



(12) **SOLICITUD de PATENTE**

(43) Fecha de publicación: **10/06/2005** (51) Int. Cl.⁷: **C07H 19/00**
(22) Fecha de presentación: **08/12/2003**
(21) Número de solicitud: **PA03011298**

(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 Politecnico Nacional numero
2508 Distrito Federal 07360 MX**

(54) Título: **COMPUESTOS 5'-NOR-1-HOMO-N-CARBONUCLEOSIDOS Y PROCESO DE OBTENCION DE LOS
MISMOS.**

(54) Title: **5'-NOR-1-HOMO-N-CARBONUCLEOSIDE COMPOUNDS AND PROCESS FOR OBTAINING SAME.**

(57) **Resumen**

La presente invencion describe un nuevo metodo de sintesis de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleosidos mediante un acoplamiento de tipo Mitsunobu entre la base nitrogenada y el 3-ciclopenten-1-il metanol, generandose un trans-1,2-diol mediante posterior apertura de los epoxidos generados a partir del doble enlace endociclico.

(57) **Abstract**

The present invention describes a novel method for the synthesis of 5'-nor-1-homo-N-carbonucleosides by a Mitsunobu-type coupling between the nitrogenous base thereof and 3-ciclopenten-1-il methanol, which results in a trans-1,2-diol by a subsequent opening of the epoxies generated from the double endocyclic bond.

Compuestos 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos y procesos de obtención de los mismos.

Campo de la invención.

- 5 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 padecimientos. Dentro de este campo, los análogos de nucleósidos, oligo y polinucleótidos
15 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 nucleótidos, las cuales, a su vez, están compuestas de una base nitrogenada, una
20 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 ácidos contienen citosina y las mismas bases purínicas, sin embargo, timina aparece sólo
25 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 de nucleótidos dispuestas en una doble hélice. Dichas cadenas se mantienen unidas por
30 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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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).

30 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 5 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 10 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 15 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 20 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).

Debido a que las modificaciones estructurales en los nucleósidos carbocíclicos producen 25 cambios significativos en sus propiedades biológicas, estos compuestos han sido objeto de constantes investigaciones.

Hasta la fecha, se han diseñado síntesis de diversos análogos con el fin de mejorar sus propiedades antineoplásicas o antivirales y reducir su toxicidad. Dentro de este contexto, dos de los principales análogos de carbonucleósidos que se han sintetizado con esta 30 finalidad son:

1. 5'-nor-carbonucleósidos los cuales no contienen el grupo metileno en posición 5' (figura 6).

2. Homo-N-carbonucleósidos, los cuales contienen un grupo metileno insertado entre el N-1 (pirimidina) ó N-9 (purina) de la base nitrogenada y el C-1 del anillo carbocíclico (figura 7).

A pesar de que la investigación relacionada con la síntesis y propiedades biológicas de ambos tipos de análogos se ha desarrollado desde hace una década, existe un número reducido de estudios acerca de ellos. Hasta antes de la presente invención, la síntesis de los compuestos mencionados se hacía con las técnicas que se describen a continuación.

Síntesis de 5'-nor-carbonucleósidos.

- 10 Además de que poseen una amplia actividad antiviral, se sabe que la falta del grupo 5'-CH₂OH, en este tipo de carbonucleósidos previene la fosforilación enzimática evitando la formación de fosfatos tóxicos 5'-CH₂OH^{12,13}. Por ejemplo, el derivado (-)-5'-noraristeromicina se caracteriza por su baja citotoxicidad y por su actividad contra los virus vaccinia (VV) y citomegalovirus (HCMV), mientras que su enantiómero (+)-5'-noraristeromicina, también no tóxico, es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB)¹⁴.

15 La síntesis de (-)-5'-nor-aristeromicina **81** se ha llevado a cabo principalmente utilizando la cicloalquilamina **80** como intermediario clave. Esta es de fácil acceso partiendo de un derivado de la D-ribosa **77** vía una reacción de cicloadición intramolecular de nitronas¹⁵. A partir de una cicloalquilamina como **80** puede construirse la adenina **81** utilizando una condensación con trimetil-ortoformato después de que se forma la pirimidina. (figura 8).

Otro ejemplo es el que recientemente Rajappan informó la síntesis de los enantiómeros del 5'-nor-guanosin-carbonucleósido **84**, utilizando para ello el acoplamiento de (+)-(1R,4S)-4-hidroxi-2-ciclopentenil-acetato con 2-amino-6-cloropurina en presencia de un catalizador de Pd (0)¹⁶. Este método tiene la ventaja de generar el nor-carbonucleósido que posee la base purínica y grupo hidroxilo 4' en una sola etapa (figura 9).

25 La evaluación de la actividad antiviral de estos compuestos mostró una marcada inhibición del crecimiento del virus Epstein-Barr, el cual es el agente patológico para la mononucleosis infecciosa.

30 Síntesis de homo-N-carbonucleósidos.

Debido a la inserción del grupo metileno entre la base heterocíclica y el carbociclo, este tipo de análogos tienen una gran flexibilidad conformacional la cual afecta sus propiedades

biológicas al incrementar sus posibilidades de interacción con las biomoléculas^{17,18}. A pesar de ello, existe en la literatura un número muy pequeño de síntesis de 5'-carbonucleósidos^{19,20,21}.

Una de las primeras síntesis fue la descrita por Blanco y colaboradores²². En esta síntesis se utiliza el amino alcohol **88** como intermediario principal, este compuesto contiene ya un grupo metileno insertado entre el grupo amino (del cual se generará la base nitrogenada) y el carbociclo.

La obtención de este intermediario se llevó a cabo a partir de la reducción de la azida **87**, la cual fue preparada por el desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo en **86** por azida de sodio. La construcción de la guanina se realizó por el método conocido de formación lineal de purinas¹⁹. La actividad biológica del 5'-homo-*N*-carbonucleósido **89**, aún no ha sido descrita (figura 10).

Por otro lado, recientemente se informó la síntesis, el análisis conformacional y la actividad biológica de un nuevo homo-*N*-carbonucleósido 1',2'-*cis*-disustituido, derivado de purina²³. La síntesis utiliza el (\pm)-*cis*-(2-aminociclopentil)metanol **90** como material de partida y la construcción lineal de la aza-adenina por un método convencional²⁴ (figura 11). El carbonucleósido **93** presenta buena actividad antitumoral para células de Leucemia L1210 y células TCEM/O.

20 Síntesis de 5'-nor-1-homo-*N*-carbonucleósidos.

Como se mencionó anteriormente los homo-*N*-carbonucleósidos y los 5'-nor-carbonucleósidos tienen propiedades biológicas interesantes.

Hasta la fecha la única síntesis descrita para esta clase de carbonucleósidos es la informada por Scheller²⁵. Esta síntesis consta de 6 pasos e inicia con el (-)-1-acetoxi-4-(nitrometil)-2-ciclopenteno **94**, el cual después de una secuencia de oxidación-protección genera el acetónido **96**. Este a su vez por una reacción de Nef y una reducción con NaBH₄ produce principalmente el alcohol **97**, más una pequeña cantidad del producto desacetilado **98**. Finalmente, el derivado **97** por un acoplamiento de Mitsunobu con 6-cloropurina lleva al 5'-nor-1-homo carbonucleósido **99** en un rendimiento total menor al 50%, figura 12. Las propiedades biológicas del carbonucleósido **100** aún no se han descrito.

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 de síntesis para la obtención de 5'-nor-1'-homo-N-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.

10 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).

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

Figura 5. Carbonucleósidos con actividad biológica importante.

Figura 6. 5'-nor-carbonucleósidos.

Figura 7. Homo-N-carbonucleósidos.

Figura 8. Síntesis de (-)-5'-nor-aristeromicina.

20 **Figura 9.** Síntesis de 5'-nor-guanosin-carbonucleósido.

Figura 10. Síntesis de homo-N-carbonucleósidos.

Figura 11. Síntesis de homo-N-carbonucleósido 1',2'-cis-disustituido.

Figura 12. Síntesis de 5'-nor-homo-N-carbonucleósidos de Scheller.

Figura 13. Esquema de síntesis de 5'-nor-homo-N-carbonucleósidos de la invención.

25 **Figura 14.** Síntesis del derivado protegido del 3-ciclopenten-1-il metanol.

Figura 15. Síntesis de 3-ciclopenten-1-il metanol.

Figura 16. Protección de timina de acuerdo con el método de Reese.

Figura 17. Acoplamiento de Mitsunobu empleando 6-cloropurina y el alcohol **51**.

Figura 18. Esquema de obtención de epóxidos diastereoméricos syn/anti de la invención.

30 **Figura 19.** Apertura del anillo para los epóxidos derivados de la invención.

Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **101** en CDCl_3 .

Figura 21. Espectro de IR del compuesto **104** en CCl_4 .

Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **104** en CDCl_3 .

Figura 23. Espectro de correlación homonuclear (NOESY) del compuesto **104** CDCl_3 .

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **105** en MeOD.

Figura 25. Apertura de epóxidos derivados de 6-cloropurina con HCl.

5 **Figura 26.** Apertura de epóxidos derivados de 6-cloropurina con ácido acético.

Figura 27. Síntesis de análogos con estereoquímica *cis* de los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la invención.

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **103** en CDCl_3 .

Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **107** en MeOD.

10 **Figura 30.** Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **108** en MeOD.

Figura 31. Espectro de IR del compuesto **109** en CCl_4 .

Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **109** en CDCl_3 .

Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **110** en MeOD.

15 **Objetivos de la invención.**

Por lo anterior, es uno de los objetivos de la presente invención proporcionar métodos simplificados y eficientes para la obtención de 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos métodos de síntesis de 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos mediante una reacción de acoplamiento de tipo

20 Mitsunobu entre una base nitrogenada y el 3-ciclopenten-1-il metanol.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos métodos de síntesis de 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos utilizando derivados del 3-ciclopenten-1-il metanol y bases púricas y/o pirimidínicas.

25 Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos métodos de síntesis de 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos que permitan obtener carbonucleósidos nuevos biológicamente activos.

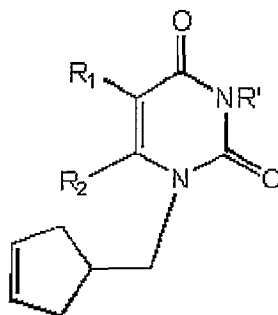
Es otro de los objetivos de la invención proporcionar nuevos compuestos que sirvan como material de partida para la obtención de 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos nuevos biológicamente activos.

30 Otro de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos con actividad biológica.

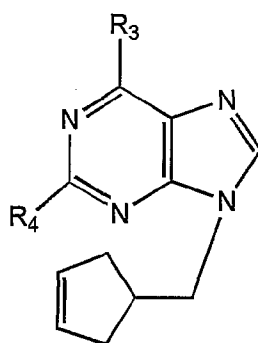
Otro de los objetivos de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que contengan los 5'-nor-1'-homo-N-carbonucleósidos nuevos obtenidos en la presente.

Descripción detallada de la invención.

- 5 La invención proporciona 1-homo-N-carbonucleósidos novedosos como agentes anticancerígenos y/o antivirales, útiles también como compuestos precursores para la obtención de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos con las mismas propiedades terapéuticas. Así mismo también se describen procesos de síntesis eficientes de los compuestos mencionados.
- 10 Los 1-homo-N-carbonucleósidos de la invención tienen la siguiente fórmula



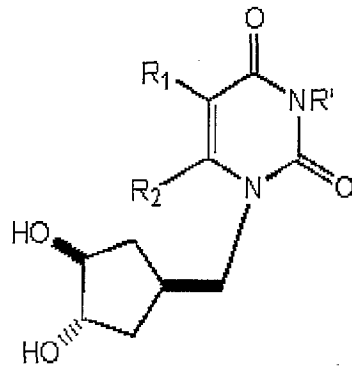
donde R' es H, benzoilo ó un grupo acilo de 1 a 3 carbonos, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H, o bien la fórmula



donde R₃ es NH₂, Cl o cualquier grupo protector y R₄ es NH₂ ó H.

Por otro lado los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la invención corresponden a los compuestos de fórmula II

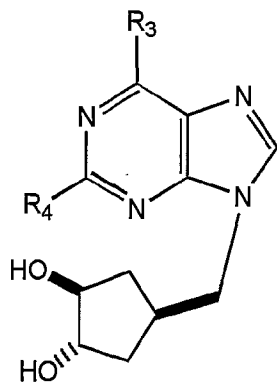
9



5

, de fórmula III

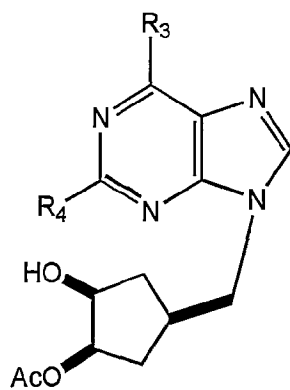
10



15

, de fórmula IV

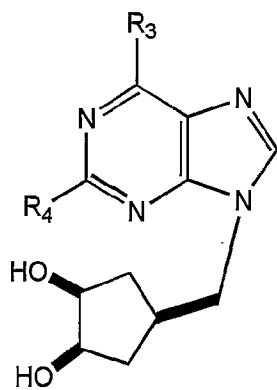
20



, o de fórmula V

25

30



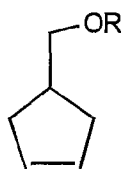
El método de preparación de los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la presente invención, consiste en la utilización como precursor de 3-ciclopenten-1-il metanol **51** (figura 13). La síntesis se basa en el acoplamiento de tipo Mitsunobu entre la base nitrogenada y el alcohol **51** para generar compuestos que contienen un grupo metileno entre la base y el anillo de cinco miembros. Por otro lado, el trans-1,2-diol requerido en la estructura puede obtenerse por la apertura de un epóxido generado a partir del doble enlace endocíclico.

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 14). Posteriormente por reacciones de acoplamiento tipo Mitsunobu entre la base nitrogenada y el alcohol mencionado se obtienen los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la invención.

5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos derivados de pirimidinas.

