biológica a nivel de los ácidos nucleicos es muy eficiente para la síntesis de compuestos útiles en el tratamiento de diversos
15 padecimientos. Dentro de este campo, los análogos de nucleósidos, oligo y polinucleótidos han resultado ser potentes antivirales y antitumorales¹. Sin embargo, para hablar de la síntesis y mecanismos de acción de este tipo de compuestos es necesario examinar la estructura de los ácidos nucleicos así como sus funciones.

Los ácidos nucleicos están compuestos de largas cadenas de moléculas llamadas
20 nucleótidos, las cuales, a su vez, están compuestas de una base nitrogenada, una molécula de azúcar y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas son denominadas purinas y pirimidinas. Las primeras incluyen adenina y guanina y las segundas, citosina, timina y uracilo. Hay dos ácidos nucleicos diferentes, uno contiene el azúcar desoxirribosa o ácido desoxirribonucleico (ADN) y el otro contiene ribosa o ácido ribonucleico (ARN), ambos
25 ácidos contienen citosina y las mismas bases purínicas, sin embargo, timina aparece sólo en el ADN, mientras uracilo lo hace sólo en el ARN (figura 1).

La estructura tridimensional de los ácidos nucleicos se explica de acuerdo al modelo propuesto por Watson y Crick^{2a}, quienes con base en diversos estudios incluyendo la difracción de rayos X, sugirieron que la molécula de ADN está compuesta de dos cadenas
30 de nucleótidos dispuestas en una doble hélice. Dichas cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno formados entre las bases nitrogenadas las cuales se dirigen hacia el centro de la hélice, como se muestra en la figura 2. La disposición de las bases no es

aleatoria, una base purina en una cadena, siempre hace pareja con una pirimidina de la otra, es decir, la adenina se une específicamente con la timina formando dos puentes de hidrógeno y la guanina con la citosina formando tres.

Las unidades de azúcar, se encuentran hacia afuera de la doble hélice, junto con los grupos fosfato quienes llevan cargas negativas a lo largo de las cadenas. Cuando el ADN esta en solución *in vitro*, estas cargas se neutralizan con la unión a iones metálicos como el Na^+ , mientras que en estado natural *in vivo*, algunas proteínas cargadas positivamente se utilizan para la neutralización^{2b}.

Para el caso del ARN, la estructura tridimensional puede ser la doble hélice similar al ADN, aunque la estructura principal se forma de una sola cadena.

Con el modelo de Watson y Crick no sólo se explica la estructura tridimensional, si no también el proceso de transporte de la información genética en las especies. Debido a que las dos cadenas de polinucleótidos están unidas por puentes de hidrógeno, éstas pueden separarse sin romper enlaces covalentes. La especificidad del apareamiento de las bases sugiere que cada cadena separada puede actuar como un molde para la síntesis de una cadena nueva complementaria, de tal manera que ésta última puede ensamblarse perfectamente en la cadena original. La secuencia de la cadena nueva se determina por la cadena molde, por ejemplo, una adenina de la cadena original coloca a una timina en la cadena nueva debido a su apareamiento selectivo, éste fenómeno también se conoce como reconocimiento molecular. Por lo tanto, en la síntesis de ADN o replicación las dos cadenas de polinucleótidos se separan y cada una se utiliza como un molde para la síntesis de su complemento (figura 3), con esto se asegura la conservación de la información genética en las células^{2b}.

La replicación del ADN se lleva a cabo por enzimas específicas llamadas ADN polimerasas, quienes reconocen a las cadenas molde y catalizan la adición de nucleósidos presentes en la célula a la cadena nueva que se está sintetizando.

Es precisamente en el proceso de replicación, cuando la mayoría de los análogos de nucleósidos, debido a su parecido estructural con sus homólogos naturales, pueden actuar como inhibidores potentes de la replicación de ADN viral, ADN de células tumorales y de la acción de las enzimas ADN polimerasas (figura 3).

Por ejemplo, los análogos de nucleósidos: 1- β -D-arabinofuranosilcitosina (ara-C) (1) y 5-fluoro-2'-deoxiuridina (2) muestran actividades anticancerígenas³, el 2'-fluoro-5-yodo-1- β -

D-arabinofuranosilcitosina (FMAU) (3) y 2'-fluoro-5-yodo-1-β-D-arabinofuranosiluracilo (FIAU) (4), exhiben actividad contra el virus del herpes simple (VHS)⁴ y actualmente algunos análogos de nucleósidos como el 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT) (5) y 2', 3'-dideoxicitidina (ddC) (6) son drogas importantes en el tratamiento contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁵. Las estructuras de éstos nucleósidos se muestran en la figura 4.

Sin embargo, este tipo de nucleósidos presenta dos problemas, el primero de ellos es que son sustratos sensibles para las glicosilasas lo que provoca su degradación antes de completar su función terapéutica, y el segundo, es su incapacidad para diferenciar entre las células normales y las células infectadas por virus o cancerígenas. Con el fin de evitar estas degradaciones enzimáticas y de mejorar la selectividad, se han sintetizado análogos de nucleósidos con otro tipo de modificaciones en su estructura, ya sea en el azúcar o en la base nitrogenada.

De gran interés son los análogos de nucleósidos modificados en el anillo de furano donde el átomo de oxígeno se ha remplazado por un grupo metileno, genéricamente denominados nucleósidos carbocíclicos. Estos compuestos han recibido mucha atención en las últimas dos décadas debido a que exhiben actividades biológicas interesantes y buena resistencia a las glicosilasas⁶.

Dentro de los carbonucleósidos más importantes con actividad biológica se encuentran aristeromicina (7)⁷ y neplanocina (8)⁸, los cuales son de origen natural, y poseen un amplio espectro antibacterial; el análogo carbocíclico BVDU (9)⁹, que se utiliza actualmente en el tratamiento de las infecciones por VHS y VVZ (virus de varicela Zoster) y por último los carbonucleósidos carbovir (10)¹⁰ y abacavir (11)¹¹ son potentes inhibidores del VIH (figura 5).

Hasta antes de la presente invención, la síntesis de nucleósidos carbocíclicos se hacía de dos maneras diferentes:

- a) Mediante un acoplamiento directo de la base heterocíclica al anillo carbocíclico funcionalizado, y
- b) Mediante la construcción lineal de la base heterocíclica a partir de un sustituyente amino en el anillo carbocíclico.

La primera estrategia ha sido el objetivo principal de extensos trabajos de síntesis los cuales se han resumido en diversas revisiones^{12,13,14}, mientras que la segunda, se puede

llevar a cabo más fácilmente a través de métodos lineales muy bien conocidos en la literatura¹⁵.

Con el fin de dar una idea general sobre las técnicas de síntesis de carbonucleósidos conocidas hasta la fecha, se describe un ejemplo de cada una de las principales estrategias de acoplamiento directo entre la base nitrogenada y el carbociclo, así como un ejemplo de construcciones lineales de bases purínicas y pirimidínicas.

1. Acoplamiento directo de la base heterocíclica y el anillo carbocíclico.

El acoplamiento directo, puede llevarse a cabo por cuatro métodos conocidos principales:

10

1.1) *Desplazamiento catalizado por paladio de un éster o epóxido alílico.*

Este es uno de los métodos más utilizados en la síntesis de carbonucleósidos, en el cual un éster o epóxido alílico se trata con Pd (0) para generar un complejo intermediario de alil-paladio, el cual reacciona con un anión de una purina o de una pirimidina. En este acoplamiento ambos regioisómeros del éster (**12**) ó (**13**) forman el mismo complejo de alil-paladio (**14**), donde el Pd se encuentra por la cara anti al grupo R. El complejo sufre el ataque nucleofílico por la base nitrogenada en el carbono con menor impedimento estérico y de manera anti al átomo de Pd, lo que provoca la formación del carbonucleósido (**15**) con retención de la configuración (figura 6)¹³.

20 El primer ejemplo de sustitución directa de una base heterocíclica en un anillo carbocíclico, catalizada por Paladio, fue informado por Trost en una síntesis racémica de aristeromicina¹⁶ (figura 7).

La síntesis inicia con la reacción entre el monoepóxido del ciclopentadieno (**16**) y adenina en presencia del catalizador de paladio (0) generado *in situ*. De la reacción se obtiene el producto 1,4-*cis* alquilado (**17**), en un rendimiento del 67%. La siguiente etapa de la síntesis, involucra la sustitución del alcohol alílico (**17**) por el grupo nitrosulfonilmetano la cual genera la nitrosulfona (**19**) con retención de la configuración. Las subsecuentes reacciones de *cis*-hidroxilación del doble enlace con KMnO₄ seguido por la protección del *vic*-diol y la conversión de la nitrosulfona al ácido carboxílico utilizando O₃ en solución de metóxido de sodio producen el éster (**21**) en 75%. Finalmente, la reducción con DIBAL-H del éster (**21**) produce el carbonucleósido aristeromicina (**22**) en un rendimiento del 66%.

30

1.2) Acoplamiento directo por reacción de Mitsunobu.

Otro de los métodos más utilizados para la conexión del anillo carbocíclico y la base heterocíclica es la reacción de Mitsunobu. La activación de un grupo hidroxilo por el complejo formado entre un azodicarboxilato y trifenilfosfina permite la sustitución directa de un alcohol, con inversión de la configuración.

Un ejemplo reciente del acoplamiento de Mitsunobu para la síntesis del nucleósido carbocíclico (**26**) se describió por Lundt¹⁷ y se muestra en el figura 8. La reacción del alcohol alílico (**23**) con 6-cloropurina como nucleófilo, en presencia de DEAD y PPh₃ genera el análogo de nucleósido (**24**) como principal producto N⁹-alquilado. La reducción de la lactona usando borohidruro de calcio y el tratamiento con NH₃ genera en rendimiento moderado el nucleósido carbocíclico (**26**).

1.3) Desplazamiento nucleofílico de un ión haluro o de un alcohol activado.

El desplazamiento directo S_N2 de halógenos, mesilatos, tosilatos o triflatos ha sido utilizado también en el acoplamiento del anillo carbocíclico y la base nitrogenada. Dicho método se ilustra en la síntesis de Neplanocina, descrita recientemente por Hegedus¹⁸. La síntesis involucra el uso del butenólido (**27**) como materia prima, de tal forma que la *cis*-dihidroxiación de éste con KMnO₄ y la protección del diol generan el correspondiente acetónido, el que a su vez sufre una apertura de la lactona y una ciclación del correspondiente alcohol tipo Wadsworth-Emmons¹⁹ para producir la cetona α, β-insaturada (**30**). Con la reducción del carbonilo y protección del correspondiente alcohol, de este último compuesto se genera el mesilato (**31**) que es el sustrato apropiado para el desplazamiento nucleofílico por adenina y que en presencia de K₂CO₃ da el producto de sustitución correspondiente. La eliminación de los dos grupos protectores con BCl₃ completa la síntesis del carbonucleósido Neplanocina (**32**) en un 41% (figura 9).

1.4) Apertura de un epóxido.

La apertura de un epóxido por purinas y pirimidinas en presencia de bases como NaH y K₂CO₃ es bien conocida, sin embargo en la mayoría de los casos los rendimientos son bajos²⁰. Este método lleva a la formación de un grupo hidroxilo en posición α respecto a la base nitrogenada, desafortunadamente, la falta de regioselectividad en la apertura y la

dependencia de ésta a efectos estéricos y electrónicos lleva por lo general a obtener una mezcla de isómeros.

De manera diferente, la reacción de un epóxido utilizando bases nitrogenadas como la timina y ácidos de Lewis como catalizadores, ha sido descrita con rendimientos aceptables. Tal es el caso de la reacción entre el epóxido (33) y (bistrimetilsilil)timina (34) en presencia de BF_3 para dar el carbonucleósido (35) en un 71% de rendimiento (figura 10)²¹.

2. Construcción lineal de la base heterocíclica a partir de un sustituyente amino

10 La base nitrogenada de los nucleósidos carbocíclicos puede introducirse a través de una estrategia lineal en la cual un grupo amino presente en el carbociclo se usa para construir al heterociclo. Cuando se usa dicha estrategia, el grupo amino se convierte en el N-9 de la purina o en el N-1 de la pirimidina, según sea el caso.

15 2.1) *Síntesis de purinas.*

La construcción de adenina y sus derivados generalmente se lleva a cabo por la reacción de una cicloalquilamina sustituida con 4,6-dicloropirimidinas sustituidas para generar la cicloalquilaminopirimidinas. Estos compuestos su vez se condensan con trietil o trimetil ortoformato generando la purina requerida.

20 Márquez y colaboradores²² utilizaron este método en la síntesis de carbonucleósidos anclados conformacionalmente tal y como se muestra en el figura 11. La cicloalquilamina (36) reacciona con 5-formamido-4,6-dicloropirimidina en presencia de Et_3N para producir el formil derivado (37) en 78%. El cierre del anillo de imidazol de (37) se lleva a cabo por reacción con dietil ortoformato y HCl y genera la correspondiente 6-Cl-purina (38). El
25 desplazamiento del ión cloruro por NH_3 produce la adenina (39) en buenos rendimientos, la cual después de la desprotección de los grupos hidroxilo bajo las condiciones mostradas en el figura 11 genera el carbonucleósidos (40).

2.2) *Síntesis de pirimidinas.*

30 Las pirimidinas pueden ser preparadas generalmente por ciclación ácida de acrilolureas, las cuales pueden ser formadas de la reacción entre cicloalquilaminas sustituidas y acrilol isocianatos.

Este método ha sido utilizado eficazmente por Evans y colaboradores en la síntesis de carbonucleósidos²³. Como se observa en el figura 12, el 5-etil-uracilo se preparó de manera lineal en el carbociclo a partir de una ciclación ácida de la acrilolurea (43), la cual a su vez proviene de la reacción de 3-etoxi-N-carboetoxi-2-etilacrilamida (42) y la 5 cicloalquilamina (41).

Así debido a la importancia farmacéutica de los carbonucleósidos resulta interesante la investigación sobre nuevas y eficientes síntesis totales de los mismos, como también la búsqueda de nuevos derivados con potentes actividades antivirales.