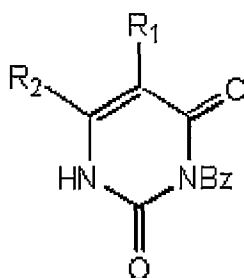
La primera etapa de los métodos de síntesis de carbonucleósidos de la presente invención, consiste en la protección del grupo hidroxilo del compuesto 3-ciclopenten-1-il metanol mediante una reacción de eterificación. Dicha protección se hace preferentemente en presencia de Bromuro de bencilo e Hidruro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

20



donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

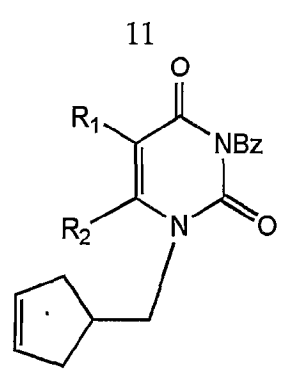
25



30

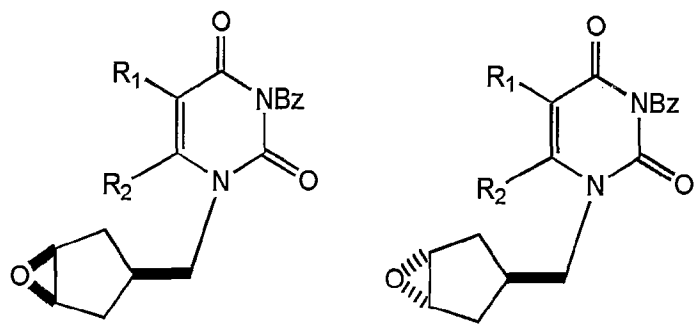
protegido mediante la técnica descrita por Reese⁵⁴ donde Bz es benzoilo, obteniéndose el producto N¹-alquilado:

5



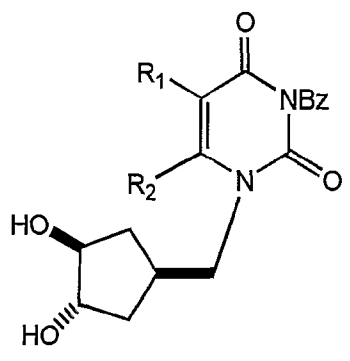
La síntesis se continua con la oxidación de éstos compuestos con ácido *m*-cloperoxibenzoico generándose una mezcla de epóxidos estereoméricos *syn/anti*.

10



15 Posteriormente la apertura del anillo para los epóxidos derivados se realiza empleando HClO₄ observándose la conversión completa al *trans*-1,2-diol siguiente:

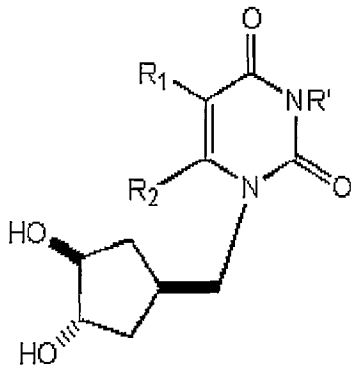
20



Finalmente, la desprotección de la timina en el diol anterior se realiza con NH₄OH en metanol con lo cual se obtuvieron los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de fórmula II

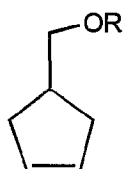
25

30

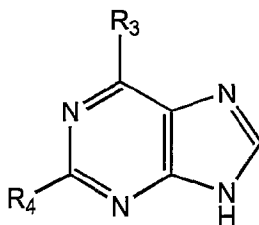


5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos derivados de purinas.

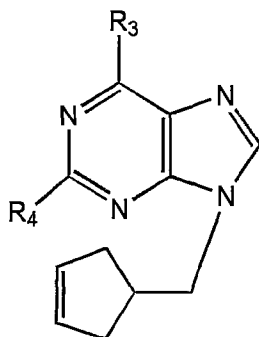
La primera etapa de los métodos de síntesis de carbonucleósidos de la presente invención, consiste en la protección del grupo hidroxilo del compuesto 3-ciclopenten-1-il metanol mediante una reacción de eterificación. Dicha protección se hace preferentemente en presencia de Bromuro de bencilo e Hidruro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



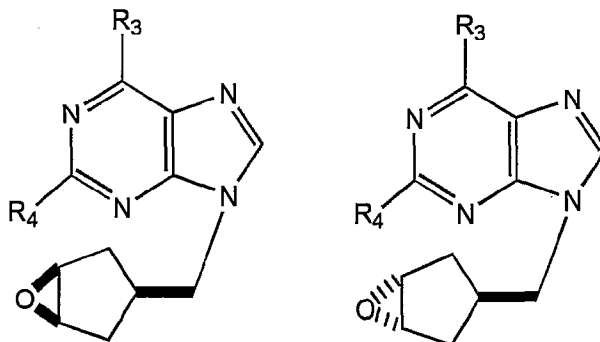
donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



obteniéndose el compuesto:

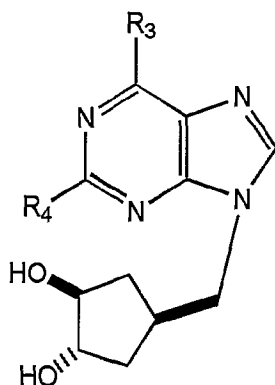


La síntesis se continua con la oxidación de éstos compuestos con ácido *m*-cloperoxibenzoico generándose una mezcla de epóxidos estereoméricos *syn/anti*.



Posteriormente la apertura del anillo para los epóxidos derivados se realiza empleando HCl ó ácido acético, observándose la conversión completa al *trans*-1,2-diol siguiente:

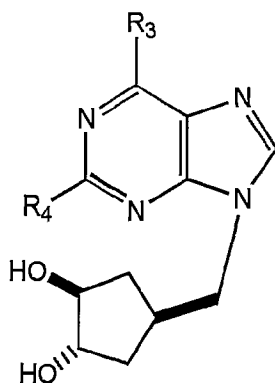
5



10 cuando R_3 es Cl o cualquier grupo protector.

Finalmente, la sustitución del grupo protector R_3 por el grupo amino se realizó empleando NH_4OH en metanol con lo cual se obtuvieron los 5'-nor-1-homo-*N*-carbonucleósidos de fórmula III:

15

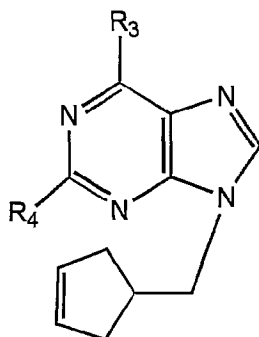


20

Derivados con estereoquímica *cis* de 5'-nor-1-homo-*N*-carbonucleósidos.

Los *cis*-dioles se preparan tratando los compuestos de fórmula:

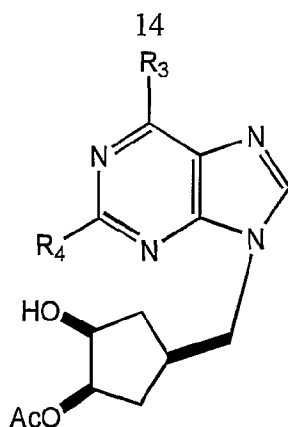
25



30

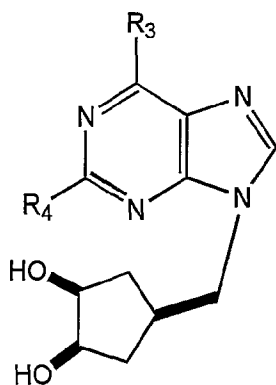
con yodo y acetato de plata obteniéndose el compuesto de fórmula IV

5



El compuesto anterior se somete a hidrólisis básica obteniéndose el *cis*-diol siguiente:

10

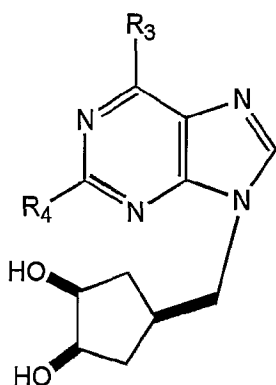


15

cuando R_3 es Cl o cualquier grupo protector.

Por último el *cis*-diol anterior se somete a una reacción de sustitución del grupo protector R_3 de la base nitrogenada por el grupo NH_2 en presencia de NH_3 , obteniéndose el compuesto de fórmula V

20



25

Por otra parte, los 1-homo-N-carbonucleósidos de la invención y los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de fórmula II, III, IV y V 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

30

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,
5 sin que ello limite el alcance de la misma.

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

Para la obtención de 3-ciclopenten-1-il metanol, la síntesis se llevó a cabo en tres pasos según metodología ya descrita²⁷ y que se muestra en el figura 15. La reacción de
10 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 último compuesto se descarboxiló a 120°C por 6 h obteniéndose un aceite de color
15 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 fase estacionaria y una mezcla de hexano/EtOAc (9:1) como fase móvil. Los compuestos (**49**) y (**50**) han sido descritos²⁷ y sus datos espectroscópicos corresponden a los
20 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 alcohol se encuentra caracterizado en la literatura y sus datos espectroscópicos no mostraron diferencias significativas con los descritos.

25 Una vez obtenido el alcohol (**51**), el segundo paso en la ruta de síntesis (figura 14) 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 bencílico (**54**), en un rendimiento similar al informado.

30 *Ejemplo 2. Obtención del Acido 3-ciclopenten-1,1-dicarboxílico 49.*

A una solución de 11 g (83 mmol) de malonato de dimetilo, 16.6 mL de N,N'-dimetilpropenilurea (DMPU) y 150 mL de THF seco, mantenida a 0°C, se le adicionaron

1.6 g (209 mmol) de LiH y se elevó la temperatura a 25°C por 2 h, posteriormente se adicionaron 9.46 mL (89 mmol) de *cis*-1,4-dicloro-2-buteno y la mezcla se calentó a 40-45 °C por 24 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se le adicionaron 16.6 mL de H₂O y 9.46 g (89 mmol) de LiOH manteniéndose a la misma temperatura por 24 h más. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de H₂O y se extrajo con AcOEt (3x25 mL) haciendo lavados de las fracciones orgánicas con una solución de HCl 0.2 N (2x15 mL) y una solución saturada de NaCl, las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvieron 11.67 g (90%) de **49** como cristales blancos, p.f. 160-161°C.

10

Ejemplo 3. Obtención del Acido 3-ciclopenten-1-carboxílico 50.

En un matraz redondo 11.67 g del diácido **49** se calentaron a 170 °C en un baño de aceite, una vez que la evolución de CO₂ es completa (aproximadamente 4 h), el producto se obtuvo por una destilación a presión reducida (1.5 mmHg) a una temperatura de 100 °C.

15 Se obtuvieron 7.95 g (95%) de **50** como un aceite amarillo.

Ejemplo 4. Obtención del (3-Ciclopenten-1-il)-metanol 51.

A una solución de 10.96 g (280 mmol) de LiAlH₄ en 100 mL de THF seco, se le adicionaron gota a gota 7.95 g (70 mmol) del ácido **50** y la suspensión así formada se agitó por 30 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionaron subsecuentemente 14 mL de H₂O y 3.5 mL de NaOH al 15%. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvieron 6.81 g (98%) de **47** como un aceite amarillo, p.e. 66 °C/10mmHg.

25

Ejemplo 5. Obtención del (3-Ciclopenten-1-il)-metilbencilato 54.

A una solución de 0.55 g (23 mmol) de NaH en 15 mL de THF seco se le adicionaron gota a gota 1.96 g (20 mmol) de **51** y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min, enseguida se adicionaron 2.48 mL (20 mmol) de bromuro de bencilo y unos granitos de yoduro de tetrabutilamonio como catalizador, manteniéndose la agitación por 8 h más. Posteriormente, se agregaron 10 mL de H₂O y la fase orgánica se separó, se lavó

30

con una solución de NaCl saturada (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron 3.62 g (97%) de **54** como un aceite amarillo claro.

Ejemplo 6. Obtención de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos derivados de pirimidinas.

- 5 El primer paso para la síntesis de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la invención consiste en la protección de timina siguiendo la técnica descrita por Reese,²⁶ esta técnica consiste en la reacción de cloruro de benzoilo con timina ó uracilo en una mezcla acetonitrilo/piridina por 16 h para generar el 1-N, 3N-dibenzoil derivado correspondiente. Este último al tratarse con una solución 0.25 M de KHCO₃ en dioxano/H₂O se convierte en
- 10 el 3-N-benzoil derivado requerido para la reacción de Mitsunobu, figura 16.

De esta manera, una vez que se obtuvo la 3-N-benzoiltimina se llevó a cabo la reacción de ésta con el alcohol **51** bajo condiciones de Mitsunobu. Como resultado se obtuvo principalmente el producto N¹-alquilado **101** (76%) con trazas del producto O-2-alquilado **102**, figura 17.

- 15 Una vez obtenido el precursor **101**, la síntesis de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos se continuó con la oxidación de éstos compuestos con ácido *m*-cloperoxibenzoico en CH₂Cl₂ por 2 h a temperatura ambiente. Esta reacción generó en buenos rendimientos la mezcla de los epóxidos estereoméricos *syn/anti* en una relación 1:1, figura 18. Dicha relación se estableció con el análisis de la intensidad de las señales de RMN de ¹³C para cada
- 20 mezcla.

La apertura del anillo para los epóxidos derivados de timina se realizó empleando HClO₄ 1N en acetona, monitoreando las reacciones por cromatografía en capa fina.

Para la mezcla de epóxidos derivados de timina se observó la conversión completa al *trans*-1,2-diol **104** a las 48 h de reacción a temperatura ambiente (figura 19).

- 25 Finalmente, la desprotección de la timina en el diol **104** se realizó con NH₄OH en metanol por 8 h a temperatura ambiente con lo cual se obtuvo el nuevo 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos **105** en 79% de rendimiento.

Ejemplo 7. Obtención del 3-benzoil-5-metil-1H-pirimidín-2,4-diona.

- 30 A una mezcla de 3 g (23 mmol) de timina en 25 mL de acetonitrilo y 10 mL de piridina, se le adicionaron lentamente 7 g (50 mmol) de cloruro de benzoilo y la solución se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y el

precipitado correspondiente al producto dibenzoilado, se lavó varias veces con acetonitrilo. Se obtuvieron 5.64 g (71%), los cuales se utilizaron sin purificar en la siguiente reacción. A una mezcla de 5.64 g de timina dibenzoilada en 10 mL de dioxano y 10 mL de H₂O, se le adicionaron 5 mL de una solución 0.25 M de K₂CO₃ agitando vigorosamente a temperatura ambiente por 6 h. El producto se extrajo con Et₂O y se lavó con H₂O. Se obtuvieron 2.5 g (65%) de timina 3-N-benzoilada como un sólido blanco, p.f. 145-146°C.

*Ejemplo 8. Obtención del 3-Benzoil-(1-ciclopenten-3'-il-metil)-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona **101**.*

10 A una solución de 3.15 g (12 mmol) de Ph₃P en 30 mL de THF seco se le adicionaron 2.26 mL (12 mmol) de DIAD y la mezcla se agitó por 30 minutos. Transcurrido este tiempo se le adicionaron 2.26 g (9 mmol) de 3-N-benzoiltimina seguidos de 0.5 g (5 mmol) del alcohol 51. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con Hexano/AcOEt (9:1). Se obtuvieron 1.20 g (76%) de **101** como un sólido blanco p.f.: 144-145°C.

En el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **101** (figura 20) se observó la señal del grupo CH₂N en 3.70 ppm, mientras que en el espectro del crudo de reacción se observó además, una señal de muy baja intensidad en 4.04 ppm que corresponde al grupo CH₂O del compuesto O-2-alkilado **102**. En el espectro de RMN de ¹³C la diferencia entre estas dos señales fue de casi 16 ppm (53.3 ppm para CH₂N y 69.7 ppm para CH₂O).

*Ejemplo 9. Obtención del r-3-Benzoil-1-(trans-3',cis-4'-dihidroxi-ciclopentenilmetil)-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona **104**.*

25 A una solución de 1.20 g (3.87 mmol) de **101** en 20 mL CH₂Cl₂ se le adicionaron 1.0 g (5.8 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Enseguida, la reacción se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante contiene una mezcla de epóxidos *syn/anti* (1:1) la cual se utilizó sin purificación en el próximo paso.

A la mezcla de los epóxidos obtenidos se le adicionaron 10 mL de acetona seguidos de 0.01 mL de HClO₄ 1N y la solución se agitó a temperatura ambiente por 48 h. Transcurrido

este tiempo la mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ (anh.), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (7:3) como mezcla eluyente. Se obtuvieron 1.17 g (88%) de **104** como un sólido blanco de p.f. 130-131 °C.

Parte del espectro de IR de **104** se muestra en la figura 21. La banda ancha en 3450 cm⁻¹ se asignó a la ν OH de los grupos hidroxilo.

La participación del carbonilo en el puente de hidrógeno se confirma también por el desplazamiento hacia frecuencias bajas de la banda en 1637 cm⁻¹ (1685 cm⁻¹, valor normal) asignada a este grupo.

Continuando con la caracterización del *trans*-diol **104**, en el espectro de RMN de ¹H (figura 22) se observaron a frecuencias altas las señales características del grupo fenilo entre 7.87- 7.47 ppm además de una señal en 7.17 ppm asignada al H-6 de la timina. La oxidación del doble enlace se manifiesta por la aparición de dos nuevas señales múltiples en 4.01 y 3.96 ppm que corresponden a H-3' y H-4' base del diol respectivamente. Esta asignación se realizó tomando en cuenta la correlación observada en el espectro NOESY entre el metilo de la timina con la señal en 4.01 ppm (figura 23) y la conformación que permite el puente de hidrógeno entre la timina y un hidroxilo del diol, lo que indicó la posición *trans* del protón H-3' con respecto a la base nitrogenada. A frecuencias bajas se observaron una señal múltiple en 2.51 ppm para el grupo CH y tres señales múltiples en 2.09, 1.70 y 1.30 ppm para los cuatro protones de los dos grupos CH₂ del carbociclo.

Ejemplo 10. Obtención del r-1-(trans-3',cis-4'-dihidroxi-ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirimidín-2,4-diona 105.

1.10 g (3.1 mmol) del diol 104 en 50 mL de metanol se trataron con 15.0 mL de NH₄OH a temperatura ambiente por 8 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Se obtuvieron 0.60 g (79%) de 105 como un aceite amarillo.

En el espectro de RMN de ¹H del carbonucleósido **105** (figura 24) la desprotección se confirma con la aparición de una señal a frecuencia alta en 11.13 ppm asignada al protón NH de la timina libre, además de la pérdida de las señales en la región de aromáticos. Las

señales afectadas por la pérdida del grupo protector son las correspondientes a los protones base del *trans*-diol y al protón H-6 de la timina. En el espectro de **105** ya no es posible diferenciar los protones H-3' y H-4' debido a que aparecen como una señal múltiple en 4-78 ppm y en adición se observa un corrimiento de 0.2 ppm hacia frecuencias
5 altas de H-6 (7.34 ppm (**105**) y 7.17 ppm (**104**). En el espectro de RMN de ¹³C se observa el mismo efecto para todos los carbonos de la base nitrogenada.

Ejemplo 11. Obtención de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos derivados de purinas.

El acoplamiento de Mitsunobu también se llevó a cabo empleando 6-cloropurina y el
10 alcohol **51** bajo las mismas condiciones mencionadas en el ejemplo 6. Se obtuvo la formación selectiva del producto N⁹-alquilado **103** en un 72% sin contaminación del regioisómero N⁷-alquilado **103** (figura 17).

Una vez obtenido el precursor **103**, la síntesis de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos se continuó con la oxidación de éstos compuestos con ácido *m*-cloperoxibenzoico en CH₂Cl₂
15 por 2 h a temperatura ambiente. Esta reacción generó en buenos rendimientos la mezcla de los epóxidos estereoméricos *syn/anti* en una relación 1:1 (figura 18). Dicha relación se estableció con el análisis de la intensidad de las señales de RMN de ¹³C para cada mezcla.

La apertura del anillo para los epóxidos derivados de Cl-purina se realizó empleando
20 ácidos tales como el H₂SO₄ ó ácido acético que también han sido descritos como catalizadores en la hidrólisis de epóxidos,^{28,29} además de algunos otros como HCl y CF₃COOH.

La mezcla de epóxidos se trató con una solución de HCl al 0.5 % obteniéndose una mezcla de productos entre los cuales se obtuvo el *trans*-diol requerido y las dos
25 clorohidrinias diastereoméricas correspondientes (figura 25).

Por último cuando se empleo ácido acético al 60% a 50°C se obtuvo el *trans*-1,2-diol **107**, aunque en un rendimiento no mayor al 50% (figura 26).

Una vez obtenido el diol **107** la sustitución del átomo de Cl por el grupo amino se realizó empleando NH₄OH en metanol por 8 h. De esta manera se obtuvo el nuevo 5'-nor-1-
30 homo-N-carbonucleósidos **108** en un rendimiento de 47%.

Obtenidos los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos (**108**), empleando el método de Woodward³⁰ consistente en el tratamiento de un alqueno con yodo y acetato de plata en ácido acético acuoso, se obtuvieron sus análogos con estereoquímica *cis*.

Los *cis*-dioles se obtuvieron tratando el compuesto **103** con yodo y acetato de plata en ácido acético glacial al 60% a 70 °C por 2 h. Se observó la formación del monoacetato **109** esperado en un rendimiento del 89% (figura 27).

Así, de la hidrólisis básica del monoéster **109** se obtuvo en un buen rendimiento el *cis*-diol **110**.

Por último el *cis*-diol **110** se convirtió en el nuevo 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido **111** por una reacción de sustitución del átomo de Cl, de la base nitrogenada, por el grupo NH₂ en presencia de NH₃, en un rendimiento del 32%.

Ejemplo 12. Obtención del 6-cloro-9-ciclopenten-3'-il-metil-9H-purina 103.

A una solución de 3.15 g (12 mmol) de Ph₃P en 30 mL de THF seco se le adicionaron 2.26 mL (12 mmol) de DIAD y la mezcla se agitó por 30 minutos. Enseguida se le adicionaron 1.39 g (9 mmol) de 6-Cl-purina y 0.5 g (5 mmol) del alcohol 51. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano/AcOEt (9:1). Se obtuvieron 0.85 g (72%) de **103** como un aceite incoloro.

El espectro de RMN de ¹H del producto **103** (figura 28) presentó a frecuencia alta dos señales en 8.71 y 8.12 ppm asignadas a H-2 y H-8 de la purina respectivamente y una señal en 5.65 ppm correspondiente a los dos protones vinílicos. A frecuencias bajas se observó una señal doble en 4.22 ppm para el grupo CH₂N, una señal en 2.94 ppm para el grupo CH y dos señales en 2.45 y 2.10 ppm para los dos grupos CH₂ del anillo carbocíclico.

Ejemplo 13. Obtención del r-9-(trans-3'-cis-4'-dihidroxi-ciclopentilmetil)6-cloro-9H-purina 107.

A una solución de 0.85 g (3.05 mmol) de **103** en 20 mL CH₂Cl₂ se le adicionaron 0.7 g (4.02 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Enseguida la reacción se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se

concentró. El residuo resultante contiene una mezcla de epóxidos *syn/anti* (1:1) la cual se utilizó sin purificación en el próximo paso.

Una solución de la mezcla de los epóxidos obtenidos, en 5 mL de ácido acético glacial al 60% se agitó por 1 h a 50 °C. Transcurrido este tiempo la solución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtraron y disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano/AcOEt (7:3) como mezcla eluyente. Se obtuvieron 0.68 g (71%) de **107** como un aceite incoloro.

El diol **107** presentó en su espectro de RMN de ¹H (figura 29) además de las señales ya conocidas para la base nitrogenada, una señal dd en 4.31 ppm asignada al grupo CH₂N, dos señales múltiples en 4.0 y 3.95 ppm para H-3' y H-4' base del diol respectivamente, una señal múltiple en 2.79 ppm para H-1' y señales múltiples en la región de 1-2 ppm para los cuatro protones de los dos grupos CH₂ endocíclicos.

15 **Ejemplo 14. Obtención del r-9-(trans-3'-cis-4'dihidroxi-ciclopentilmetil)6-amino-9H-purina **108**.**

68 mg (0.26 mmol) del diol **107** se trataron con 6 mL de una solución saturada de MeOH/NH₃ y la mezcla se calentó a 120 °C por 48 h. Enseguida, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 5 mL de una solución de HCl 0.5 N en MeOH. La solución se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla hexano/CH₂Cl₂/MeOH (5/4/1) como eluyente. Se obtuvieron 30 mg (47%) de **108** como un aceite incoloro.

Las diferencias espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C que se observan entre el diol **107** derivado de Cl-purina y el diol **108** (figura 30) derivado de adenina, son principalmente en el protón H-2 para el cual se observa un corrimiento hacia frecuencias bajas del compuesto **108** con respecto a **107** y en los carbonos C-2, C-4, C-5, C-6 y C-8 donde las diferencias son del orden de 1-5 ppm lo que confirma la sustitución del átomo de cloro por el grupo amino.

30 En el espectro de IR para ambos dioles se observan las bandas entre 3556-3540-cm⁻¹ con las cuales se confirma la presencia del diol.

Ejemplo 15. Obtención del r-9-(cis-3'-acetoxi-cis-4'-hidroxi-ciclopentilmetil)-6-cloro-9H-purina 109.

A una mezcla de 60 mg (0.25 mmol) de **103** y 80 mg (0.50 mmol) de acetato de plata en 2.3 mL de ácido acético se le adicionaron en pequeñas proporciones 50 mg (0.25 mmol) de yodo y la suspensión se agitó vigorosamente por 30 min., transcurrido este tiempo, se adicionaron 1 mL de H₂O y se continuó la agitación a temperatura ambiente y en la oscuridad por 15 h más. La mezcla se calentó a 70 °C por 2 h, se enfrió y se filtró. Posteriormente, el ácido acético se eliminó al vacío y el aceite residual se disolvió en éter, se neutralizó con una solución al 10% de NaHCO₃, la fase orgánica se retiró, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en un rotavapor. El monoacetato obtenido se purificó por recristalización utilizando CH₂Cl₂/hexano. Se obtuvieron 70.7 mg (89%) de **109** como un sólido blanco, p. f.: 120-121 °C.

Parte del espectro de IR de **109** se muestra en la figura 31. La banda ancha en 3278 cm⁻¹ se asignó a la ν OH del grupo hidroxilo unido por un puente de hidrógeno al carbonilo del acetato, el corrimiento de la banda del grupo carbonilo en 1730 cm⁻¹ del valor normal para acetato⁵⁹ 1680 cm⁻¹ y la disposición *cis* de ambos grupo confirman esta interacción.

En el espectro de RMN de ¹H de **109** (figura 32), el desplazamiento químico de los protones de la purina y de los grupos CH y CH₂ del carbociclo no cambian significativamente con respecto a las señales de la materia prima. En el mismo espectro se observan dos nuevas señales en 4.97 y 4.25 ppm asignadas a los protones H-4' base del alcohol y H-3' base del grupo acetilo.

Ejemplo 16. Obtención del r-9-(cis-3'-cis-4'-dihidroxi-ciclopentilmetil)6-cloro-9H-purina 110.

Una mezcla de 70 mg (0.22 mmol) del monoacetato **109** y 4.2 mg (0.02 mmol, 1 eq.) de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado en 2 mL de metanol se puso en reflujo por toda una noche. La mezcla se enfrió y enseguida se adicionaron 1.8 mg (0.02 mmol) de NaHCO₃ y se agitó por 1 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica utilizando hexano/CH₂Cl₂/MeOH (5/4/1) como mezcla eluyente. Se obtuvieron 50 mg (83%) de **110** como un aceite amarillo.

En el espectro de RMN de ¹H (figura 33) para este compuesto se observa una sola señal múltiple en 4.07 ppm H-3' y H-4' base del diol. En adición las demás señales a

frecuencias bajas, asignadas a los protones endocíclicos también se simplifican con relación al diol *trans* lo cual es el resultado de la simetría del isómero *cis*.

Ejemplo 17. Obtención del r-9-(cis-3'-cis-4'dihidroxi-ciclopentilmetil)6-amino-9H-purina

5 **111.**

50 mg (0.19 mmol) del diol 110 se trataron con 5 mL de una solución saturada de MeOH/NH₃ y la mezcla se calentó a 120 °C por 48 h. Enseguida, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 3.5 mL de una solución de HCl 0.5 N en MeOH. La solución se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h y después el disolvente se retiró al
10 vacío. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla hexano/CH₂Cl₂/MeOH (5/4/1) como mezcla eluyente. Se obtuvieron 22 mg (32 %) de 111 como un aceite incoloro.

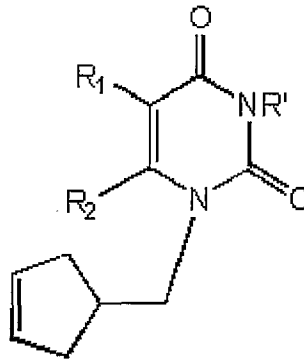
Bibliografía.

- 15 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, 7^a edición, USA, 2000, pag. 1-17.
3. Carter, S. *Cancer Res.* **23**, 1226 (1923).
- 20 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).
- 25 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).
- 30 13. Marquez, V. *Advan. Antiviral Drug Des.* **2**, 89 (1996).
14. Patil, S.; Schneller, S.; Hosoya, M.; Chu, C. *J. Med. Chem.* **35**, 3372 (1992).
15. Gallos, J.; Goga, E.; Koumbis, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 613 (1994).