Hasta antes de la presente invención no existían métodos simplificados para la obtención de carbonucleósidos. Así mismo, la invención plantea nuevas rutas de síntesis para su obtención de una manera sencilla y económica y la obtención de nuevos carbonucleósidos, compuestos que presentan una marcada actividad antiviral o anticancerígena y una baja toxicidad.

15 **Breve descripción de los dibujos.**

Figura 1. Componentes del ADN y ARN.

Figura 2. Estructura tridimensional del ADN.

Figura 3. Replicación del ADN (izquierda) e inhibición por análogos estructurales de nucleósidos (derecha).

20 **Figura 4.** Análogos de nucleósidos con actividad biológica importante.

Figura 5. Carbonucleósidos con actividad biológica importante.

Figura 6. Síntesis de carbonucleósidos según Crimmins.

Figura 7. Sustitución directa de una base heterocíclica en un anillo carbocíclico catalizada por Paladio según Trost.

25 **Figura 8.** Reacción de Mitsunobu.

Figura 9. Síntesis de Neplanocina.

Figura 10. Reacción de un epóxido según Maag.

Figura 11. Síntesis de carbonucleósidos anclados conformacionalmente según Márquez.

Figura 12. Síntesis de pirimidinas según Evans.

30 **Figura 13.** Reacción de yodofuncionalización de olefinas.

Figura 14. Técnica de Kim y Misco.

- Figura 15.** Método sintético de la invención para la obtención de nucleósidos carbocíclicos.
- Figura 16.** Síntesis de 3-ciclopenten-1-il-metanol.
- Figura 17.** Síntesis de compuestos tricíclicos ciclopenta-oxazolo de la invención.
- 5 **Figura 18.** Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para los compuestos (55), (56) y (57). Los espectros se obtuvieron en una mezcla de CDCl_3 + MeOD y los desplazamientos químicos se dan en ppm.
- Figura 19.** Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para los compuestos (55), (56) y (57). Los espectros se obtuvieron en una mezcla de CDCl_3 + MeOD y los
- 10 desplazamientos químicos se dan en ppm.
- Figura 20.** Perspectiva molecular del compuesto (56), la numeración corresponde a la usada en el archivo CIF.
- Figura 21.** Síntesis I de análogos conocidos como intermediarios en la síntesis de carbonucleósidos.
- 15 **Figura 22.** Síntesis II de análogos conocidos como intermediarios en la síntesis de carbonucleósidos.
- Figura 23.** Reacción de eliminación (a), hidrólisis básica (b) e hidrogenación catalítica (c) de los compuestos de la presente invención.
- Figura 24.** Síntesis conocidas de carbonucleósidos.
- 20 **Figura 25.** Resumen del método de síntesis de carbonucleósidos de la presente invención.
- Figura 26.** Espectro de ^1H (300 MHz) del compuesto (55) en CDCl_3 .
- Figura 27.** Espectro de ^1H (300 MHz) del compuesto (56) en CDCl_3 .
- Figura 28.** Espectro de ^1H (300 MHz) del compuesto (57) en MeOD.
- 25 **Figura 29.** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto (71) en CDCl_3 .
- Figura 30.** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto (73) en CDCl_3 .

Objetivos de la invención.

- Por lo anterior, es uno de los objetivos de la presente invención proporcionar métodos
- 30 simplificados y eficientes de obtención de carbonucleósidos.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos métodos de síntesis de carbonucleósidos mediante el acoplamiento directo de la base nitrogenada a anillos carbocíclicos a través de la reacción de yodofuncionalización de olefinas.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos métodos de síntesis de carbonucleósidos utilizando derivados del 3-ciclopenten-1-il metanol y bases pirimidínicas.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos métodos de síntesis de carbonucleósidos que permitan obtener carbonucleósidos nuevos y aquellos ya descritos como carbonucleósidos biológicamente activos.

Es otro de los objetivos de la invención proporcionar nuevos compuestos que sirvan como material de partida para la obtención de carbonucleósidos nuevos y de aquellos ya descritos como carbonucleósidos biológicamente activos.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos carbonucleósidos con actividad biológica.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que contengan los carbonucleósidos nuevos obtenidos en la presente.

Descripción detallada de la invención.

Los métodos de síntesis de la presente invención se basan en el acoplamiento de la base nitrogenada y el anillo de cinco miembros en la síntesis de carbonucleósidos mediante la reacción de yodofuncionalización de olefinas; dicho método posee una gran versatilidad en la introducción de diferentes grupos funcionales partiendo de un doble enlace²⁴. La técnica común para la yodofuncionalización involucra el uso de yodo o *N*-yodo-succinimida en presencia de un doble enlace y una subsiguiente adición de un nucleófilo (figura 13).

En la literatura se encuentran descritos muy pocos ejemplos de síntesis de nucleósidos naturales que utilicen la yodofuncionalización de olefinas como etapa clave en el acoplamiento entre las bases nitrogenadas y el azúcar. Tal es el caso de la técnica informada por Kim y Misco²⁵, la cual consiste en el acoplamiento entre timina sililada y el glicol furánico (45) para la síntesis de nucleósidos tipo (48) (figura 14).

Para la presente invención y de manera general, la ruta sintética para la obtención de carbonucleósidos comienza con el compuesto tipo I, derivado de la protección del 3-ciclopenten-1-il metanol, figura 15. Posteriormente por reacciones de eliminación y/o

sustitución del yodo y la correspondiente desprotección se obtienen los nucleósidos carbocíclicos, tipo IV y VI.

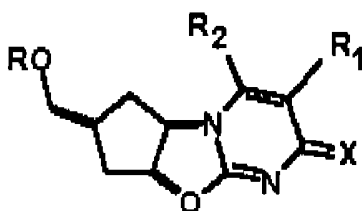
La primera etapa de los métodos de síntesis de carbonucleósidos de la presente invención, consiste en la protección del grupo hidroxilo del compuesto 3-ciclopenten-1-il metanol mediante una reacción de eterificación. Dicha protección se hace preferentemente en presencia de Bromuro de bencilo e Hidruro de sodio. Posteriormente el éter obtenido de fórmula I,

10



donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, se hace reaccionar con una pirimidina sililada mediante una reacción de acoplamiento a través de yodofuncionalización de olefinas en presencia de yodo molecular, obteniéndose compuestos de fórmula II'

15

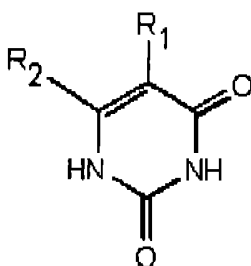


20

donde R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo, R₂ es -SC₆H₅ ó H y X es O ó NH.

Para los fines de la presente invención, las pirimidinas utilizadas pueden ser pirimidinas-5-sustituidas, pirimidinas-6-sustituidas, y/o pirimidinas-5,6-sustituidas. En una de las modalidades de la invención las pirimidinas utilizadas son de la fórmula³¹

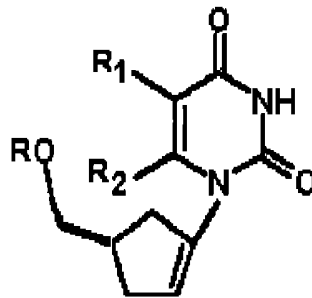
25



30 En uno de los métodos de síntesis de la invención, los compuestos de formula II' se someten a reacciones de eliminación en presencia de una base seleccionada de *t*-

butóxido de potasio (*t*-BuOK) y 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecano (DBU), obteniéndose compuestos de fórmula IV'

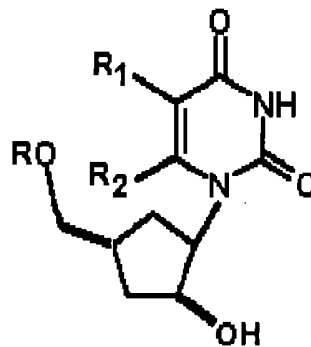
5



10

En otro de los métodos de síntesis de la invención, los compuestos de formula II' se someten a hidrólisis básica, donde dicha hidrólisis se realiza preferentemente en presencia de NaOH en etanol, obteniéndose los compuestos de formula V,

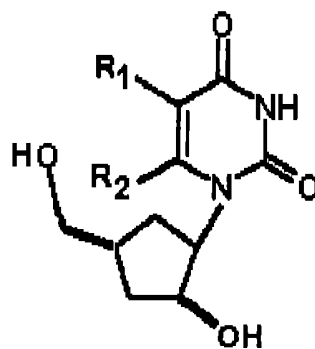
15



20

Posteriormente, los compuestos de fórmula V se someten a una hidrogenación catalítica, preferentemente en presencia de Pd/C y ácido acético, obteniéndose los siguientes carbonucleósidos de fórmula VI que son conocidos en la literatura.

25



30

Por otra parte, los compuestos de fórmula III y IV sirven como inhibidores de la replicación de ADN y poseen actividad antitumoral y antiviral, por lo que pueden usarse en tratamientos contra enfermedades que tengan esta característica. Así mismo, con los compuestos mencionados se pueden generar composiciones farmacéuticas con actividad terapéutica en presencia de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como una manera de ilustrar la presente invención, se presentan los siguientes ejemplos, sin que ello limite el alcance de la misma.

Ejemplo 1. Preparación de 3-ciclopenten-1-il metanol.

5 Para la obtención de 3-ciclopenten-1-il metanol, la síntesis se llevó a cabo en tres pasos según metodología ya descrita²⁶ y que se muestra en el figura 16. La reacción de cicloalquilación de malonato de dimetilo con *cis*-1,4-dicloro-2-buteno se llevó a cabo en presencia de LiH en una mezcla tetrahidrofurano (THF) – 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU) (9:1) como disolvente. De esta reacción se obtuvo el ácido 3-ciclopenten-1,1-dicarboxílico (**49**) en un 90 % de rendimiento como cristales blancos. Este
10 último compuesto se descarboxiló a 120°C por 6 h obteniéndose un aceite de color amarillo con olor irritante y que correspondió al ácido 3-ciclopenten-1-carboxílico (**50**). Este monoácido se purificó por dos métodos diferentes, el primero, por destilación como indica la técnica descrita y el segundo por cromatografía en columna utilizando sílica gel como
15 fase estacionaria y una mezcla de hexano/EtOAc (9:1) como fase móvil. Los compuestos (**49**) y (**50**) han sido descritos²⁶ y sus datos espectroscópicos corresponden a los publicados en la literatura.

Posteriormente se realizó la reacción de reducción de (**50**) con LiAlH₄ en THF a 0°C obteniéndose así el 3-ciclopenten-1-il metanol (**51**), en un 98% de rendimiento. Este
20 alcohol se encuentra caracterizado en la literatura y sus datos espectroscópicos no mostraron diferencias significativas con los descritos.

Ejemplo 2. Protección del grupo hidroxilo del 3-ciclopenten-1-il metanol.

Una vez obtenido el alcohol (**51**), el segundo paso en la ruta de síntesis (figura 15)
25 consistió en la protección del grupo hidroxilo, para ello se realizó una reacción de eterificación utilizando bromuro de bencilo en presencia de NaH en THF anhidro, formándose el éter bencilico (**54**), en un rendimiento similar al informado.

Ejemplo 3. Acoplamiento del éter bencilico con la base siliada.

30 Posteriormente el éter (**54**) se sometió a una reacción de acoplamiento con timina siliada en presencia de yodo molecular, obteniéndose a las 12 h de reacción un sólido blanco en un 30% de conversión. Después de su purificación por recristalización (CH₂Cl₂/hexano,

1:9) el producto se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C . Al hacer el análisis del espectro de ^1H (figura 26) se observó una señal simple en 7.06 ppm correspondiente al CH de la timina y una señal simple en 1.90 ppm correspondiente al grupo CH_3 de la misma, obteniéndose como producto de la reacción el compuesto 7-benziloximetil-3-metil-5aH-ciclopenta-cis-
5 [4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ona (**55**) (figura 17). El rendimiento de esta reacción se optimizó hasta un 72 % cuando el tiempo de reacción se aumentó a 72 h.

La reacción de yodofuncionalización también se llevó a cabo utilizando las bases pirimidínicas uracilo y citosina, en ambos casos, se observó la formación de los correspondientes compuestos tricíclicos ciclopenta-oxazolo (**56**) y (**57**) (figura 17).

10

Ejemplo 4. Espectrometría de RMN de los compuestos obtenidos.

En las figuras 18 y 19 se presentan algunos de los desplazamientos importantes de ^1H y ^{13}C para los tres compuestos nuevos (**55**), (**56**) y (**57**), con el fin de realizar una comparación entre ellos. Los espectros de RMN de ^1H para los tres compuestos se
15 muestran en las figuras 26, 27 y 28. Como se puede apreciar, los desplazamientos de los hidrógenos H-6, H-7 y H-8 y sus correspondientes carbonos del anillo de ciclopentano no muestran diferencias significativas entre los tres compuestos. De manera diferente, los hidrógenos H-5a, H-8a y H-4 del compuesto derivado de citosina (**57**) se desplazan a frecuencias altas con respecto a los desplazamientos de los mismos hidrógenos de los
20 compuestos (**55**) y (**56**) derivados de timina y uracilo, en el orden de 0.3 ppm. Mientras que los carbonos correspondientes siguen la misma tendencia pero el desplazamiento, pero el desplazamiento se encuentra en el orden de 3 ppm.

Ejemplo 5. Análisis de difracción de rayos X de los compuestos obtenidos.

25 Para el compuesto **56** se obtuvieron cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos X. En la figura 20 se muestra el diagrama ORTEP, en donde se puede observar la orientación syn del uracilo con respecto al grupo benziloximetilo, la cual es característica de los grupos unidos a los carbonos C-1' y C-4' en los nucleósidos naturales; además se confirma la estereoquímica asignada a estos compuestos. La conformación del anillo de
30 ciclopentano en el estado sólido es de sobre con los átomos C-11, C-10, C-9 y C-13 en el plano y el átomo C-12 elevado por 12 grados fuera de él. Las distancias de enlace C-C

para el ciclopentano oscilan entre 1.47-1.52 Å las cuales son ligeramente menores a 1.54 Å que es el valor promedio de la distancia de enlace C-C en ciclopentanos.

En el anillo de oxazol, la distancia de enlace C-N es de 1.41 Å, el cual es un valor muy cercano al promedio para enlaces C-N. (1.47 Å) De manera diferente, la distancia de enlace C-O en el mismo anillo, es ligeramente menor al promedio para enlaces C-O (1.4 Å). La base pirimidínica y el anillo de oxazol son planos y coplanares entre sí. La disposición del anillo de ciclopentano con respecto al anillo de oxazol es perpendicular y los ángulos de valencia que definen tal posición son N1-C9-C13 y O8-C10-C11 y tiene un valor de 111.73° y 110.33° respectivamente.

10

Ejemplo 6. Síntesis de carbonucleósidos usando los compuestos 55 y 56 como intermediarios en presencia de t-BuOK y DBU.

Los compuestos **55** y **56** se sometieron a reacciones de eliminación con las bases t-BuOK y DBU. Para el caso de la reacción en presencia de t-butoxido de potasio en diferentes disolventes (THF, t-BuOH y DMF) y a diferentes temperaturas (20°C y 50°C) se obtuvo en buenos rendimientos el compuesto que contenía la olefina más sustituida (figura 23). Por último cuando se empleo DBU, los resultados fueron los mismos que para el caso de t-butoxido de potasio. Mediante ésta estrategia se formaron los compuestos **71** y **72**.

En el espectro de RMN de ¹H para los compuestos **71** (figura 29) y **72** se destacan las señales en 5.80 y 6.10 ppm respectivamente correspondientes al protón vinílico en el carbociclo. En el espectro de RMN de ¹³C se manifiesta la presencia del doble enlace formado por las señales en 140.0 y 127.8 ppm para el compuesto **71** y en 141.4 y 127.8 ppm para el compuesto **72**.

25 *Ejemplo 7. Síntesis de carbonucleósidos usando los compuestos 55 y 56 como intermediarios mediante hidrólisis básica.*

Los compuestos **55** y **56** fueron sometidos a hidrólisis básica en presencia de NaOH en etanol a temperatura ambiente obteniéndose los 2'-hidroxi-3'-deoxipirimidín-carbonucleósidos **73** y **74** en buenos rendimientos (figura 23).

30 En el espectro de RMN de ¹H de estos compuestos es importante destacar la señal en 9.64 (**73**) (figura 30) o 9.41 (**74**) ppm asignada al protón del grupo NH de la timina libre y las señales en 4.72 (**73**), 4.78 (**74**) y 4.25 (**73**), 4.22 (**74**) ppm correspondientes a los

protones H-1' y H-2' respectivamente. Además la presencia del grupo hidroxilo se confirma por la aparición de las bandas anchas en 3420 y 3444 cm^{-1} en el espectro de IR.

Ejemplo 8. Obtención de carbonucleósidos.

5 Posteriormente, los alcoholes **73** y **74** se sometieron a una hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C y ácido acético con lo cual se obtuvieron los carbonucleósidos **75** y **76** (figura 23), que son conocidos en la literatura^{29,30}.

Haciendo una comparación entre las síntesis descritas para los carbonucleósidos **75** y **76** (figura 24) y la síntesis propuesta de la presente invención (figura 25), se observa que ésta
10 última presenta múltiples ventajas ya que el número de pasos es significativamente menor, los reactivos empleados son de fácil adquisición y los rendimientos son mejores que con los métodos reportados en la literatura.

Así mismo, el éter bencílico **54** utilizado como materia prima en el proceso de síntesis, es de fácil formación en el laboratorio.

15 A diferencia de las síntesis conocidas y mostradas en las figuras 21 y 22, la síntesis de la presente invención tiene la ventaja de obtener al sistema ciclopenta-oxazol en una sola etapa y en buenos rendimientos. La presente invención también se puede aplicar en el uso de uracilo y citosina como bases pirimidínicas. Además, los compuestos ciclopenta-oxazol **55**, **56** y **57** se encuentran completamente caracterizados y al igual que otros análogos
20 conocidos, son intermediarios versátiles en la síntesis de carbonucleósidos.

Por otro lado, previamente se informaron en la literatura dos análogos de **55** como intermediarios para la síntesis de carbonucleósidos^{27,28}. Las estructuras y método de obtención de estos compuestos se muestran en las figuras 21 y 22. Como se puede observar, la síntesis de los compuestos **61** y **65** sólo se ha explorado utilizando timina
25 como base y en ambas la formación del sistema ciclopenta-oxazol necesita por lo menos dos reacciones previas. Este método es muy limitado en comparación con los métodos de síntesis de la presente invención, ya que en estos últimos pueden ocuparse bases pirimidínicas en general, obteniéndose una mayor variedad de carbonucleósidos en rendimientos adecuados.

30 Así mismo los datos espectroscópicos del compuesto **61** se conocen, mientras que para **65** no se describen; además de que no existe ningún reporte en el que se realice el estudio de la difracción de rayos X de esta clase de compuestos. Esta situación es

completamente diferente a la que se presenta para los compuestos obtenidos mediante los métodos de síntesis de la presente invención.

Bibliografía.

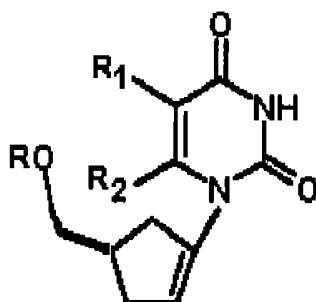
- 5 1. a) Ichikawa, E.; Kato, K.; *Curr. Med. Chem.* **8**, 385 (2001). b) *Current Pharmaceutical Design* **3**, 240 (1997). c) Isono, K.; *J. Antibiot.* **41**, 1711 (1988)
2. a) Watson, J. D.; Crick, F. H. *Nature* **171**, 737 (1957) b) Lewin B. *GENES*, Oxford University press, 7ª edición, USA, 2000, pag. 1-17
3. Carter, S. *Cancer Res.* **23**, 1226 (1923)
- 10 4. Benigni, D.; Brodfucher, P. *J. Org. Chem.* **53**, 85 (1988)
5. De Clerq, E. *J. Med. Chem.* **29**, 1561 (1986)
6. Bricaud, H.; Herdewijn, P.; De Clerq, E. *Biochem. Pharmacol.* **3583** (1983)
7. Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M. *J. Antibiot.* **21**, 255 (1968)
8. Borchardt, R.; Keller Y. *J. Biol. Chem.* **259**, 4353 (1984)
- 15 9. De Clerq, E.; Balzarini, J.; Bernaerts, R.; Herdewijn, P.; Verbruggen, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **126**, 397 (1985)
10. Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **33**, 17 (1990)
11. Katagari, N.; Nomura, M. *J. Med. Chem.* **35**, 1882 (1992)
12. Zhu, X. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **3**, 651, (2000)
- 20 13. Crimmins, M. *Tetrahedron* **54**, 9229 (1998)
14. Agrofolio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S. R.; Earl, R.; Guedj, R. *Tetrahedron* **50**, 10611 (1994)
15. a) Katagiri, N.; Nomura, M.; Sato, H.; Kaneko, C. *J. Med. Chem.* **35**, 182 (1992). b) Evans, C.; Roberts, S.; Shoberu, K.; Sutherland, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1** 589 (1992).
- 25 16. Trost, B.; Kuo, G.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 621 (1988)
17. Johansen, S.; Lundt, I. *Eur. J. Org. Chem.* 1129 (2001)
18. Hegedus, L.; Geisler, L. *J. Org. Chem.* **65**, 4200 (2000)
19. Marquez, V.; Lim, T.; Tseng, C.; Markovac, A.; Priest, M.; Khan, M.; *J. Org. Chem.* **53**, 5709 (1988).
- 30 20. Biggadike, K.; Borthwick, A.; Exall, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1083 (1987)
21. Maag, H.; Rydzewski, R. *J. Org. Chem.* **57**, 5823 (1992)

22. Shin, K.; Ryong, H.; Clifford, G.; Marquez, V. *J. Org. Chem.* **65**, 2172 (2000)
23. Wyatt, P.; Anslow, A.; Coombs, B.; Cousins, R.; Evans, D.; Glibert, V.; Humber, D.; Paternoster, I.; Sollis, S.; Tapolczay, D.; Wiengarten, G. *Nucleosides and Nucleotides* **14**, 2039 (1995)
- 5 24. a) Barluenga, J.; González, J.; Campos, P.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** 319 (1985).
25. Kim, U. C.; Misco, F. P. *Tetrahedron Letters* **33**, 5733 (1992)
26. Smith A. B. *Organic Syntheses* **75**, 195-199
27. Lin T.; Zhang, X.; Wang, Z.; Prussoff, W. H. *Synth. Commun.* **18**, 925 (1988)
- 10 28. Biggadike, K.; Borthwick, A.; Exall, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 458 (1990)
29. Shealy, F. Y.; O' Dell, A. C.; Thorpe, C. M.; Coburn, C. W. *J. Heteroatom. Chem.* **20**, 655. (1983).
30. Hronowski, J. L.; Szarek, A. W. *Can. J. Chem.* **63**, 2787 (1985).
31. Garg, R.; Gupta, S. P.; Gao, H.; Babu, M. S.; Debnath, A. K.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **99**, 3525 (1999).
- 15

Reivindicaciones.

1. Un nucleósido carbocíclico de fórmula

5



caracterizado porque R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

10

2. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 1 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

3. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 1 caracterizado porque R es Me, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

15

4. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 1 caracterizado porque R es etilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

5. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 1 caracterizado porque R es propilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

6. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 2 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es metilo y R₂ es H.

20

7. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 2 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es H y R₂ es H.

8. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 a 7 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

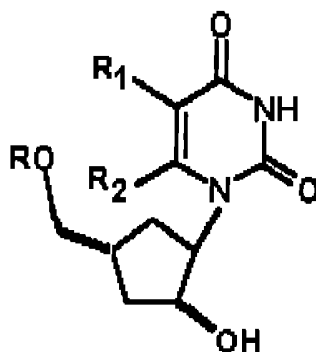
25

9. El uso del compuesto de la reivindicación 1 a 7 como agente antiviral y antitumoral.

10. El uso del compuesto de la reivindicación 1 a 7 para el tratamiento de enfermedades virales.

11. Un nucleósido carbocíclico de fórmula

30



5

caracterizado porque R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

10

12. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 11 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

13. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 11 caracterizado porque R es Me, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

14. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 11 caracterizado porque R es etilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

15

15. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 11 caracterizado porque R es propilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

16. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 12 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es metilo y R₂ es H.

20

17. El nucleósido carbocíclico de la reivindicación 12 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es H y R₂ es H.

18. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 11 a 17 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

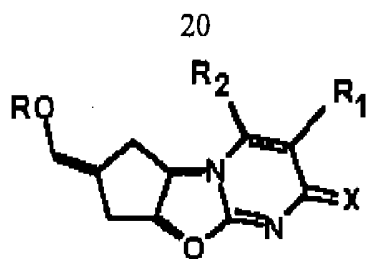
25

19. El uso del compuesto de la reivindicación 11 a 17 como agente antiviral y antitumoral.

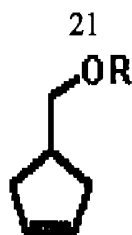
20. El uso del compuesto de la reivindicación 11 a 17 para el tratamiento de enfermedades virales.

21. Un compuesto de fórmula

30



- 5 caracterizado porque R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, R₁ es -C₂H₅,
 -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo, R₂ es -SC₆H₅ ó H y X es O ó NH.
22. El compuesto de la reivindicación 21 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es -C₂H₅,
 -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo, R₂ es -SC₆H₅ ó H y X es O ó NH.
- 10 23. El compuesto de la reivindicación 21 caracterizado porque R es Me, R₁ es -C₂H₅, -
 C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo, R₂ es -SC₆H₅ ó H y X es O ó NH.
24. El compuesto de la reivindicación 21 caracterizado porque R es etilo, R₁ es -C₂H₅, -
 C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo, R₂ es -SC₆H₅ ó H y X es O ó NH.
25. El compuesto de la reivindicación 21 caracterizado porque R es propilo, R₁ es -C₂H₅,
 -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo, R₂ es -SC₆H₅ ó H y X es O ó NH.
- 15 26. El compuesto de la reivindicación 22 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es
 metilo, R₂ es H y X es O.
27. El compuesto de la reivindicación 22 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es H, R₂
 es H y X es O.
28. El compuesto de la reivindicación 22 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es H, R₂
 20 es H y X es NH.
29. El uso del compuesto de la reivindicación 21 a 28 para la síntesis de nucleósidos
 carbocíclicos.
30. El uso de la reivindicación 29, donde la síntesis de nucleósidos carbocíclicos se
 realiza mediante reacción de yodofuncionalización de olefinas.
- 25 31. Un método de obtención de nucleósidos carbocíclicos caracterizado porque
 comprende:
- a) el acoplamiento de una pirimidina a través de su base nitrogenada y el anillo de
 cinco miembros del compuesto con grupo hidroxilo protegido de fórmula I

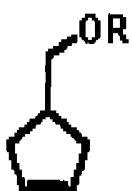


5 donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, mediante una reacción de yodofuncionalización de olefinas,

- b) la eliminación y/o sustitución del yodo y,
- c) la desprotección del grupo hidroxilo protegido.

10 32. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a) Proteger el grupo hidroxilo del compuesto 3-ciclopenten-1-il metanol mediante una reacción de eterificación, obteniéndose el compuesto de fórmula I



15 donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos,

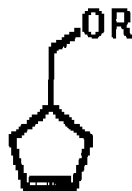
20 b) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con una pirimidina sililada mediante una reacción de acoplamiento a través de yodofuncionalización de olefinas en presencia de yodo molecular, obteniéndose el compuesto de la reivindicación 21.

25 c) Hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación 21 con una base seleccionada del grupo que consiste de *t*-butóxido de potasio y 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecano mediante una reacción de eliminación, obteniéndose los carbonucleósidos de la reivindicación 1.

33. El método de la reivindicación 32 caracterizado porque la reacción de eterificación del inciso a), se realiza en presencia de bromuro de bencilo e hidruro de sodio.