16. Rajappan, V.; Scheneller, S.; Williams, S.; Kern, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **10**, 883 (2002).
17. Deng, L.; Scharer, O.; Verdine, G. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 7865 (1997).
18. a) Horenstein, B.; Scramm, V. *Biochemistry* **32**, 7089 (1993). b) Horenstein, B.;
5 Scramm, V. *Biochemistry* **32**, 9917 (1993).
19. B. Doboszewski, B.; *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **16**, 1049 (1997).
20. Halazy, Kenny, M.; Dulworth, A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **11**, 1595
(1992).
21. Escudero, V.; Ferro, B.; Santana, L.; Teijeira, M.; De Clercq, E. *Nucleosides*
10 *Nucleotides Nucleic Acids* **15**, 1335 (1996).
22. Blanco, M. J.; Balo, C.; Fernández, F.; Lens, E.; López, C. *Tetrahedron* **54**, 2833
(1998).
23. Santana, L.; Teijeira, M.; Uriarte, E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1**,
(2002).
- 15 24. Katagiri, N.; Nomura, M.; Sano, H.; Kabeko, C.; Yusa, K. *J. Med. Chem.* **35**, 1882
(1992).
25. Vasathakumar, R.; Xuequiang, Y.; Schneller, W. *Tetrahedron* **58**, 9889 (2002).
26. Cruickshank, K. A.; J. Jiricn; Reese, C. B. *Tetrahedron Lett.* **25**, 681, (1984).
27. Smith A. B. *Organic Syntheses* **75**, 195-199.
- 20 28. Comin, J. M.; Rodríguez, J. B. *Tetrahedron* **56**, 4639 (2000).
29. Koga, M.; Schneller, S. *Tetrahedron Lett.* **41**, 5861 (1990).
30. Woodward, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 209 (1958).

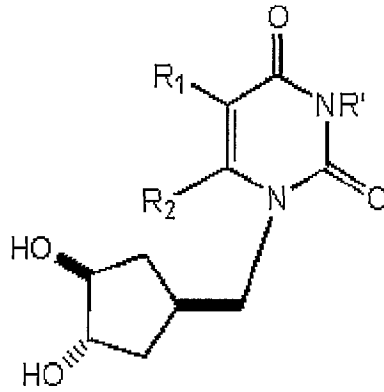
Reivindicaciones.

1. Un 1-homo-N-carbonucleósido de fórmula



- 5
- 10 caracterizado porque R' es H, benzoilo ó un grupo acilo de 1 a 3 carbonos, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.
- 15
2. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 1 caracterizado porque R' es benzoilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.
3. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 1 caracterizado porque R' es CO-Me, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.
4. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 1 caracterizado porque R' es CO-etilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.
5. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 1 caracterizado porque R' es CO-propilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.
- 20
6. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 2 caracterizado porque R' es benzoilo, R₁ es metilo y R₂ es H.
7. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 2 caracterizado porque R' es H, R₁ es metilo y R₂ es H.
- 25
8. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 a 7 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
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 la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.
- 30
11. El uso del compuesto de la reivindicación 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
12. Un 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de fórmula

27



5

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

10 13. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 12 caracterizado porque R' es benzoilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

14. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 12 caracterizado porque R' es CO-Me, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

15 15. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 12 caracterizado porque R' es CO-etilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

16. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 12 caracterizado porque R' es CO-propilo, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

17. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 12 caracterizado porque R' es H, R₁ es -C₂H₅, -C₃H₇, -CHMe₂, H ó metilo y R₂ es -SC₆H₅ ó H.

20 18. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 13 caracterizado porque R' es benzoilo, R₁ es metilo y R₂ es H.

19. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 17 caracterizado porque R' es H, R₁ es metilo y R₂ es H.

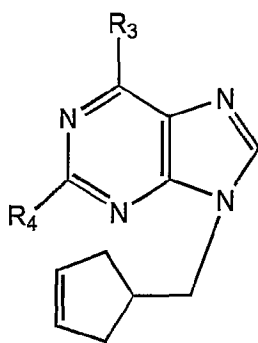
25 20. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 12 a 19 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. El uso del compuesto de la reivindicación 12 a 19 como agente antiviral y antitumoral.

30 22. El uso del compuesto de la reivindicación 12 a 19 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.

23. El uso del compuesto de la reivindicación 12 a 19 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

24. Un 1-homo-N-carbonucleósido de fórmula



caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 ó H.

25. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 24 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es H.

26. El 1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 24 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 .

27. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 25 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es H.

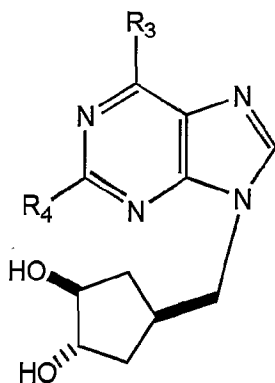
28. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 24 a 27 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. El uso del compuesto de la reivindicación 24 a 27 como agente antiviral y antitumoral.

30. El uso del compuesto de la reivindicación 24 a 27 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.

31. El uso del compuesto de la reivindicación 24 a 27 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

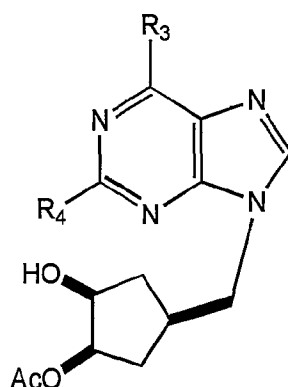
32. Un 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de fórmula



caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 ó H.

33. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 32 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es H.
34. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 32 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 .
- 5 35. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 33 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es H.
36. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 33 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es H.
37. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 33 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es H.
- 10 38. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 34 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es NH_2 .
39. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 34 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es NH_2 .
- 15 40. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 32 a 39 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
41. El uso del compuesto de la reivindicación 32 a 39 como agente antiviral y antitumoral.
- 20 42. El uso del compuesto de la reivindicación 32 a 39 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.
43. El uso del compuesto de la reivindicación 32 a 39 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
44. Un 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de fórmula

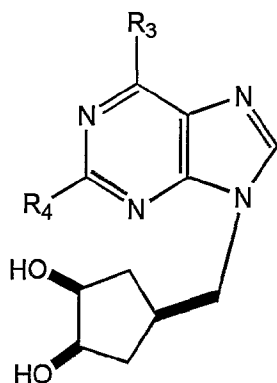
25



30

caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 ó H.

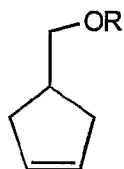
45. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 44 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es H.
46. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 44 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 .
- 5 47. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 45 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es H.
48. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 44 a 47 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 49. El uso del compuesto de la reivindicación 44 a 47 como agente antiviral y antitumoral.
50. El uso del compuesto de la reivindicación 44 a 47 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.
51. El uso del compuesto de la reivindicación 44 a 47 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 15 52. Un 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de fórmula



caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 ó H.

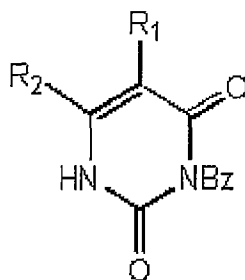
- 25 53. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 52 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es H.
54. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 52 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 .
55. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 53 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es H.
- 30 56. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 53 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es H.

57. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 54 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es NH_2 .
58. El 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósido de la reivindicación 54 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es NH_2 .
59. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 52 a 58 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
60. El uso del compuesto de la reivindicación 52 a 58 como agente antiviral y antitumoral.
61. El uso del compuesto de la reivindicación 52 a 58 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.
62. El uso del compuesto de la reivindicación 52 a 58 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
63. Un método para la obtención de los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la reivindicación 12, 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



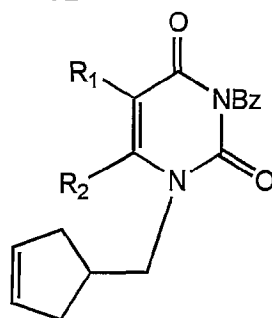
donde R es bencilo ó un grupo alquilo de 1 a 3 carbonos,

- b) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula



donde Bz es benzoilo, R_1 es $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CHMe_2$, H ó metilo y R_2 es $-SC_6H_5$ ó H, obteniéndose el compuesto de fórmula

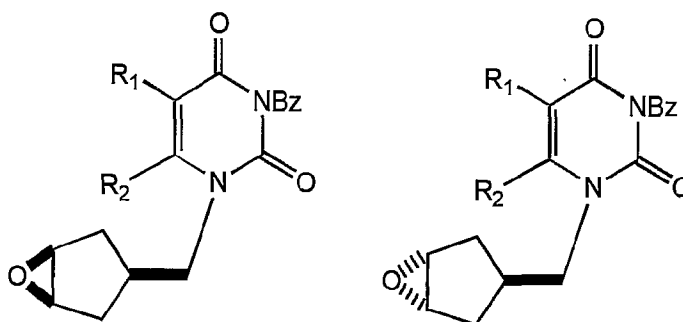
32



5

- c) Oxidar el compuesto obtenido en el inciso b) con ácido *m*-cloperoxibenzoico, obteniéndose una mezcla de los compuestos de fórmula

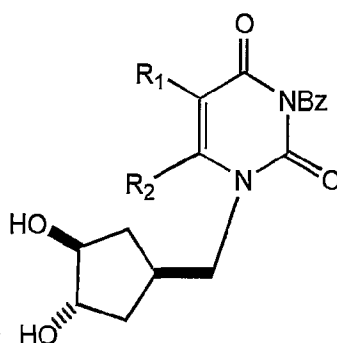
10



15

- d) Hacer reaccionar la mezcla de compuestos obtenidos en el inciso c) con HClO_4 obteniéndose el compuesto de fórmula

20



25

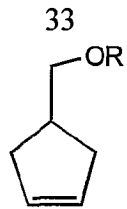
- e) Hacer reaccionar el compuesto obtenido en el inciso d) con NH_4OH en metanol para obtener los compuestos de la reivindicación 12.
64. El método de la reivindicación 63 caracterizado porque R' es benzoilo, R_1 es metilo y R_2 es H.

65. El método de la reivindicación 63 caracterizado porque R' es H, R_1 es metilo y R_2 es H.

30

66. Un método para la obtención de los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la reivindicación 32, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

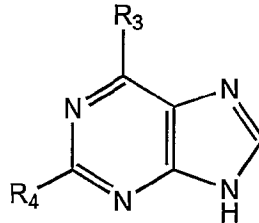
- a) Proteger el grupo hidroxilo del compuesto 3-ciclopenten-1-il metanol mediante una reacción de eterificación, obteniéndose el compuesto de fórmula I



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

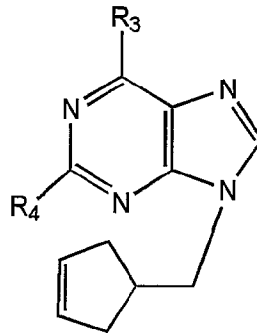
5

b) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula



10

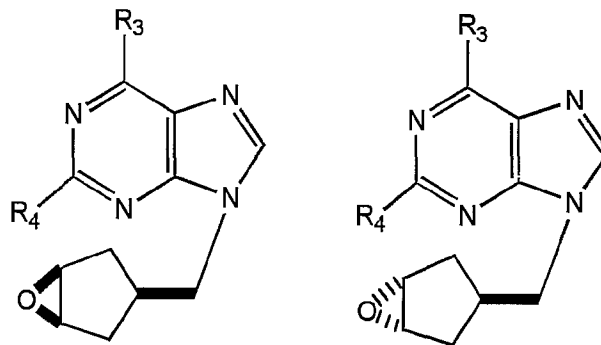
donde R₃ es Cl, o cualquier grupo protector y R₄ es H o NH₂, obteniéndose el compuesto de fórmula



15

c) Oxidar el compuesto obtenido en el inciso b) con ácido *m*-cloperoxibenzoico, obteniéndose una mezcla de los compuestos de fórmula

20

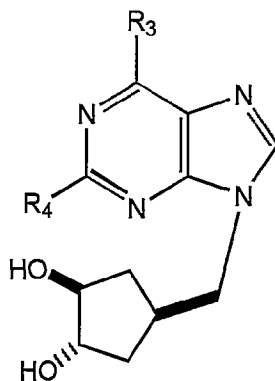


25

d) Hacer reaccionar la mezcla de compuestos obtenidos en el inciso c) con HCl ó ácido acético obteniéndose el compuesto de fórmula

30

34



5

cuando R_3 es Cl o cualquier grupo protector.

10

e) Hacer reaccionar el compuesto obtenido en el inciso d) con NH_4OH en metanol para obtener los compuestos de la reivindicación 32.

67. El método de la reivindicación 66 caracterizado porque R_3 es NH_2 , Cl o cualquier grupo protector y R_4 es NH_2 ó H.

68. El método de la reivindicación 67 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es H.

69. El método de la reivindicación 67 caracterizado porque R_3 es Cl y R_4 es H.

15

70. El método de la reivindicación 67 caracterizado porque R_3 es NH_2 y R_4 es NH_2 .

71. Un método para la obtención de los 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos de la reivindicación 52, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) Hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación 24 con yodo y acetato de plata obteniéndose el compuesto de la reivindicación 44,

20

b) Someter el compuesto de la reivindicación 44 a hidrólisis básica para obtener el compuesto de la reivindicación 52 cuando R_3 es Cl o cualquier grupo protector,

c) Hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación 52 cuando R_3 es Cl o cualquier grupo protector, con NH_3 para obtener el compuesto de la reivindicación 52.

25

30

Resumen.

La presente invención describe un nuevo método de síntesis de 5'-nor-1-homo-N-carbonucleósidos mediante un acoplamiento de tipo Mitsunobu entre la base nitrogenada y el 3-ciclopenten-1-il metanol, generándose un trans-1,2-diol mediante posterior apertura de los epóxidos generados a partir del doble enlace endocíclico.