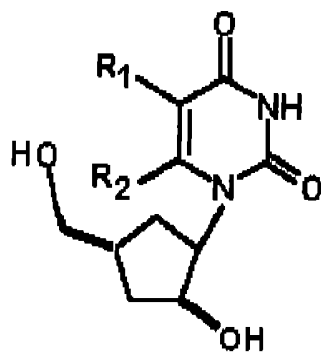
30 34. El método de la reivindicación 32 caracterizado porque la pirimidina se selecciona del grupo que consiste de pirimidinas-5-sustituidas, pirimidinas-6-sustituidas, y/o pirimidinas-5,6-sustituidas.

35. El método de la reivindicación 34 caracterizado porque la pirimidina es timina, citosina o uracilo.
36. El método de la reivindicación 32 a 35 caracterizado porque la reacción de eliminación del inciso c) se realiza en presencia de *t*-butóxido de potasio.
- 5 37. El método de la reivindicación 32 a 36 caracterizado porque la reacción de eliminación del inciso c) se realiza en presencia de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecano.
38. El método de la reivindicación 32 a 37 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es H, R₂ es H ó metilo y X es O.
39. El método de la reivindicación 31, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- 10 a) Proteger el grupo hidroxilo del compuesto 3-ciclopentén-1-il metanol mediante una reacción de eterificación, obteniéndose el compuesto de fórmula I



donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos,

- b) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con una pirimidina sililada mediante una reacción de acoplamiento a través de yodofuncionalización de olefinas en presencia de yodo molecular, obteniéndose el compuesto de la reivindicación 21.
- 20 c) Someter a una hidrólisis básica el compuesto de la reivindicación 21, obteniéndose el nucleósido carbocíclico de la reivindicación 11.
- d) Someter el compuesto de la reivindicación 11 a una hidrogenación catalítica,
- 25 obteniéndose el nucleósido carbocíclico de fórmula



40. El método de la reivindicación 39 caracterizado porque la reacción de eterificación del inciso a), se realiza en presencia de bromuro de bencilo e hidruro de sodio.
41. El método de la reivindicación 39 caracterizado porque la pirimidina se selecciona del grupo que consiste de pirimidinas-5-sustituidas, pirimidinas-6-sustituidas, y/o
5 pirimidinas-5,6-sustituidas.
42. El método de la reivindicación 41 caracterizado porque la pirimidina es timina, citosina o uracilo.
43. El método de la reivindicación 39 a 42 caracterizado porque la hidrólisis básica del inciso c) se realiza en presencia de NaOH en etanol.
- 10 44. El método de la reivindicación 39 a 43 caracterizado porque la hidrogenación catalítica del inciso d) se realiza en presencia de Pd/C y ácido acético.
45. El método de la reivindicación 39 a 44 caracterizado porque R es bencilo, R₁ es H, R₂ es H ó metilo y X es O.

Resumen

La presente invención describe un nuevo método de síntesis de nucleósidos carbocíclicos mediante el acoplamiento directo de la base nitrogenada a anillos carbocíclicos a través de la reacción de yodofuncionalización de olefinas.

FIGURA 1

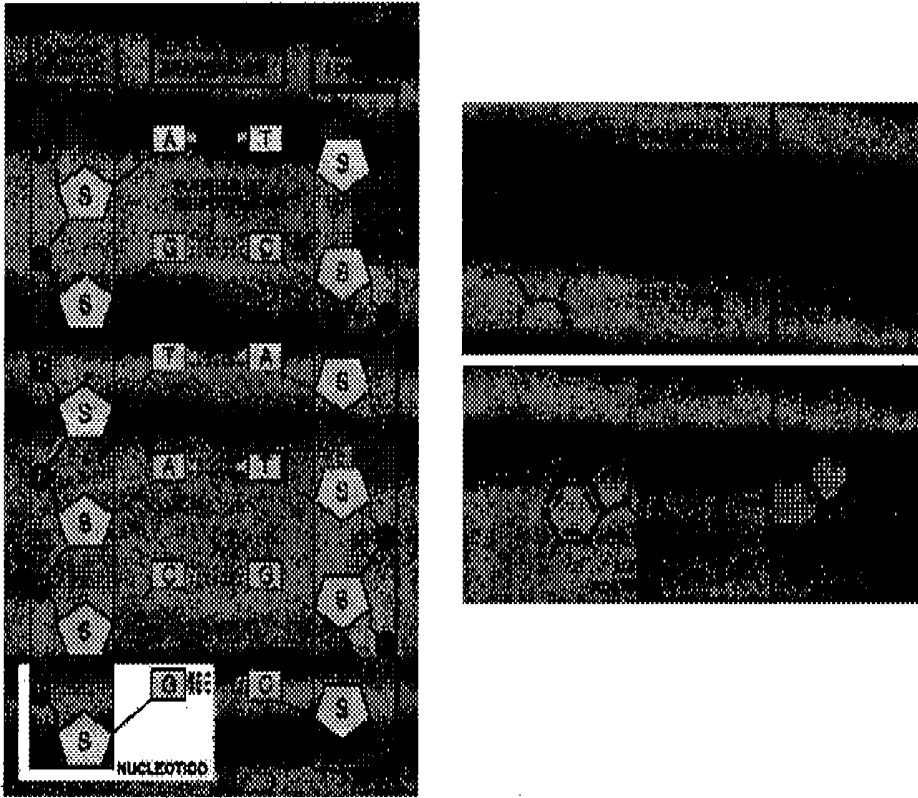


FIGURA 2

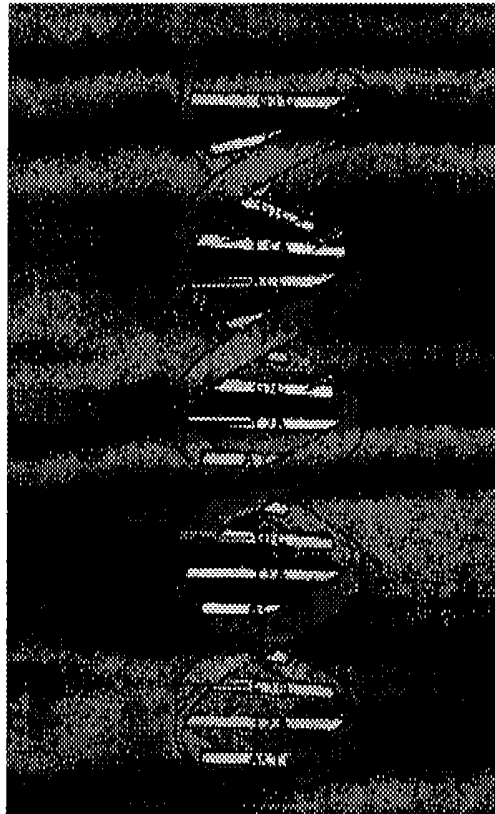


FIGURA 3

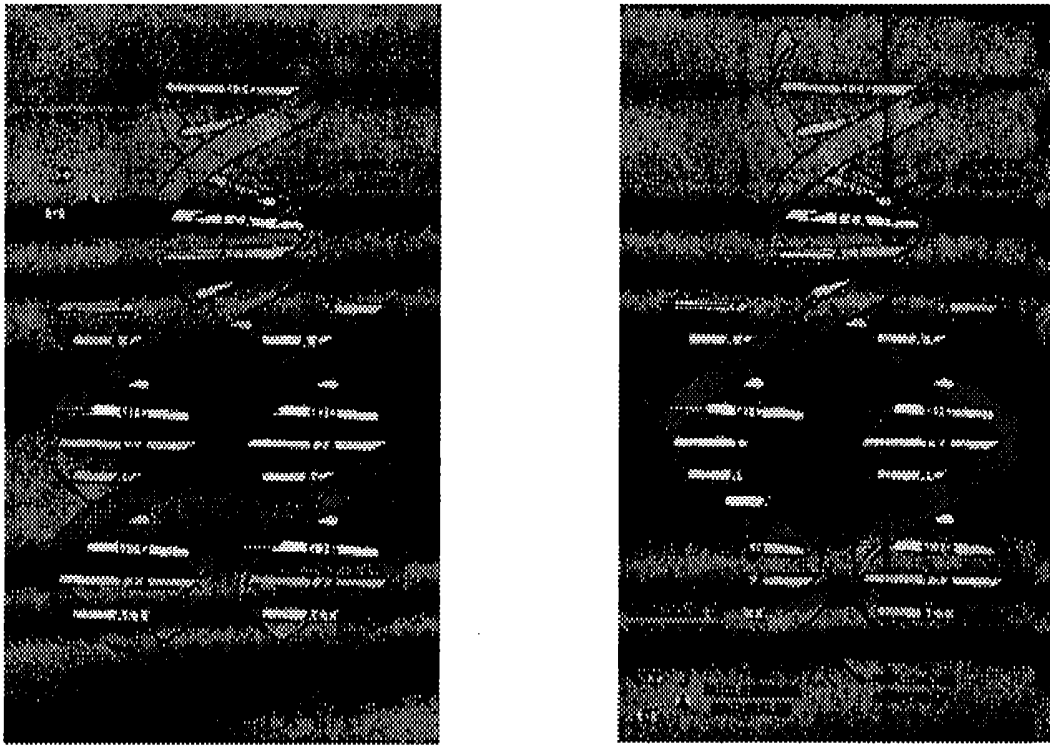


FIGURA 4

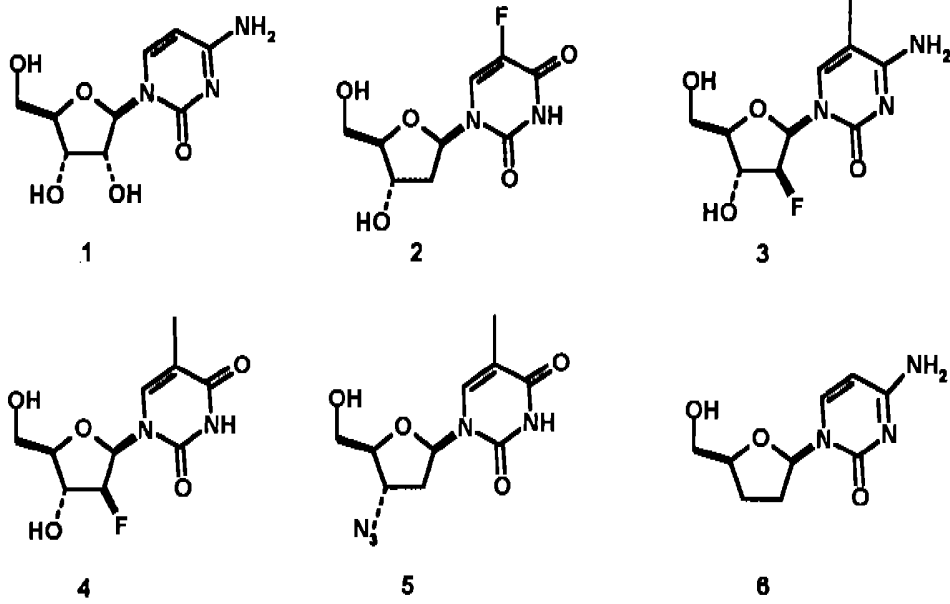
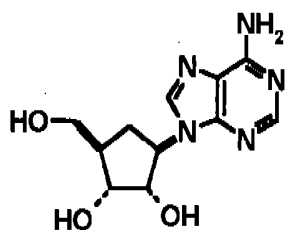
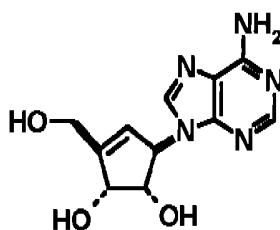


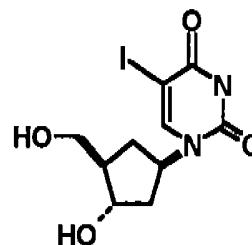
FIGURA 5



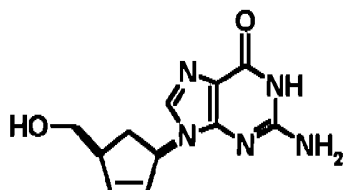
aristeromicina 7



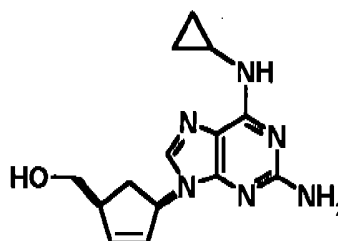
neplanocina 8



BVDU 9

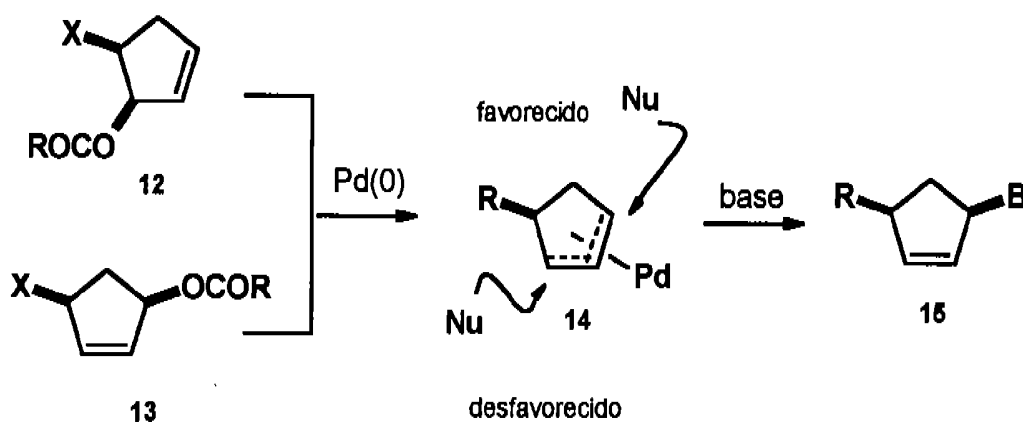


carbovir 10



abacavir 11

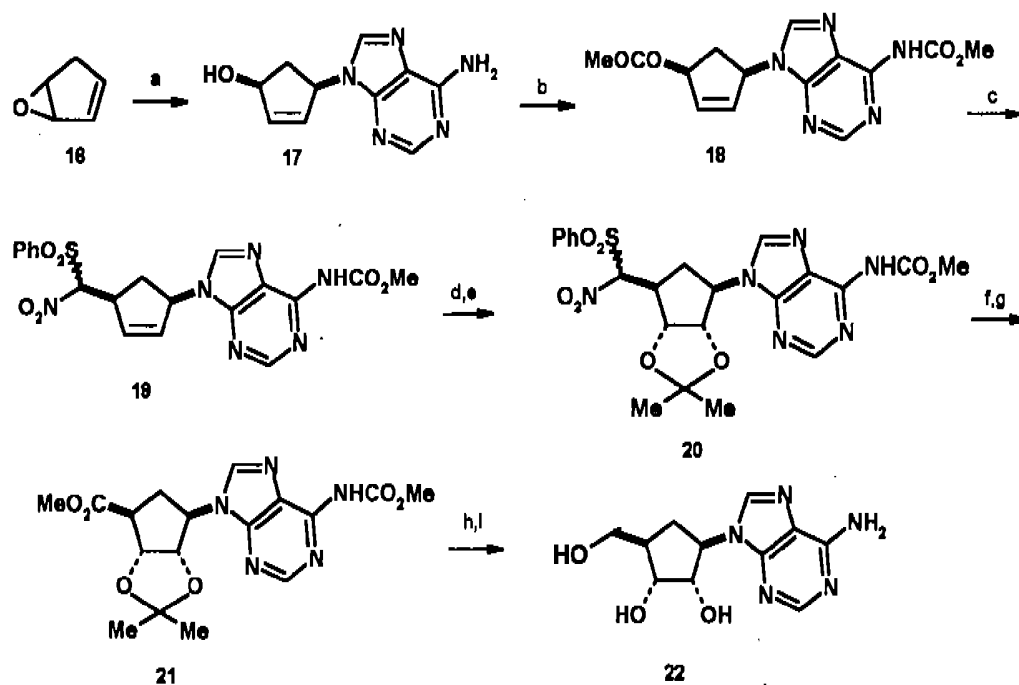
FIGURA 6



X = CH₂OAc, CH₂OBn, etc.

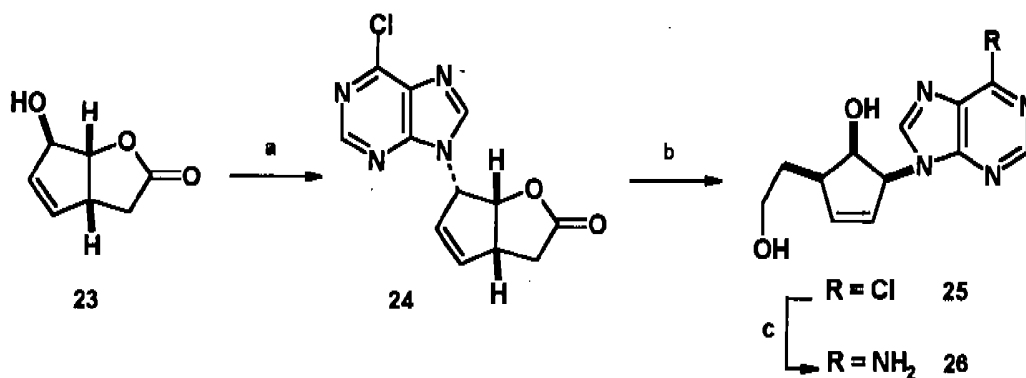
R= grupo alquilo

FIGURA 7



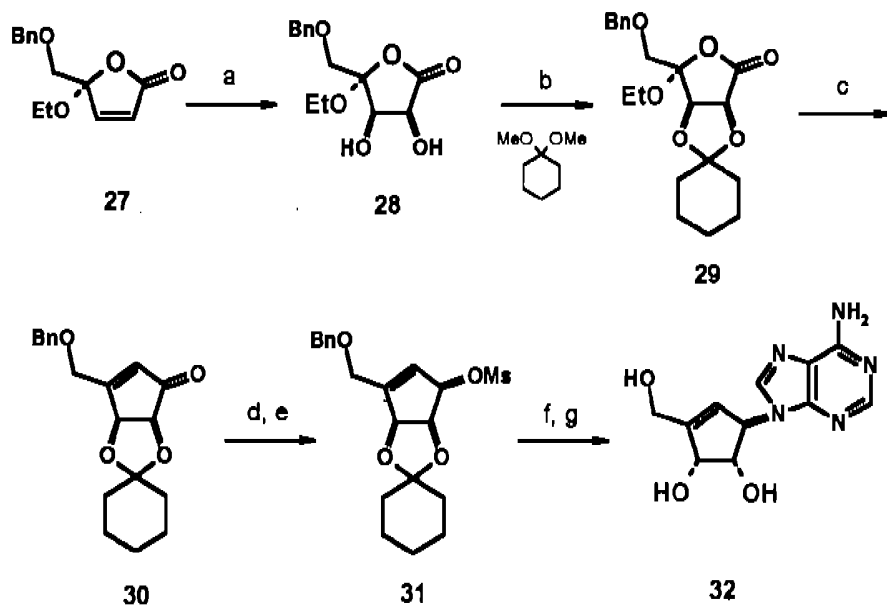
a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(i\text{-PrO})_3\text{P}$, $t\text{-BuLi}$, adenina, THF/DMSO, 87%. b) ClCO_2Me , pir. CH_2Cl_2 , 85%. c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CHCl_3 , PPh_3 , $\text{LiCH}(\text{NO}_2)\text{SO}_2\text{Ph}$, THF, 82%. d) KMnO_4 , NaOH , H_2O . e) $p\text{-TsOH}$, $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, 45%. f) NH_4OH , MeOH , 81%. g) NaOMe , MeOH , O_3 , -78°C , 70%. h) $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , C_6H_6 , 82%. i) 1.5M HCl , 80°C , 70%.

FIGURA 8



a) DEAD, PPh_3 , 6-cloropurina, THF, 41%. b) $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, THF, 52%. c) NH_3 (llq), 90%.

FIGURA 9



a) KMnO_4 , 18 crown-6, b) TsOH , 85%. c) $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, THF, 25°C , 52%. d) NaBH_4 , CeCl_3 , 96%. e) MsCl , NEt_3 , 86%. f) adenina, K_2CO_3 , 18-Crown-6, DMF, 54%. g) BCl_3 , CH_2Cl_2 , 41%.

FIGURA 10

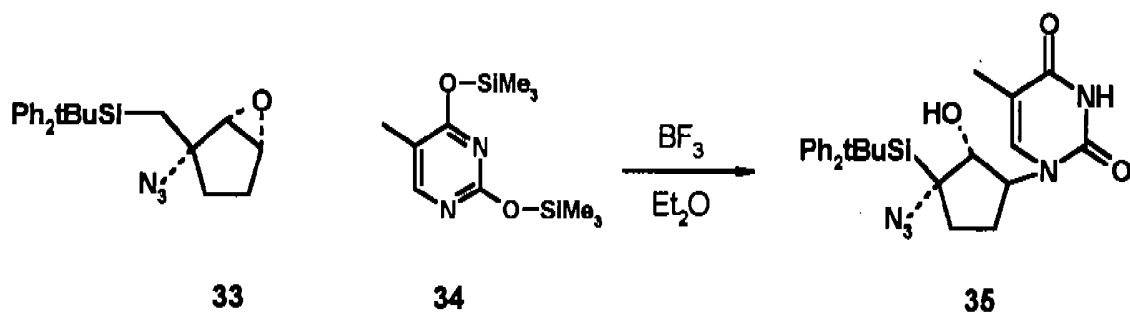
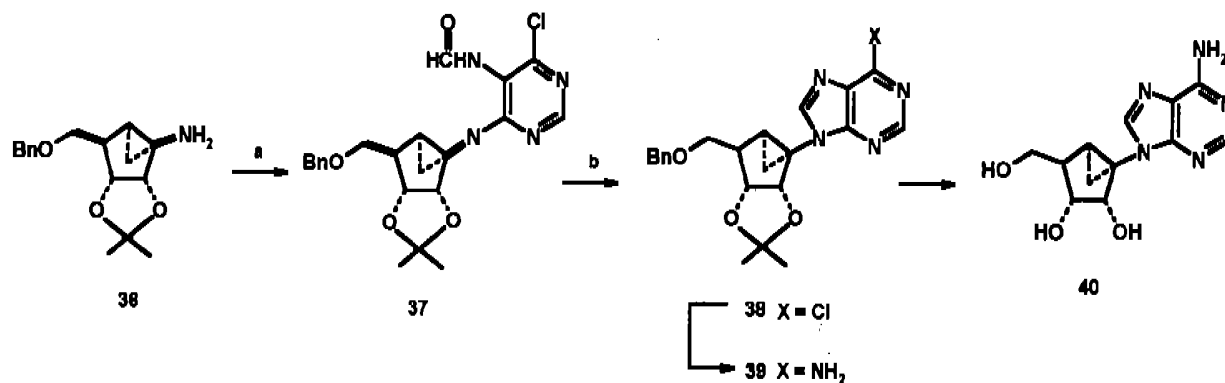
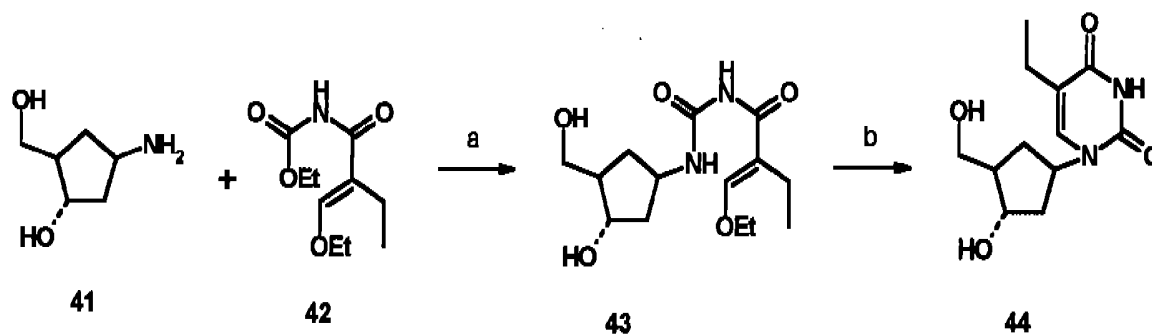


FIGURA 11



a) 5-formamido-4,6-dicloropirimidina, Et₃N, THF, 78%. b) CH₃CO₂CH(OEt)₃ 93%. c) NH₃, MeOH 99%. d) Pd/C, HCO₂H, MeOH 86% y AcOH al 80% (76%).

FIGURA 12



a) Et₃N, dioxano. b) HCl 2N, dioxano, 80%

FIGURA 13

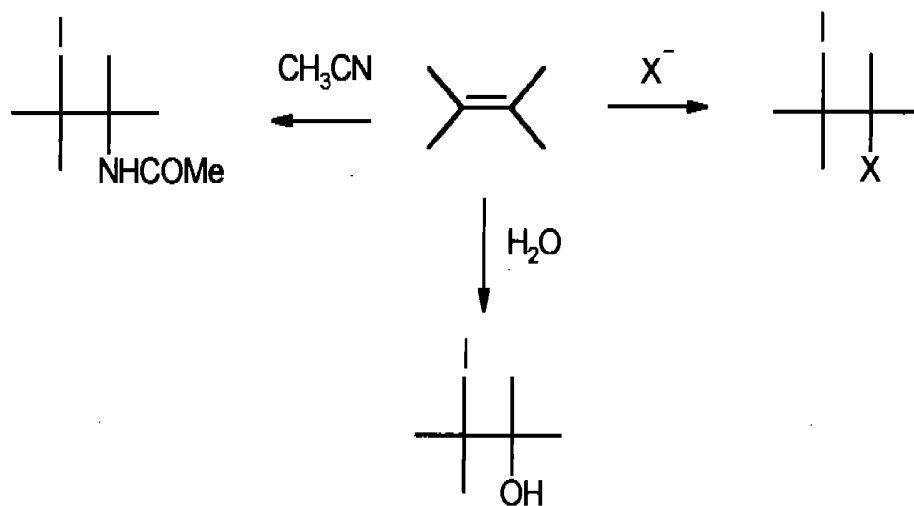
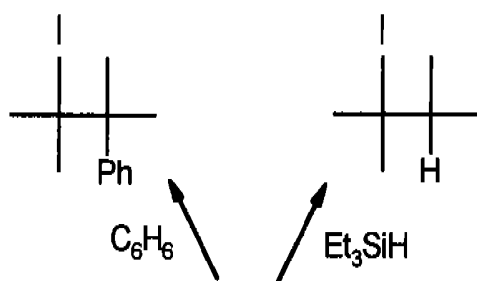
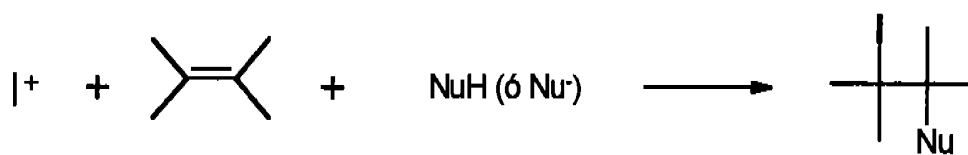
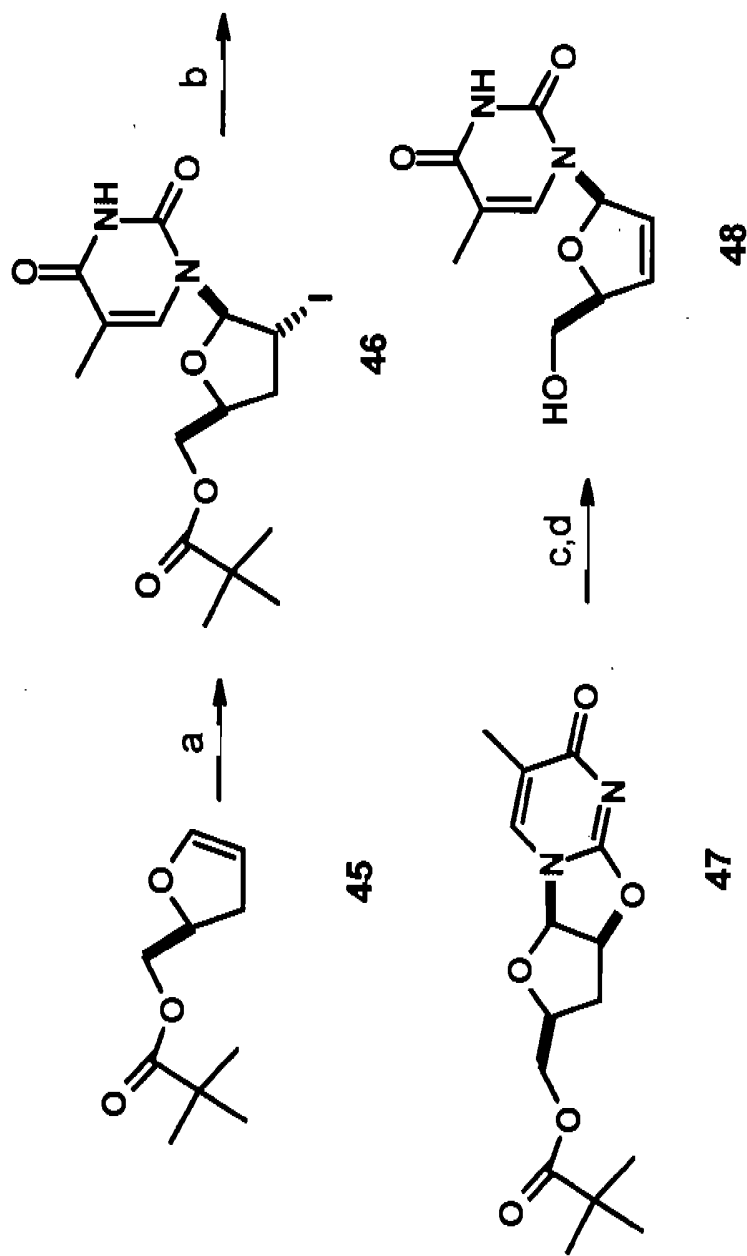