10

15

20

25

30

FIGURA 1

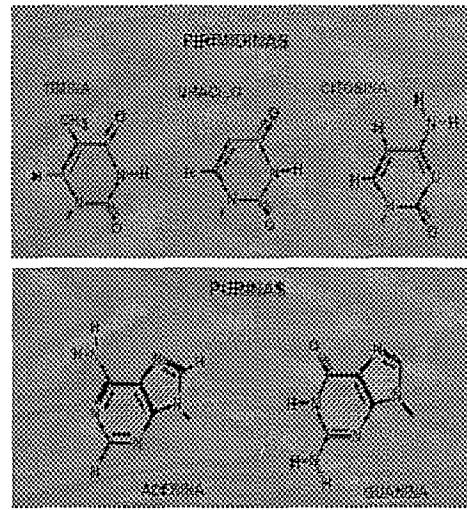
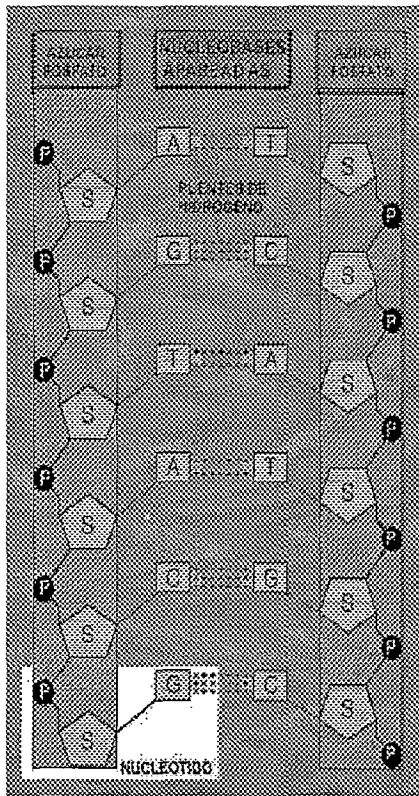


FIGURA 2

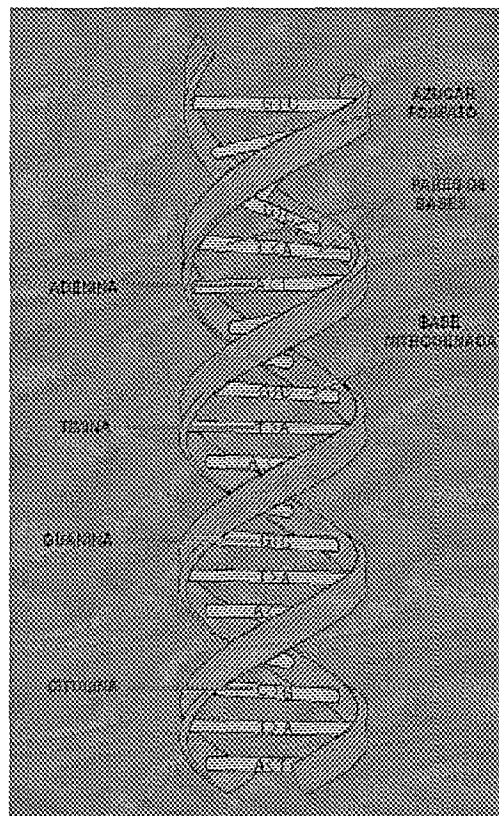


FIGURA 3

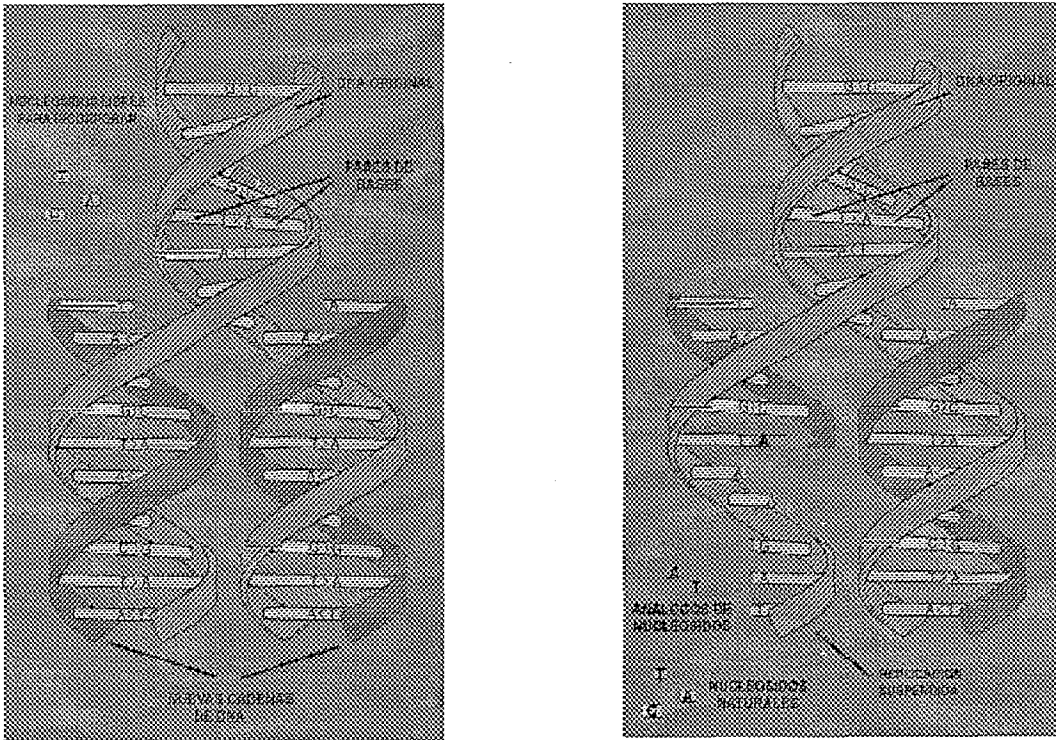


FIGURA 4

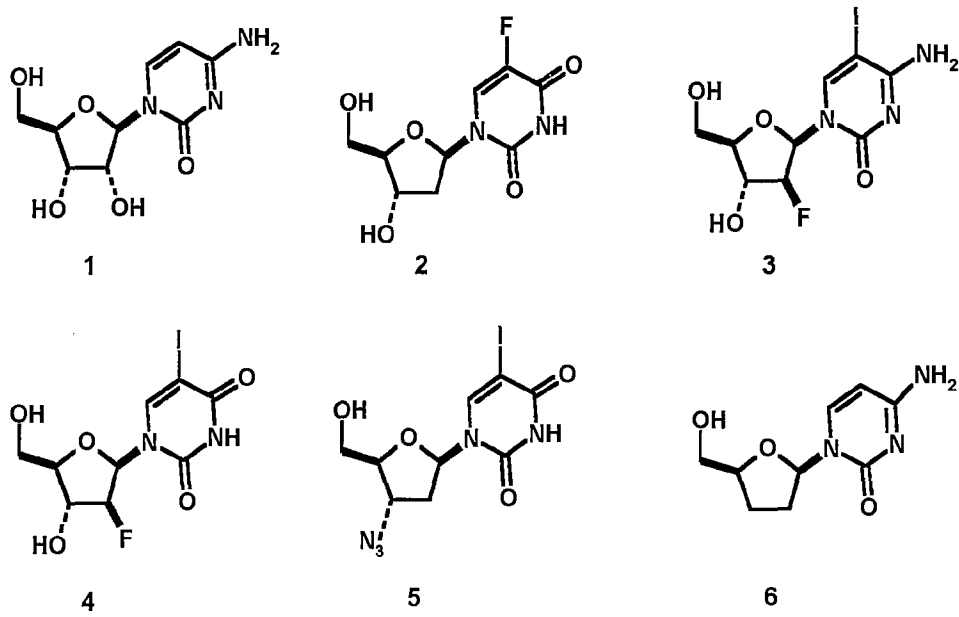
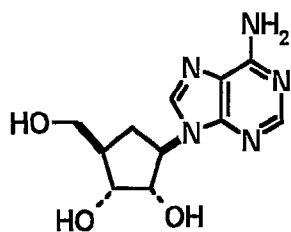
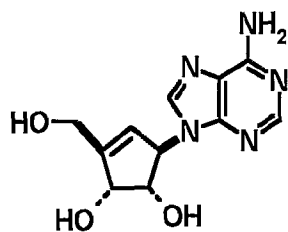


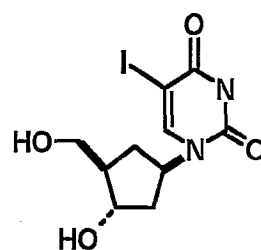
FIGURA 5



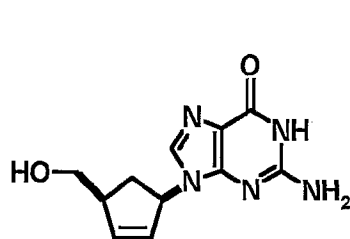
aristeromicina 7



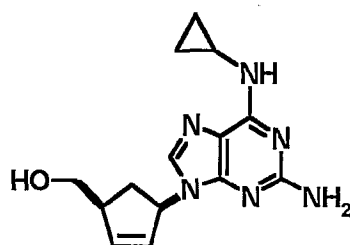
neplanocina 8



BVDU 9

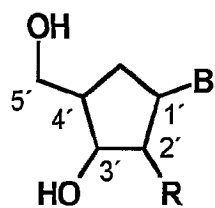


carbovir 10

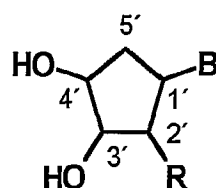


abacavir 11

FIGURA 6



carbonucleósido

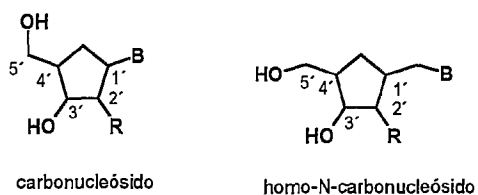


5'-nor-carbonucleósido

B = base nitrogenada

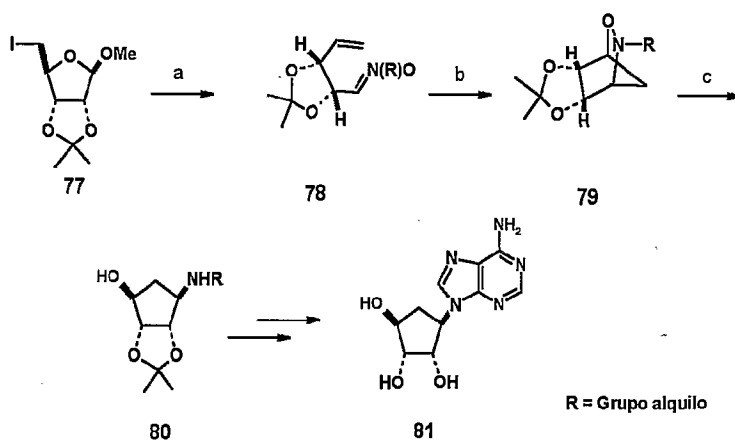
R = H, OH

FIGURA 7



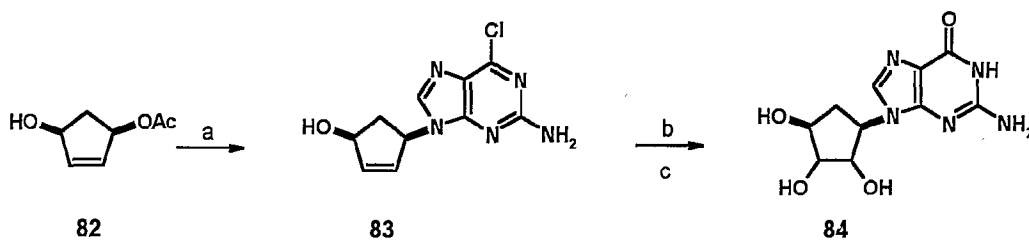
B = base nitrogenada
R = H, OH

FIGURA 8



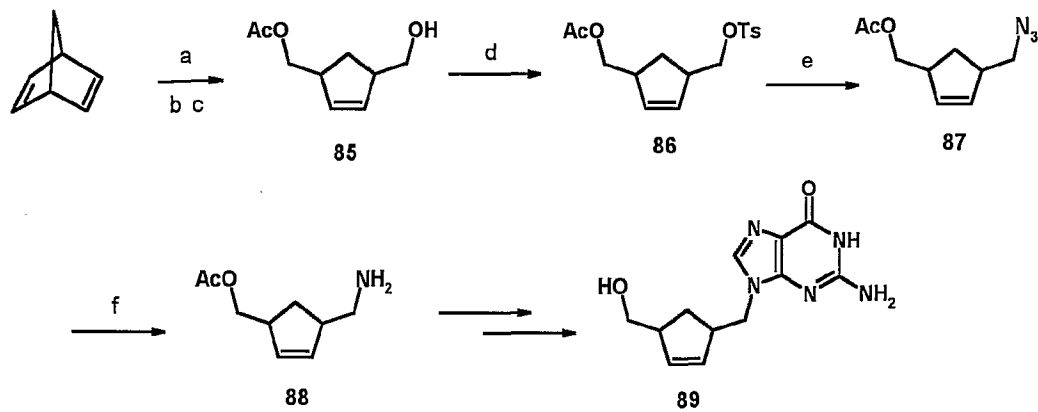
a) Zn, EtOH, reflujo, 1h, RNHOH, EtOH, 15 min. b) Cloro benceno, reflujo, 30 min. 65% . c) Zn, CH₃CO₂H, Et₂O, t. amb. 48h, 80 %.

FIGURA 9



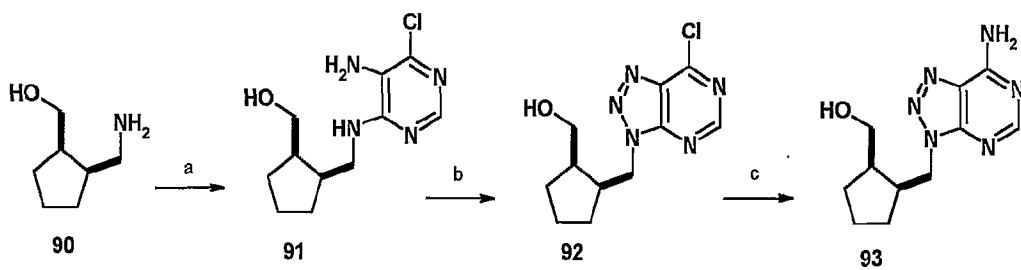
a) (PPh₃)₄Pd, PPh₃, Cl-purina, THF, 60°C, 72h, 42%. b) OsO₄, NMO, THF, H₂O, t. amb. 24 h 81%. c) HCl, 1N, reflujo, 5 h, 71%

FIGURA 10



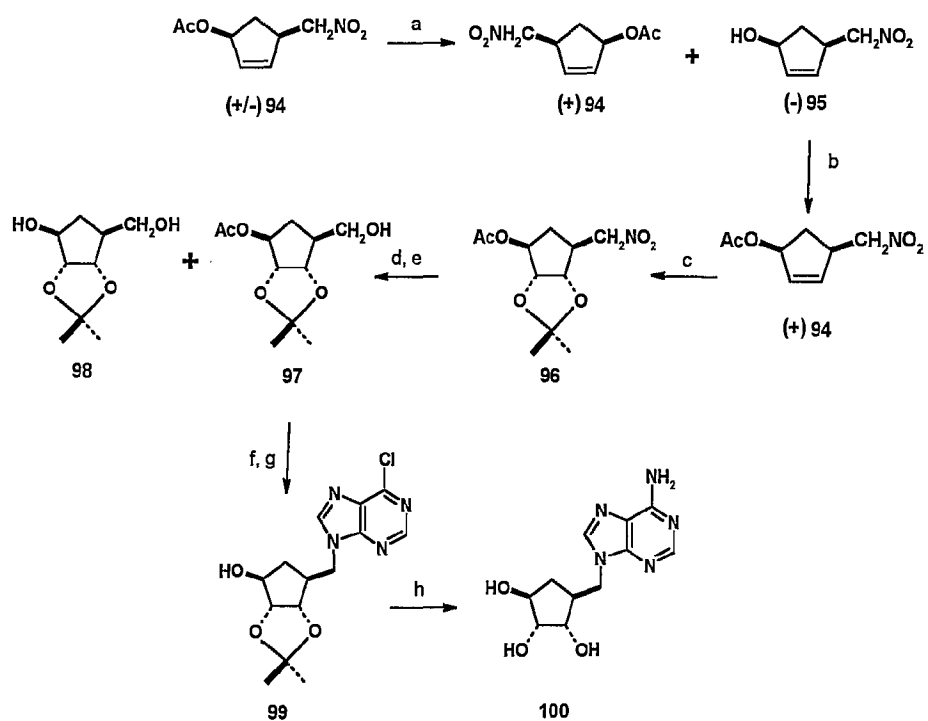
a) O_3 , $-78^\circ C$, b) $NaBH_4$, c) Ac_2O , piridina. d) $TsCl$, piridina. e) NaN_3 , 85%. f) $LiAlH_4$, 46%

FIGURA 11



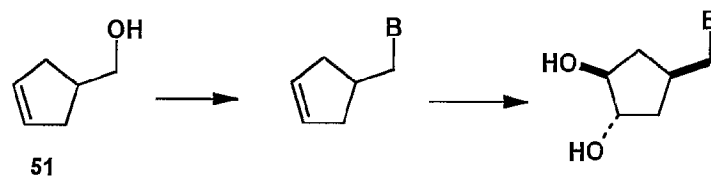
a) 5-amino-4,6-dicloropirimidina, Et_3N -*n*-BuOH, 71%. b) $NaNO_2$, 1 M HCl, 76. c) $NaNO_2$, 1 M HCl, NH_4OH , 91 y 92%.