FIGURA 14



a) Timina (TMS)₂, N-yodo-succinimida, THF, -15 °C, 2 h. b) DBU, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h. c) *t*-butóxido de potasio, THF, 0 °C, 1 h. d) CH₃ONa, CH₃OH, 23 °C, 4 h.

FIGURA 15

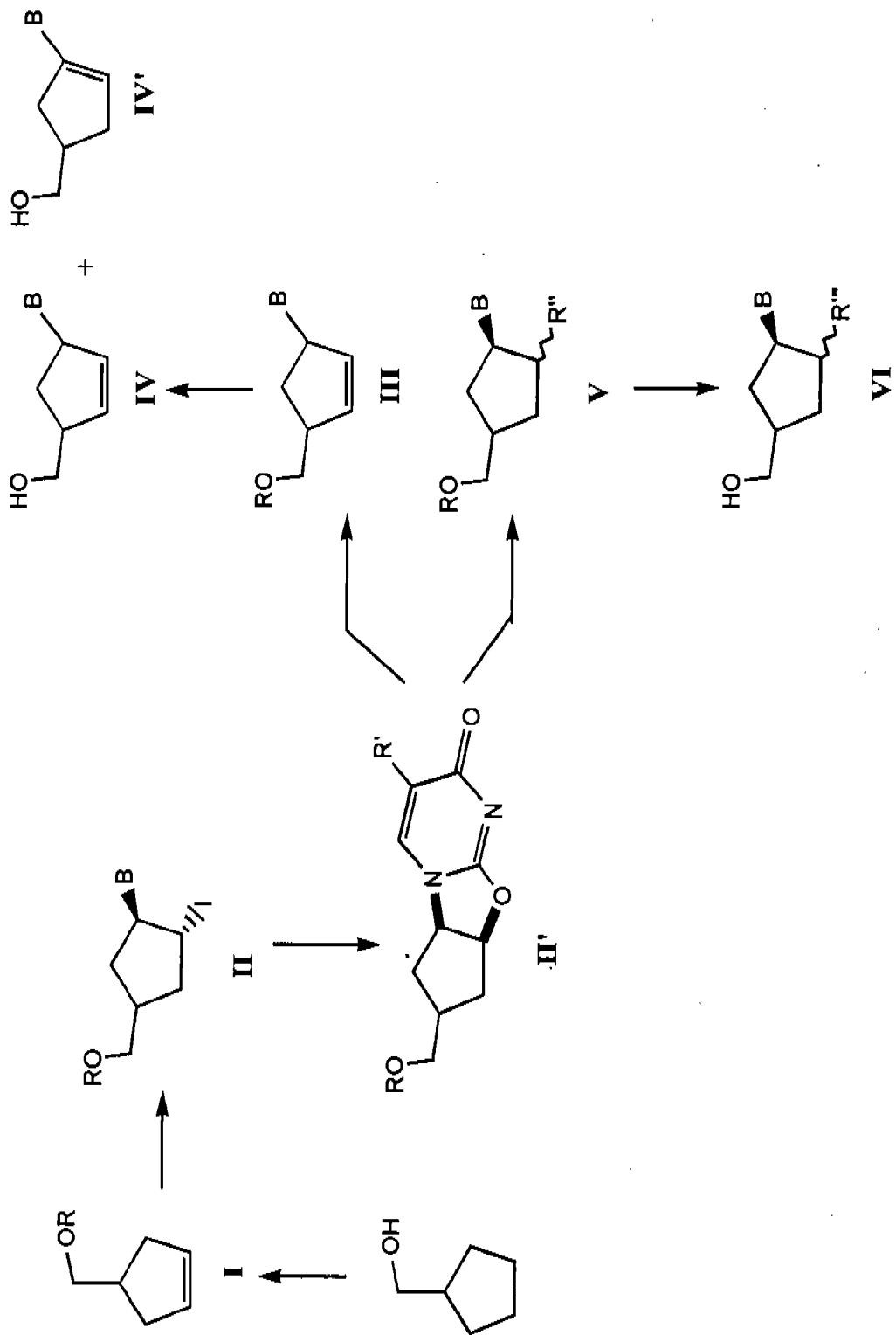


FIGURA 16

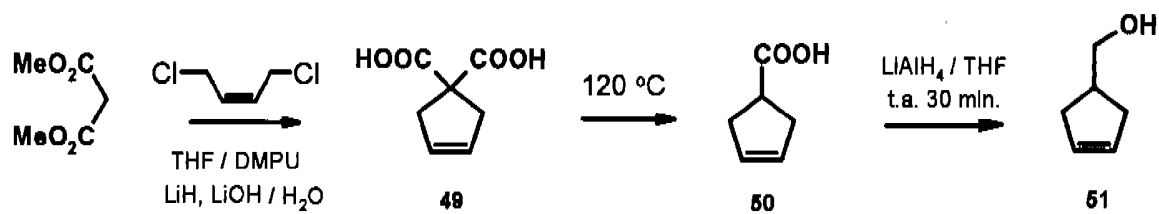


FIGURA 17

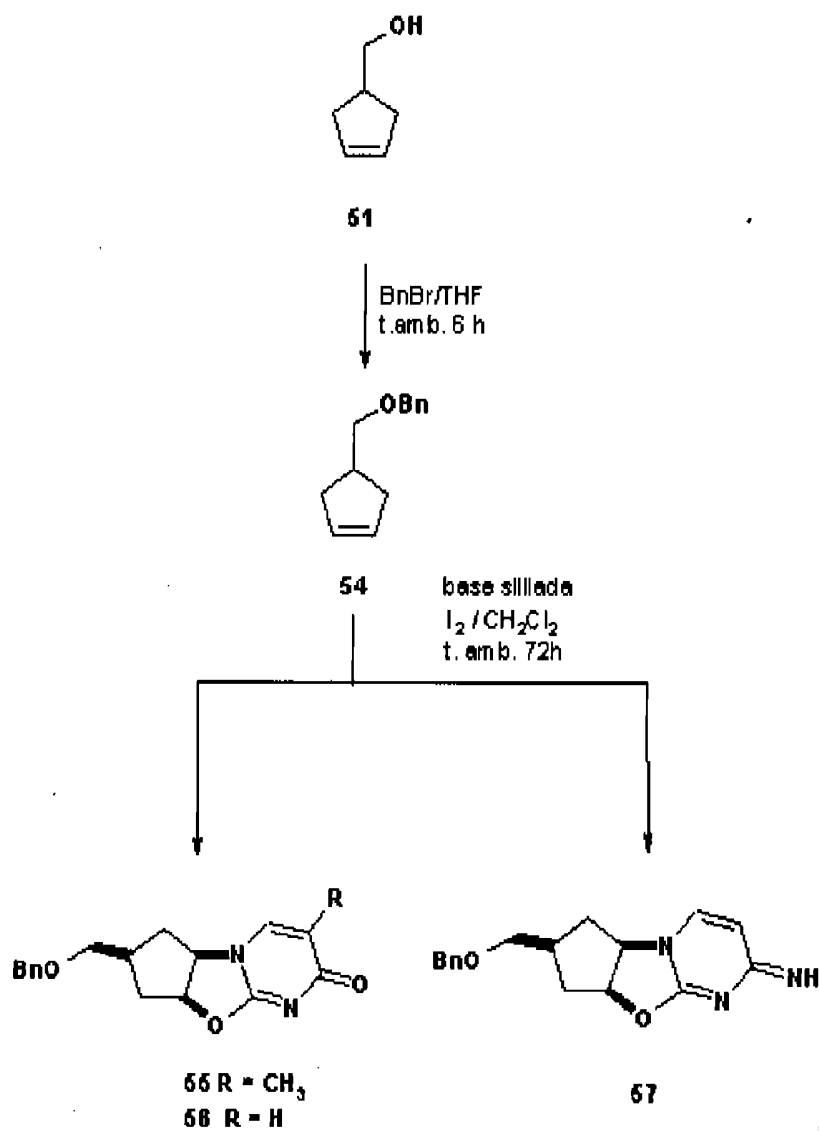
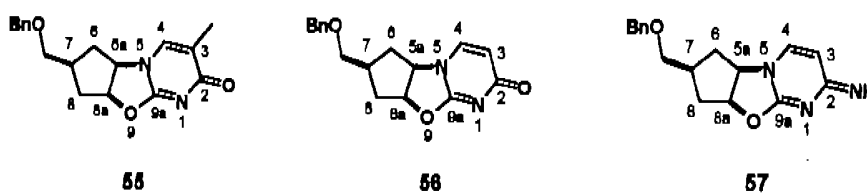


FIGURA 18



Hidrógenos	55	56	57
H-4	7.06	7.17	7.62
H-5a	4.77	4.76	5.08
H-6', H-6''	2.32, 1.90	2.33, 1.93	2.03-1.98
H-7	2.41	2.44	2.50-2.40
H-8', H-8''	2.30, 2.0	2.30, 2.04	
H-8a	5.33	5.35	5.58
CH ₂ O	3.34, 3.22	3.36, 3.20	3.31, 3.22
H-3	-	6.02	6.38

FIGURA 19

Carbonos	55	56	57
C-2	173.0	172.4	167.8
C-3	119.1	110.1	101.6
C-4	131.4	135.4	141.3
C-5a	85.0	85.0	88.2
C-6	35.6	35.5	34.5
C-7	38.9	38.7	38.8
C-8	36.5	36.5	36.1
C-8a	63.3	63.2	65.1
C-9a	160.3	160.4	160.9
CH ₂ O	72.3	71.9	72.2

FIGURA 20

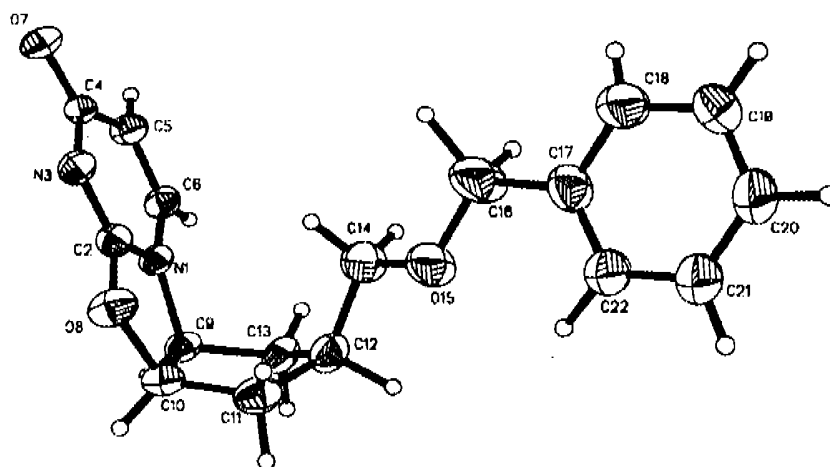
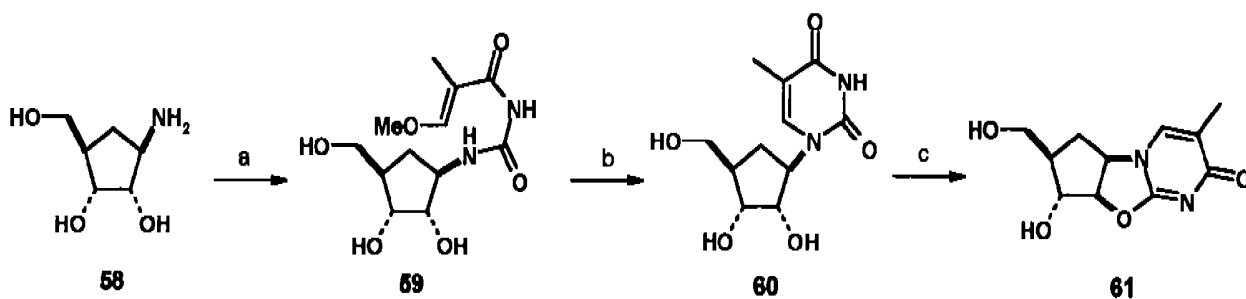
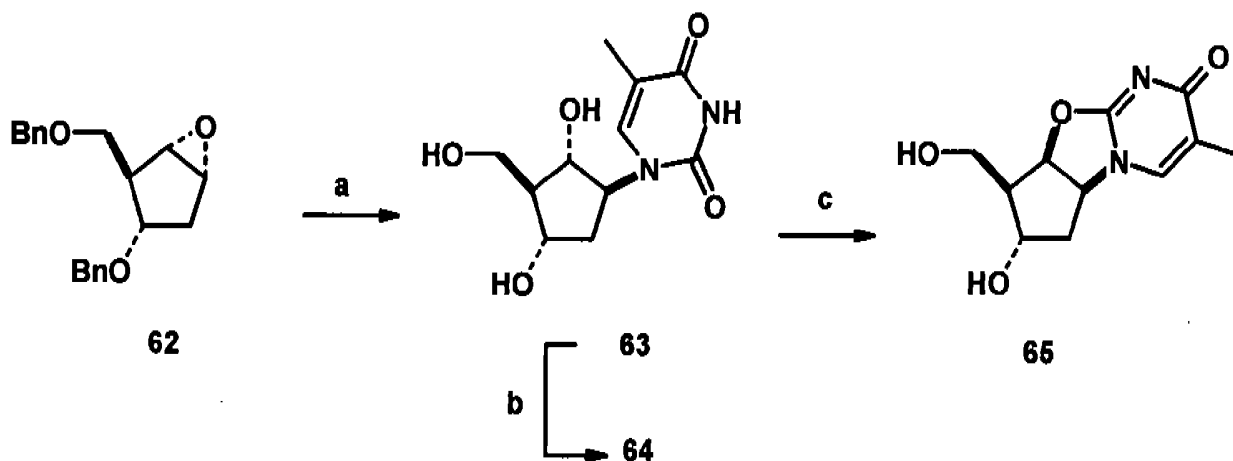