FIGURA 12



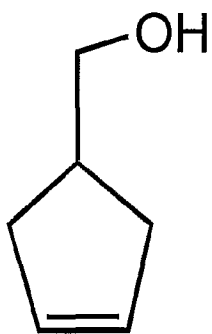
a) lipasa, pseudomona cepacia, NaOH, acetona/buffer de fosfato, pH 7.0-7.2 52%. b) Ac₂O, piridina, CH₂Cl₂, 90%. c) (i) OsO₄, NMO. (ii) acetona, 2,2-dimetoxipropano, *p*-TSA 68 %. d) (i) KOH, KMnO₄, MgSO₄. e) NaBH₄, 24 %. f) 6-Cl-purina, DIAD, Ph₃P. g) K₂CO₃, MeOH, 41 %. h) (i) NH₃, MeOH. (ii) 0.5 N HCl, 36 %.

FIGURA 13



B = Purina o Pirimidina

FIGURA 14



51

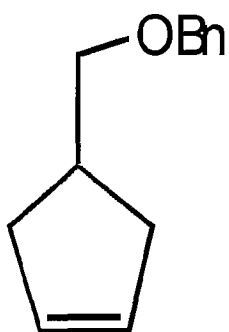
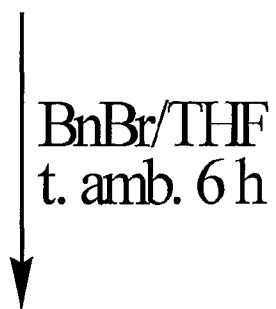


FIGURA 15

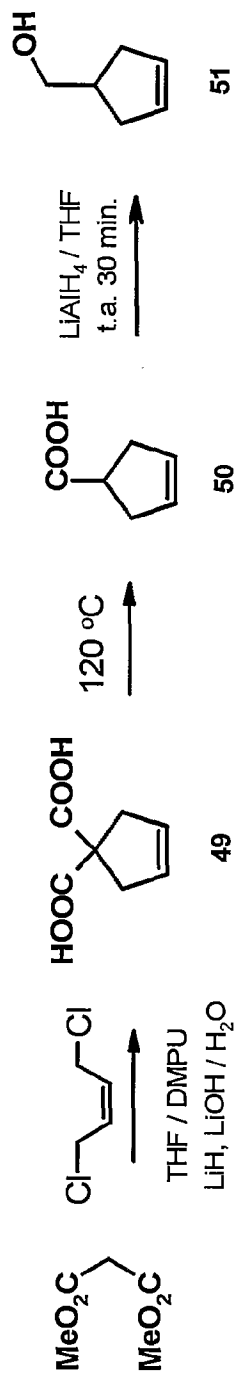


FIGURA 16

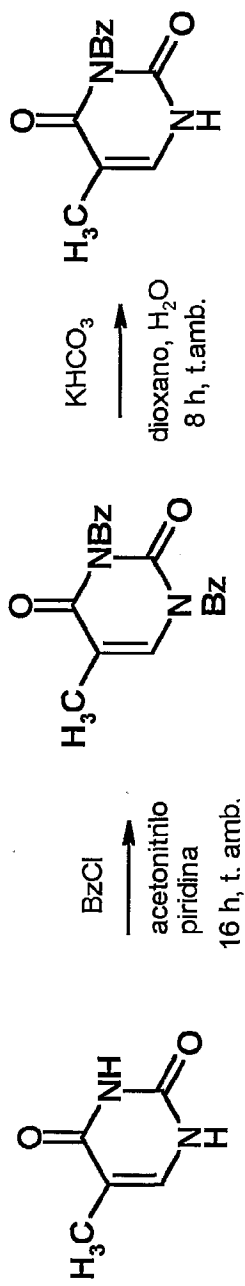


FIGURA 17

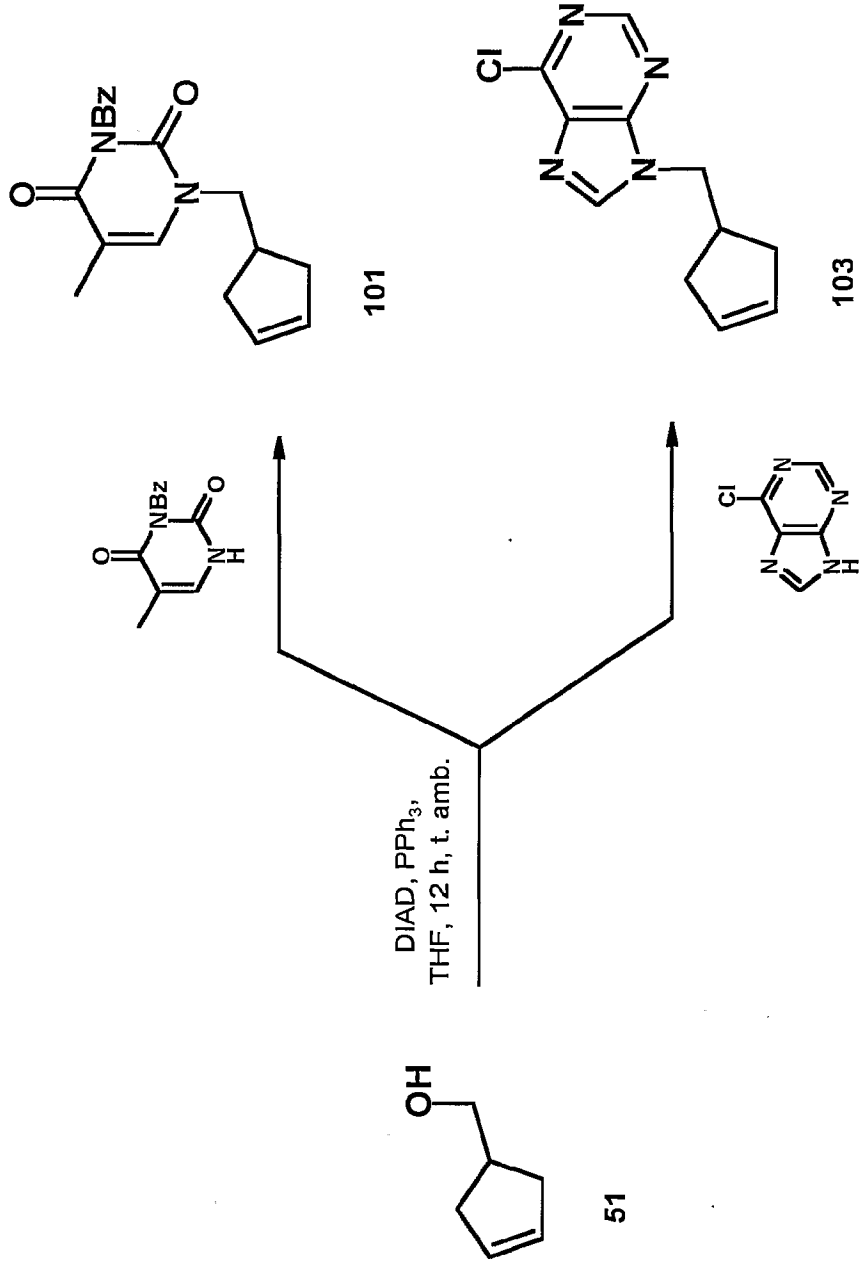
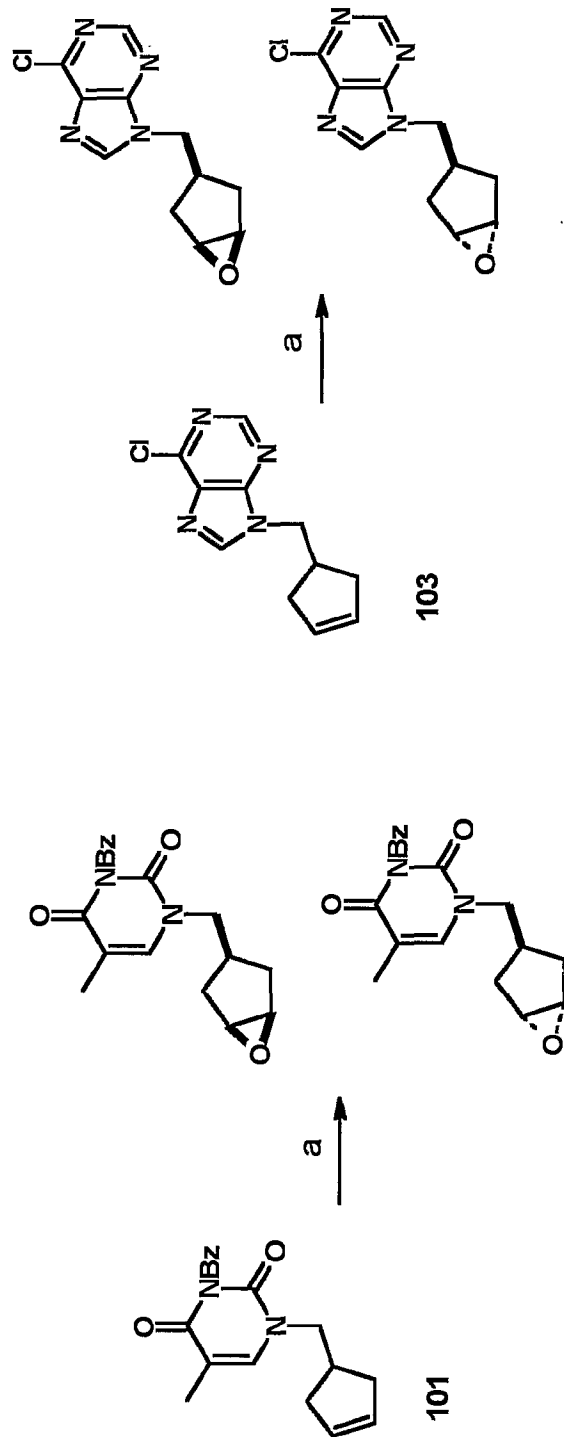
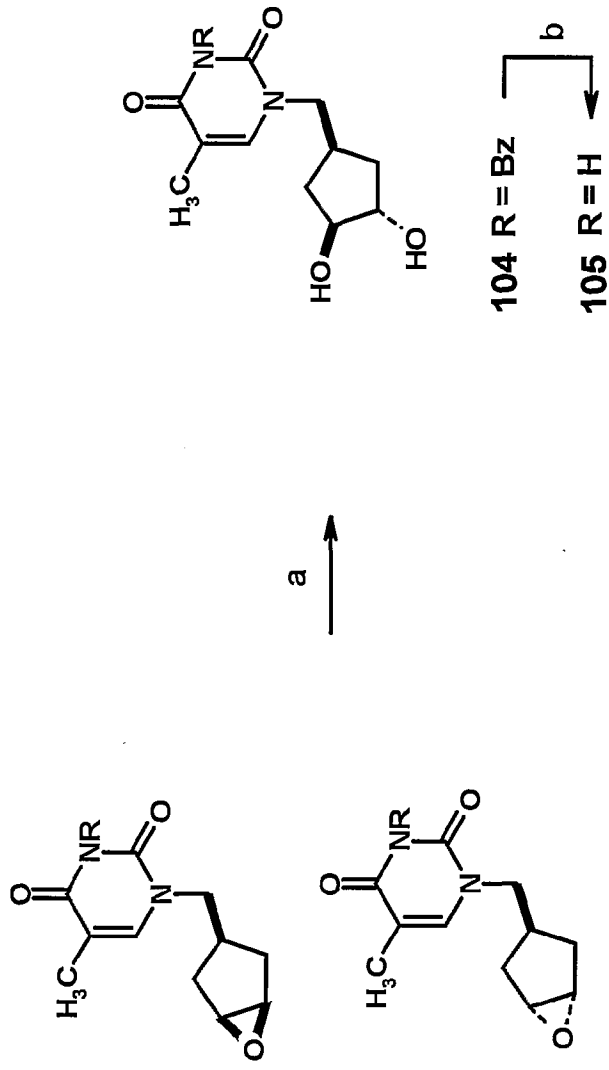


FIGURA 18



a) ácido *m*-cloroperoxisbenzoico CH_2Cl_2 , 0 °C, 89% y 93 %

FIGURA 19



a) 1N aqueous HClO₄, acetone, 48 h, t. amb. 88%. b) NH₄OH, MeOH, 16 h, t. amb. 79%.