FIGURA 21



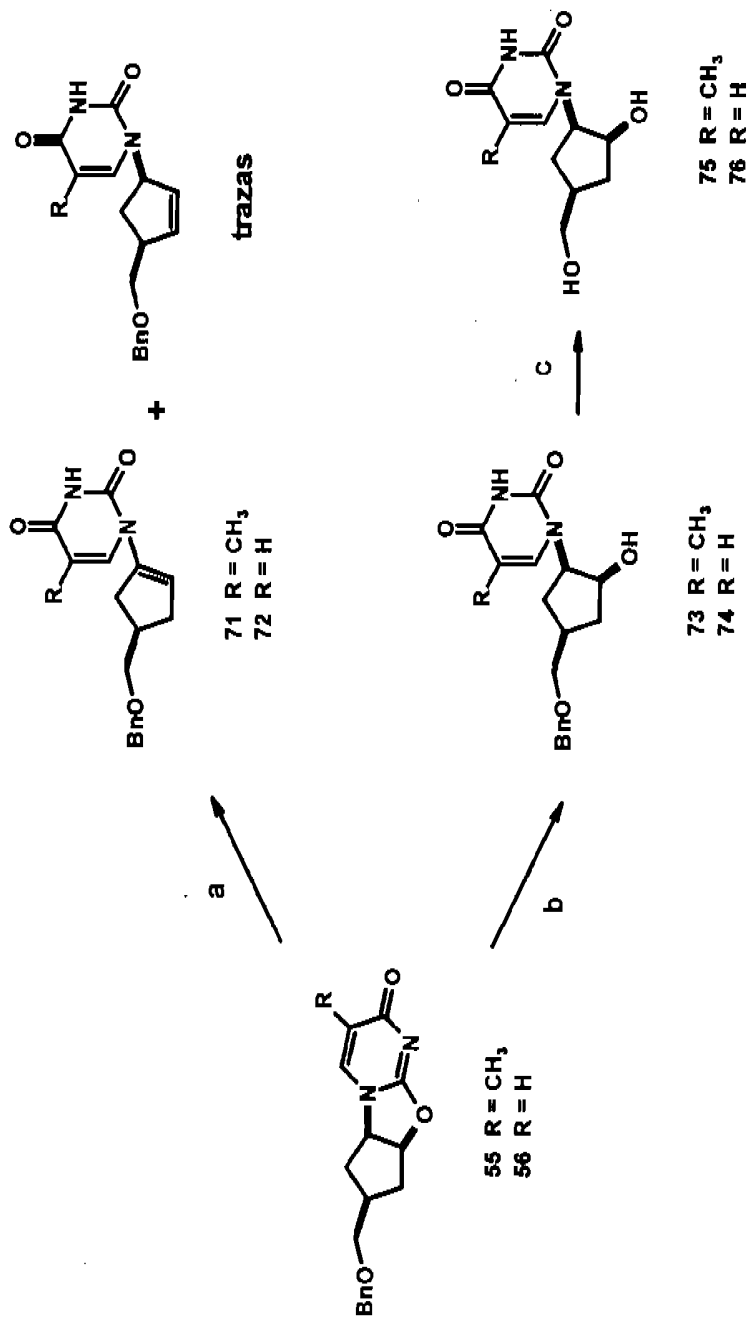
a) $\text{CH}_3\text{OCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CON}=\text{C}=\text{O}$, DMF/ Et_2O , -15°C , 81%. b) NH_4OH 15 N, *reflujo*, 90% c) $(\text{PhO})_2\text{C}=\text{O}$, NaHCO_3 , DMF, 150°C , 78%

FIGURA 22



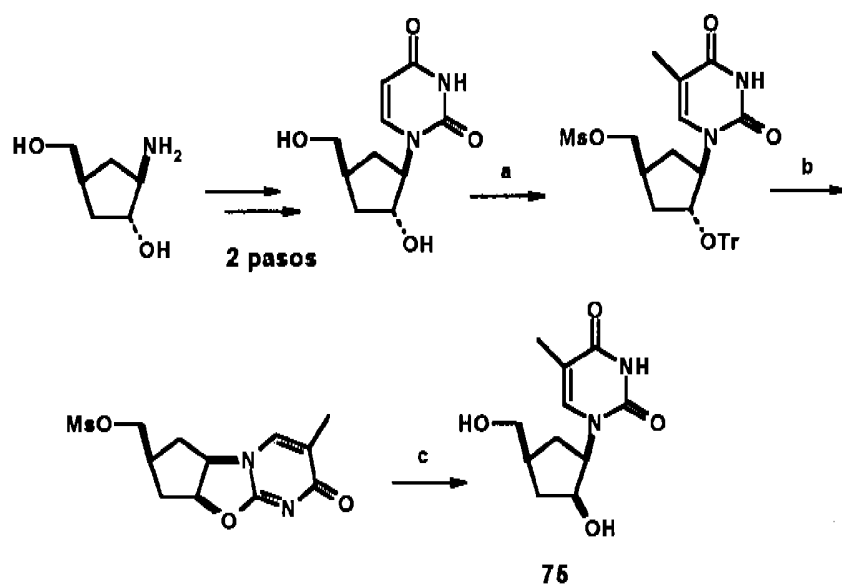
a) *trimina*, NaH, DMF, 140°C , 81%. b) H_2 , Pd/C, c) $(\text{PhO})_2\text{C}=\text{O}$, NaHCO_3 , DMF, 150°C

FIGURA 23

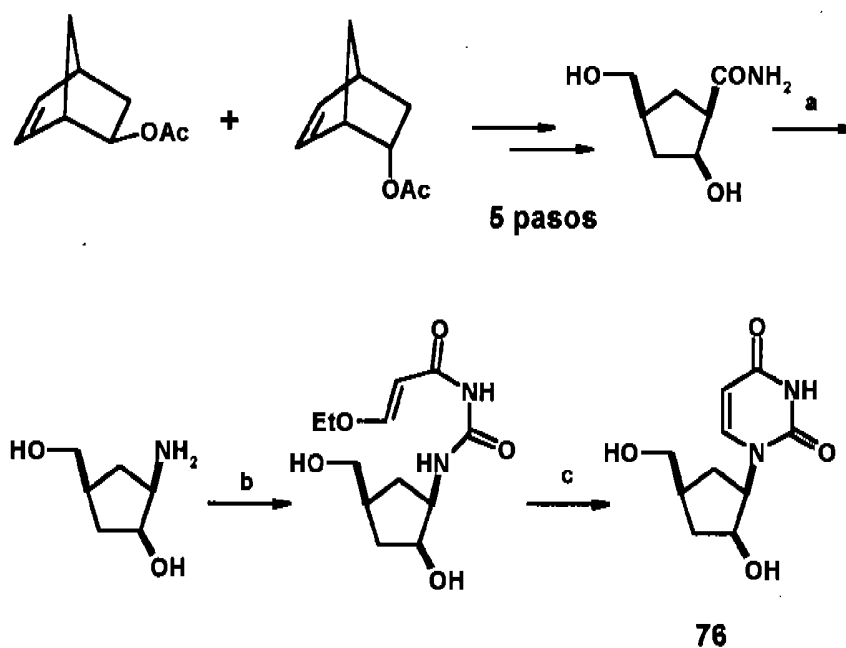


a) *t*-BuO⁻K⁺ (THF, *t*-BuOH, DMF) t.a. 2 h. b) 1N NaOH, EtOH, 23 °C. c) H₂, Pd/C, MeOH, AcOH.

FIGURA 24

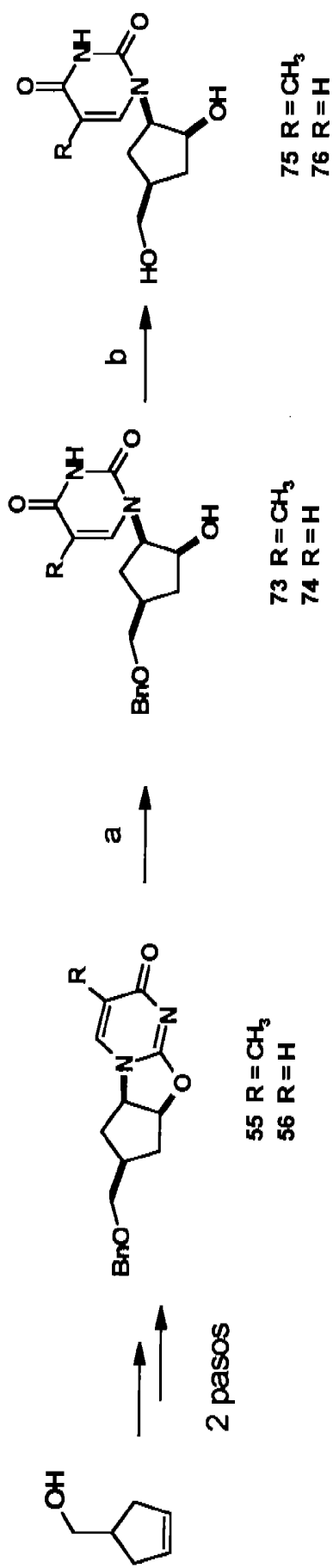


a) TrCl, piridina, entonces MsCl, piridina, 78%. b) DBU, 35%. c) NaOH, 0.1 N, 44%, silica gel, etanol 75%



a) Br₂, Ba(OH)₂, 34.5%. b) Et₂OCH=CHCONCO, 42%. c) H₂SO₄, 2N, 68%

FIGURA 25



a) 1N NaOH, EtOH, 23 °C 96% . b) H₂, Pd/C, MeOH, AcOH 90%.

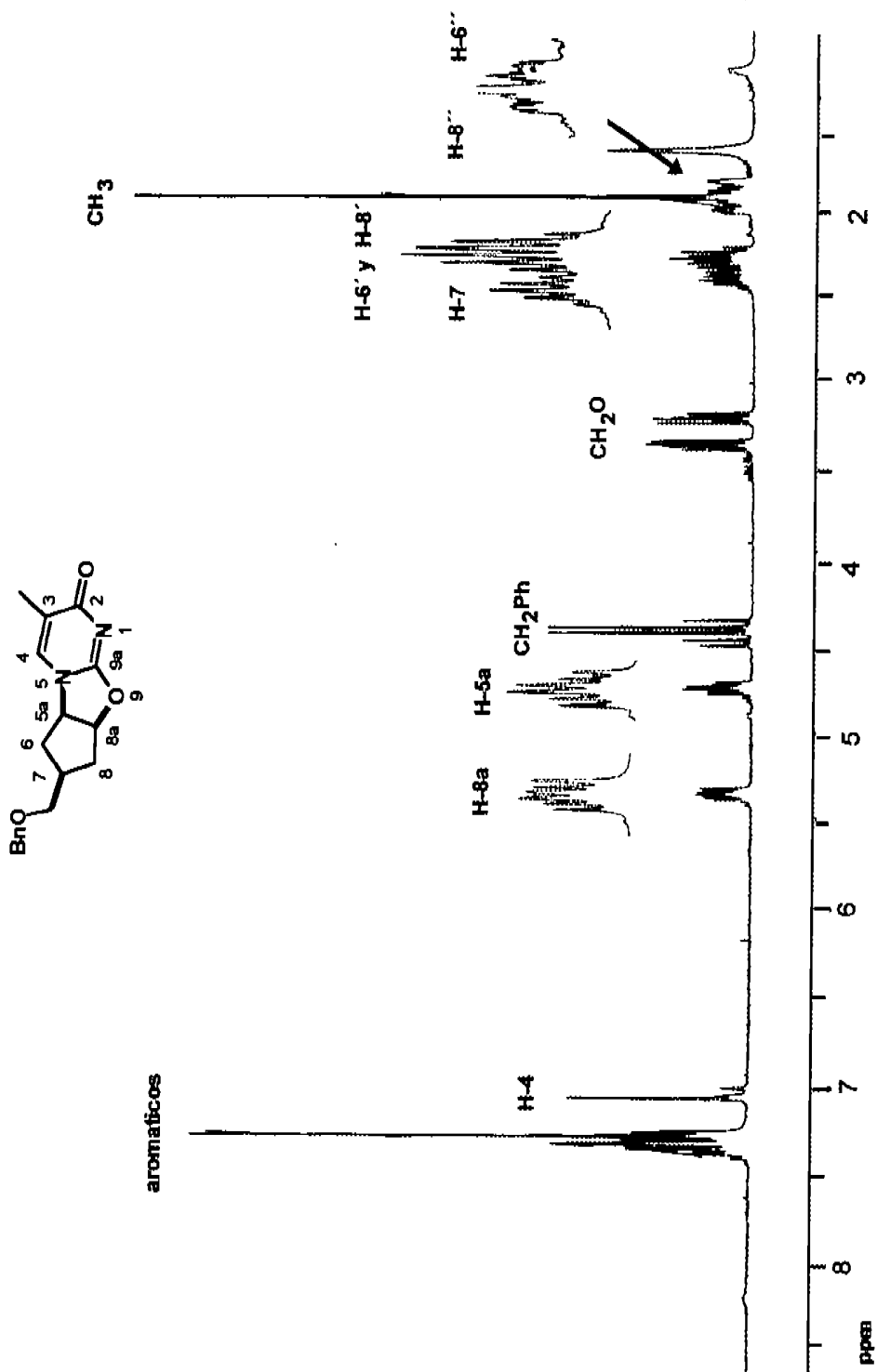
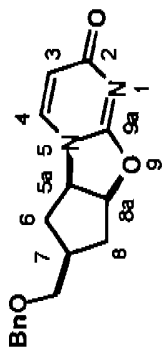