FIGURA 20

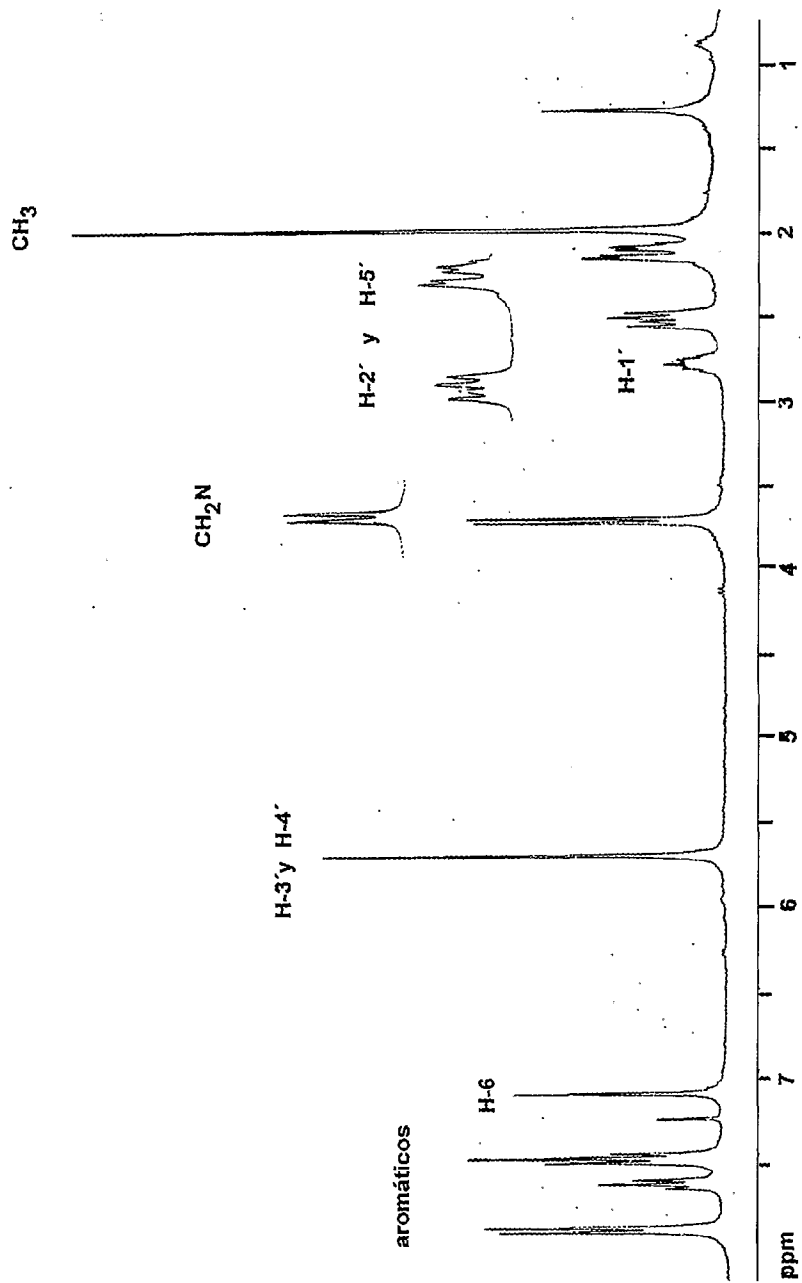


FIGURA 21

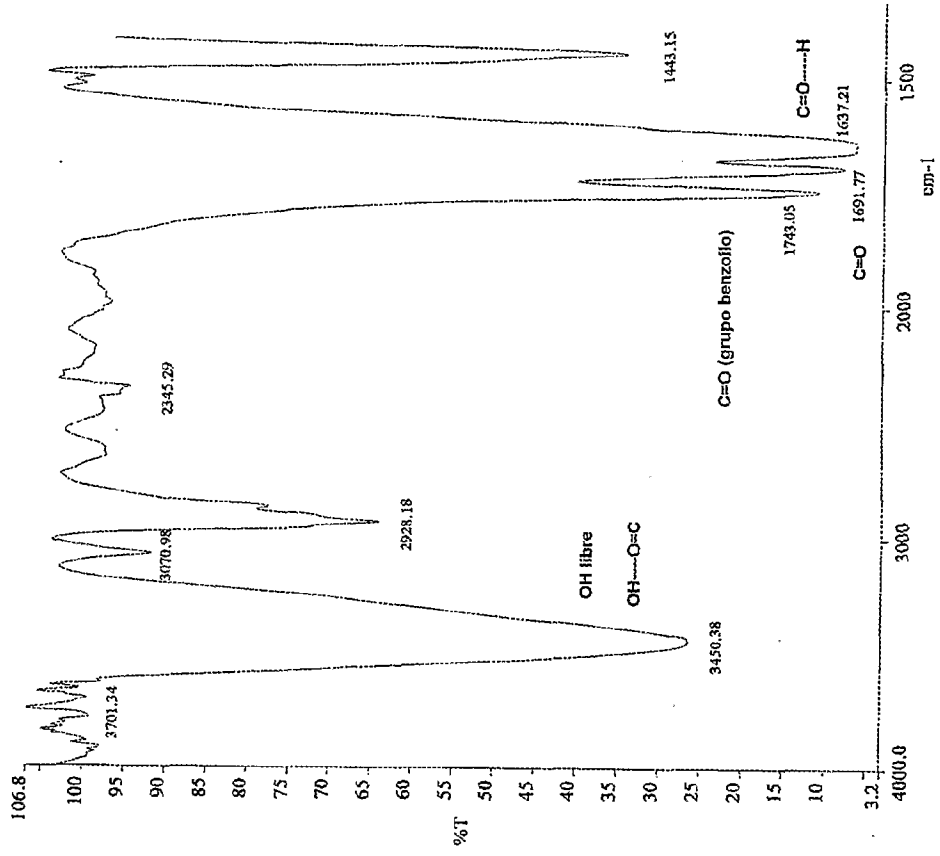


FIGURA 22

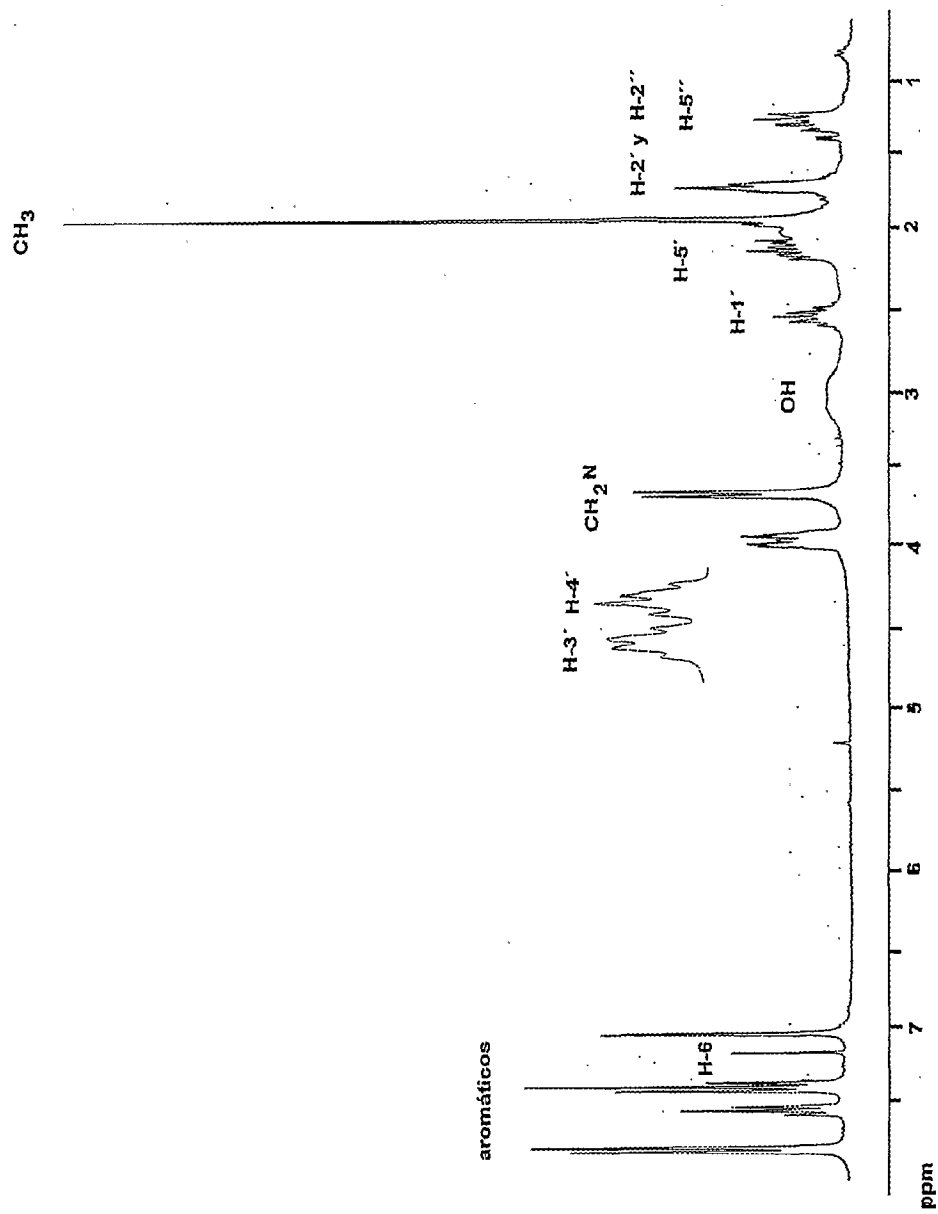


FIGURA 23

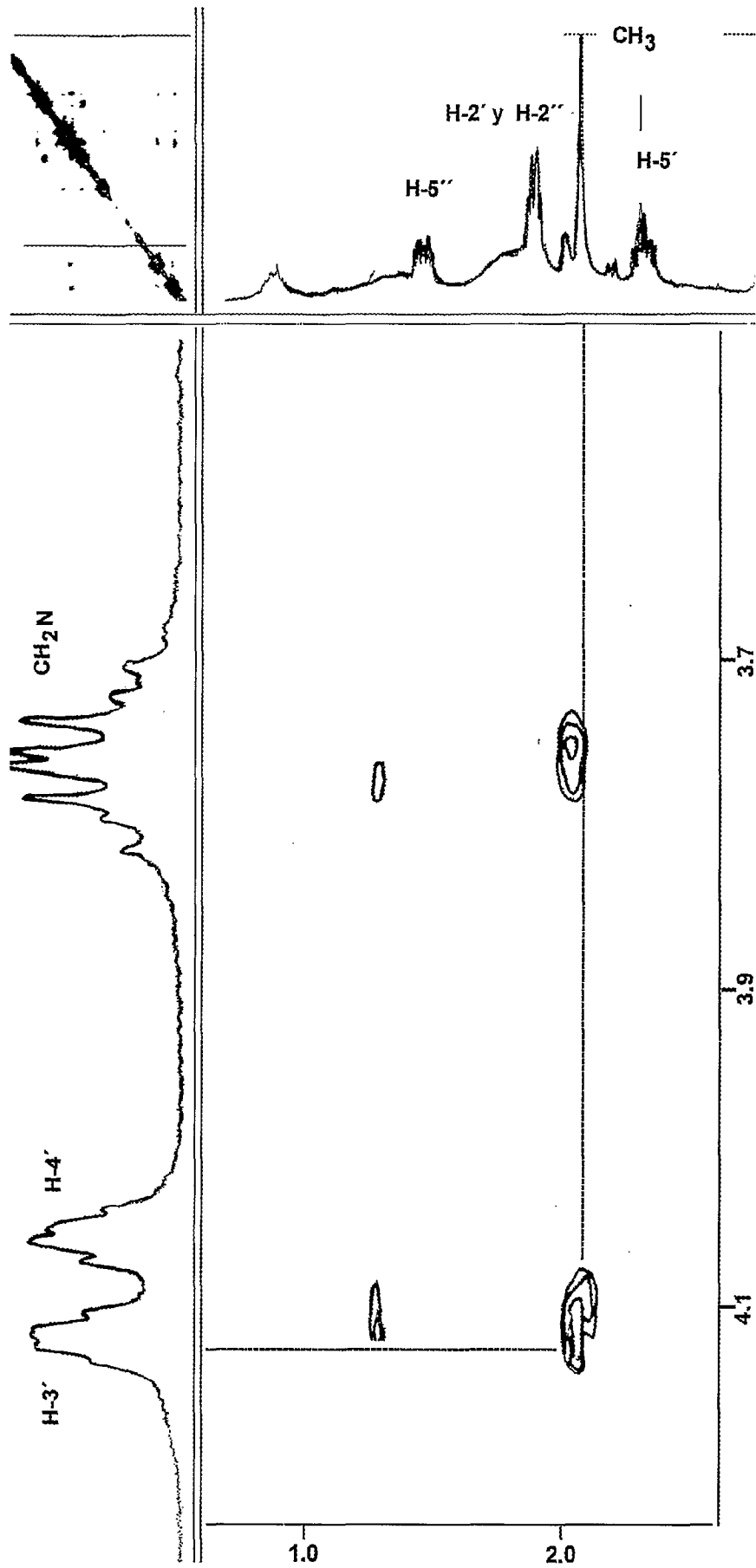


FIGURA 24

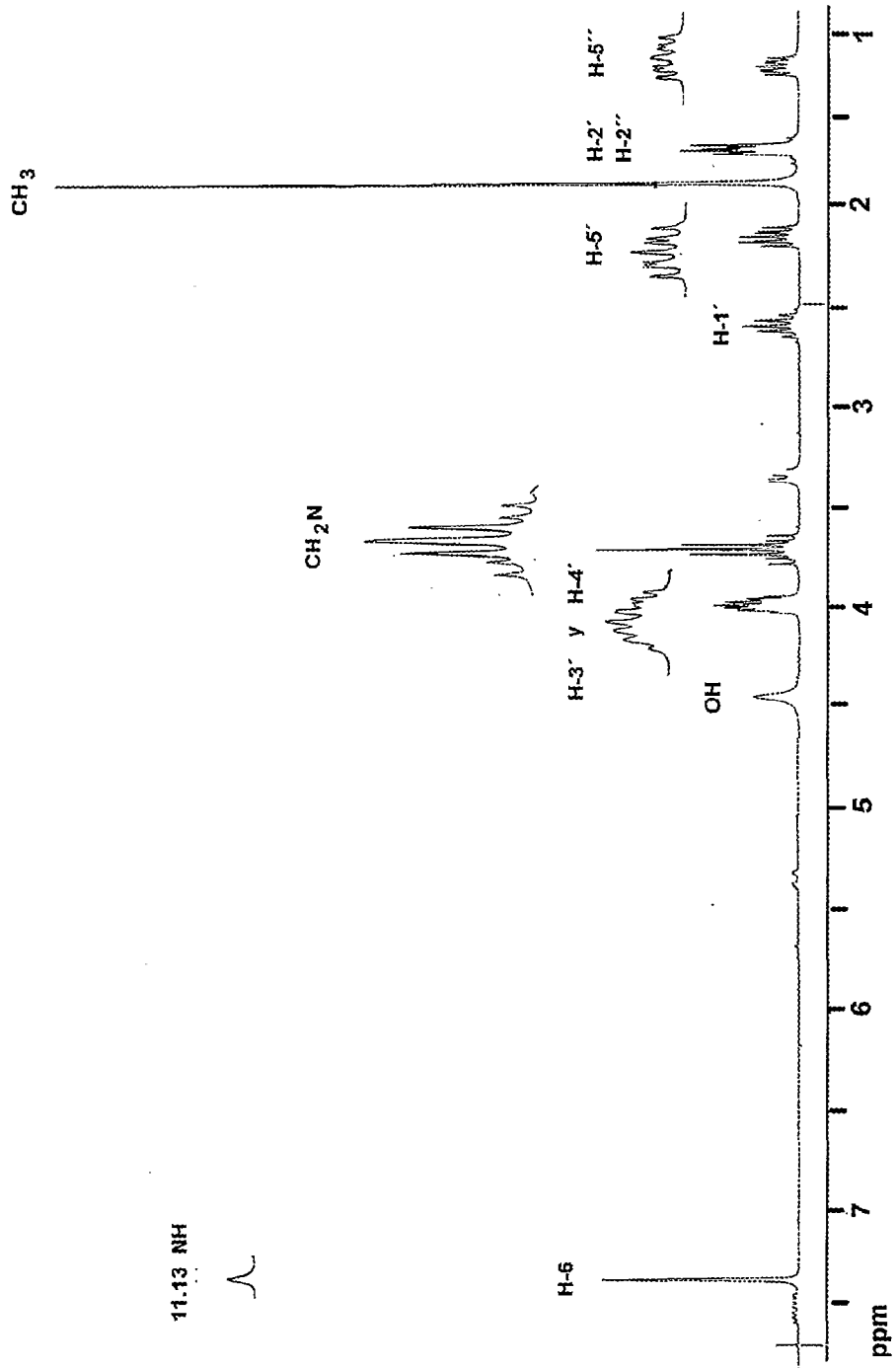


FIGURA 25

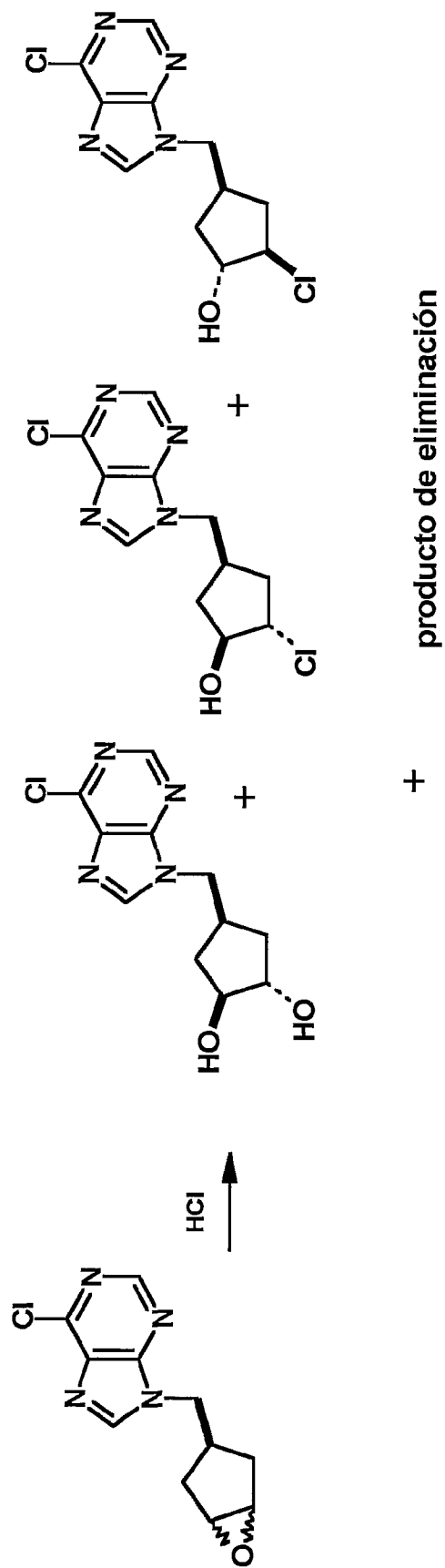