FIGURA 26



aromatics

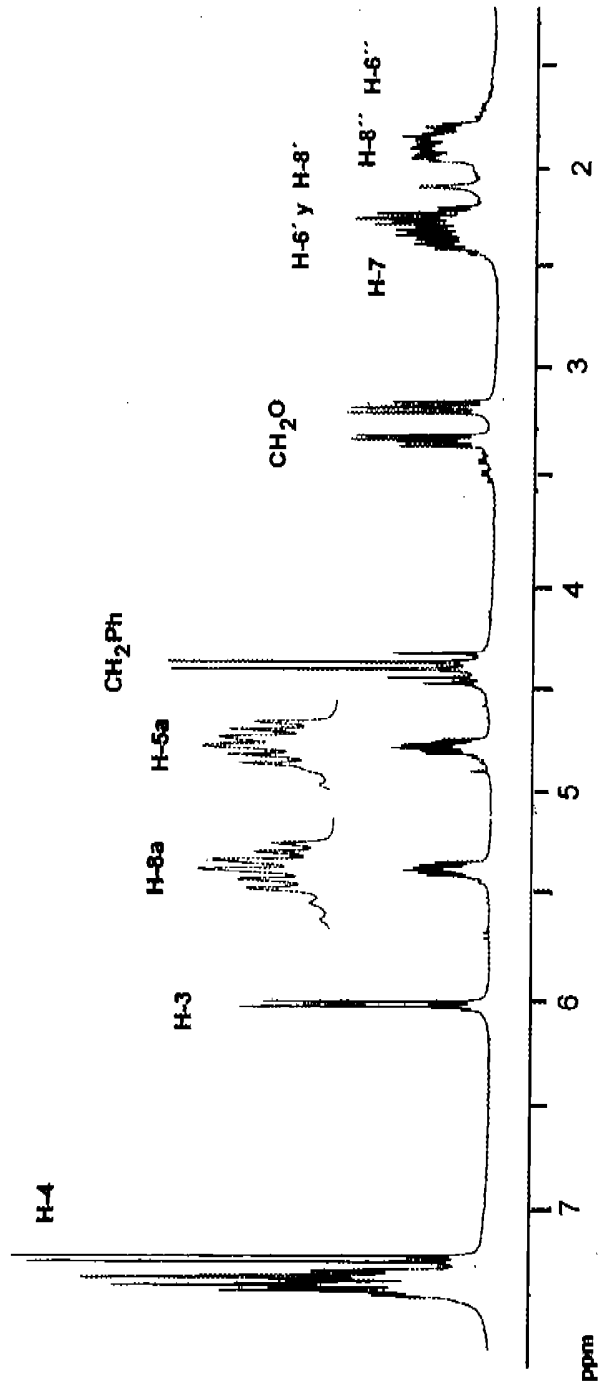


FIGURA 27

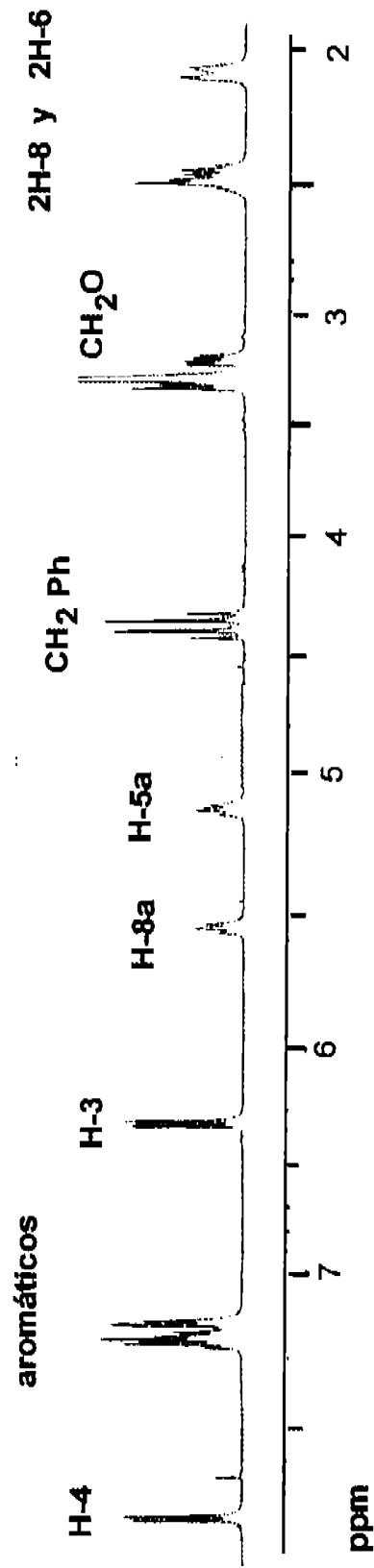
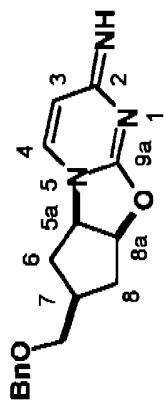


FIGURA 28

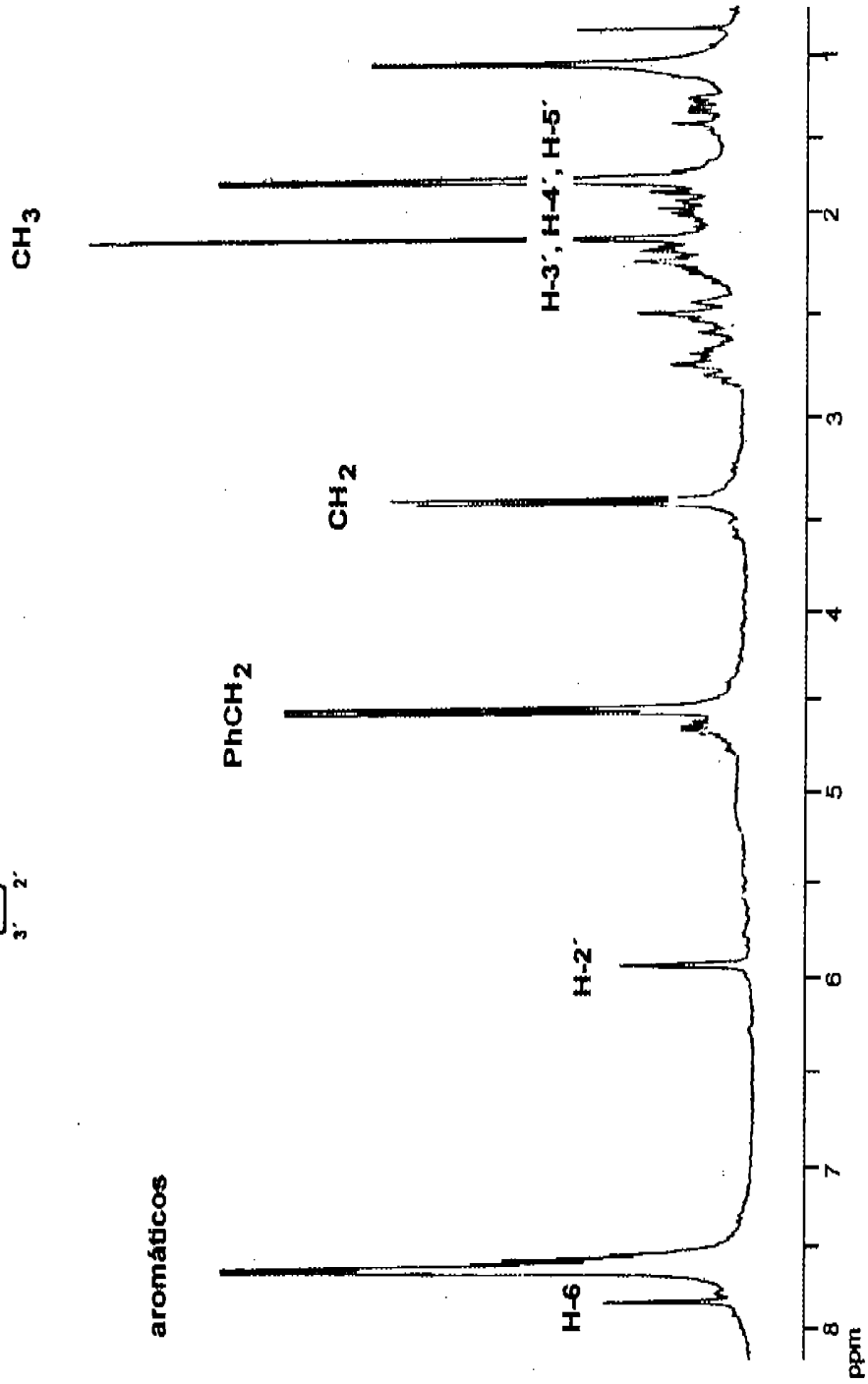
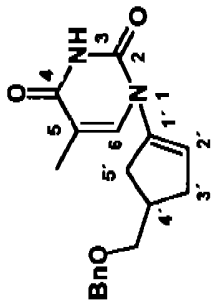


FIGURA 29

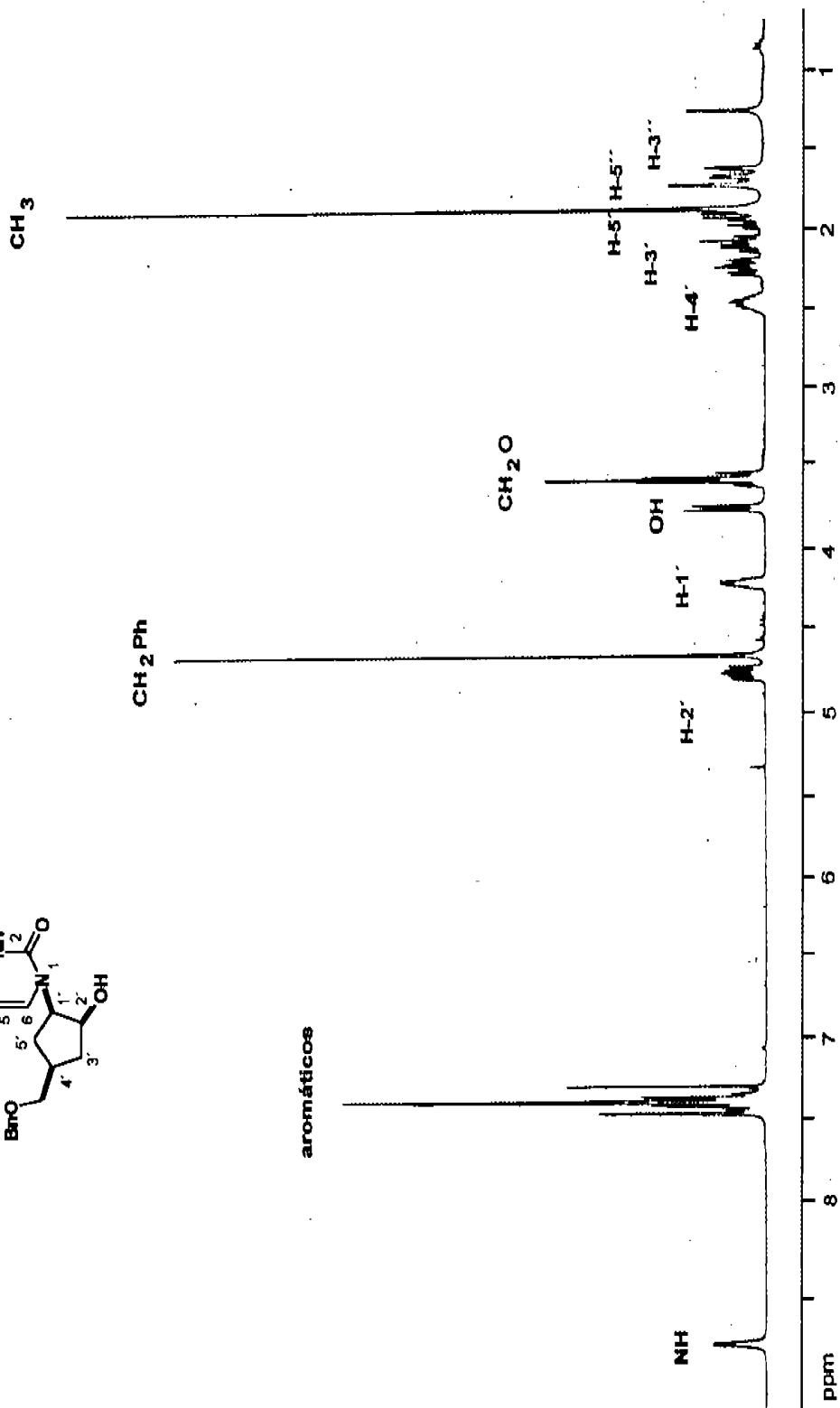
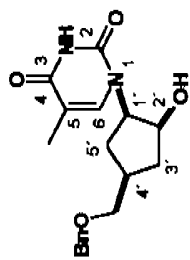


FIGURA 30