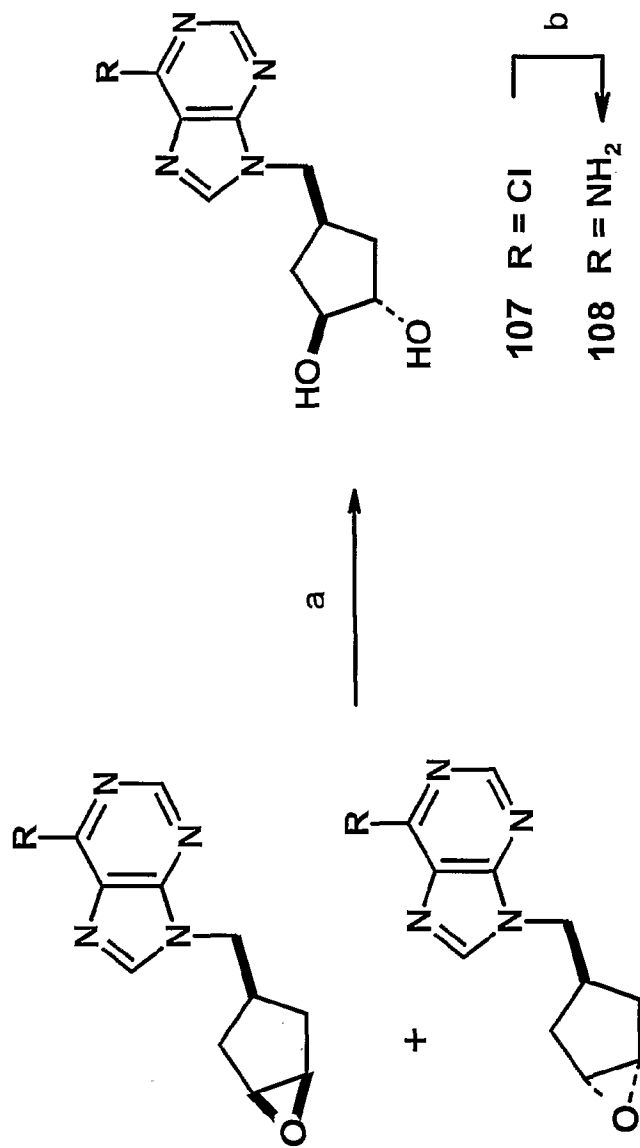


FIGURA 26



a) ácido acético 60%, 50 °C, 48 %, b) NH₃, MeOH, 120 °C, 48 h, 47%.

FIGURA 27

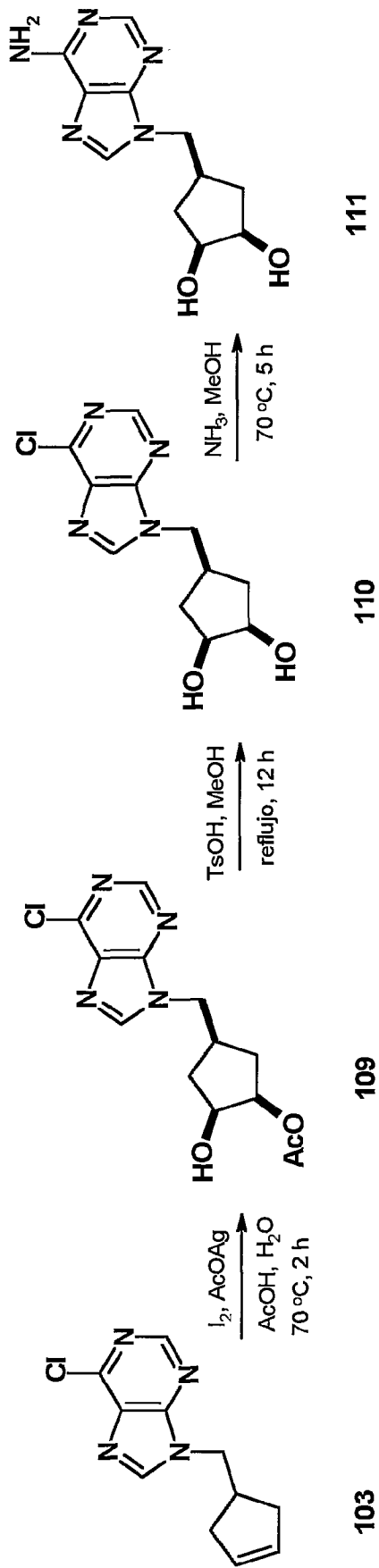


FIGURA 28

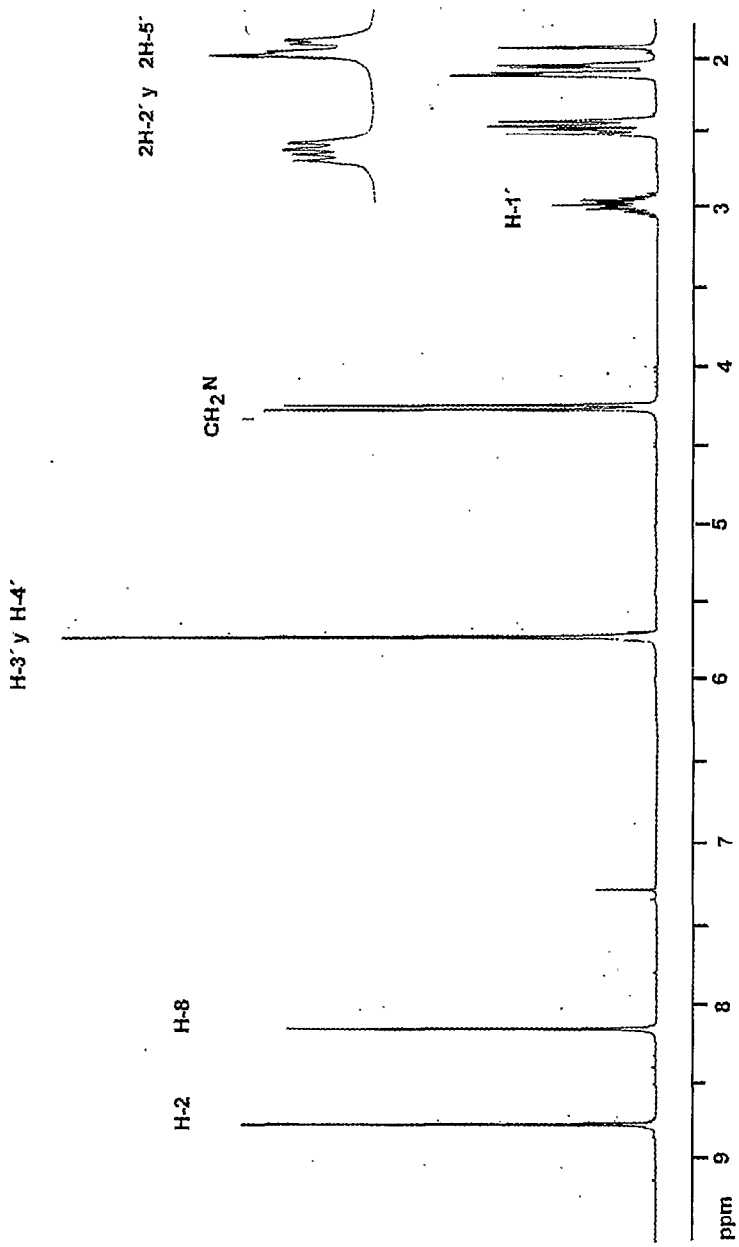


FIGURA 29

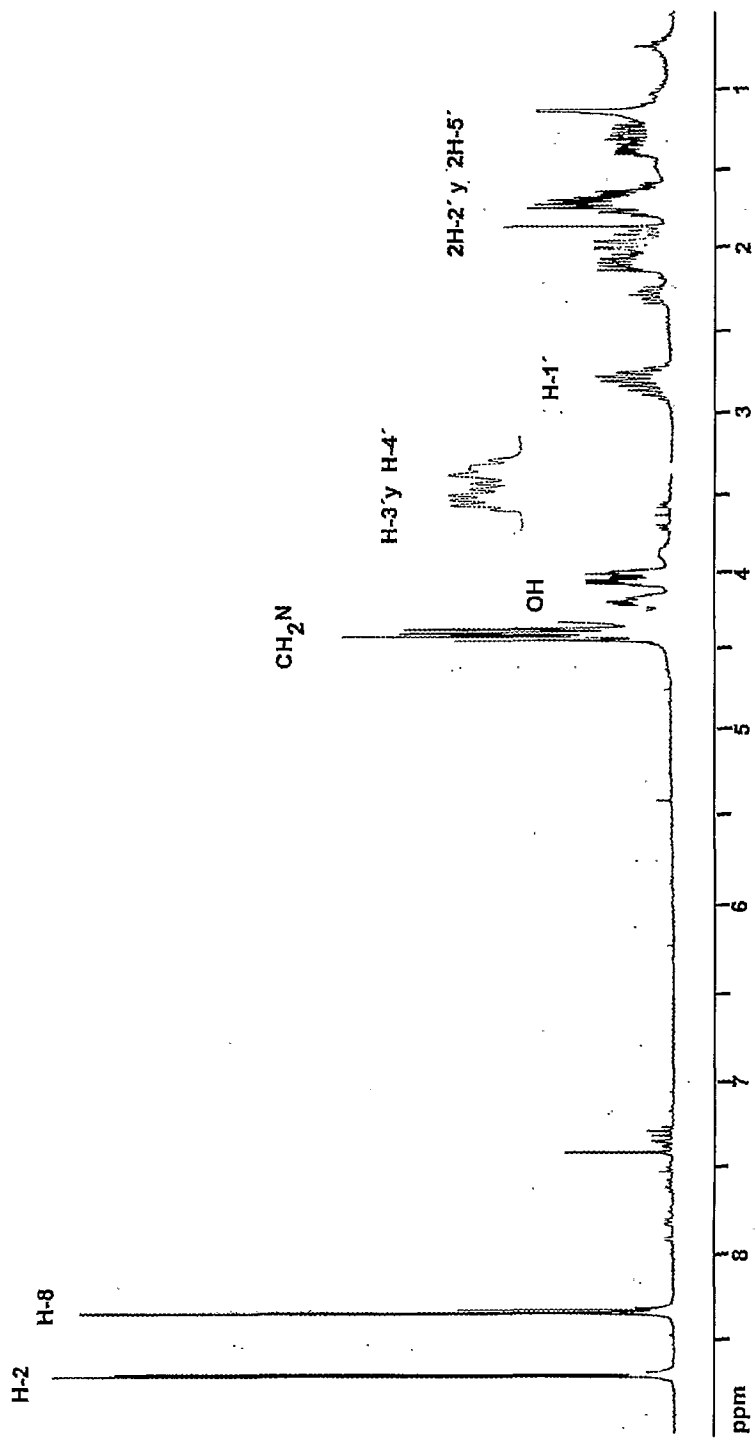


FIGURA 30

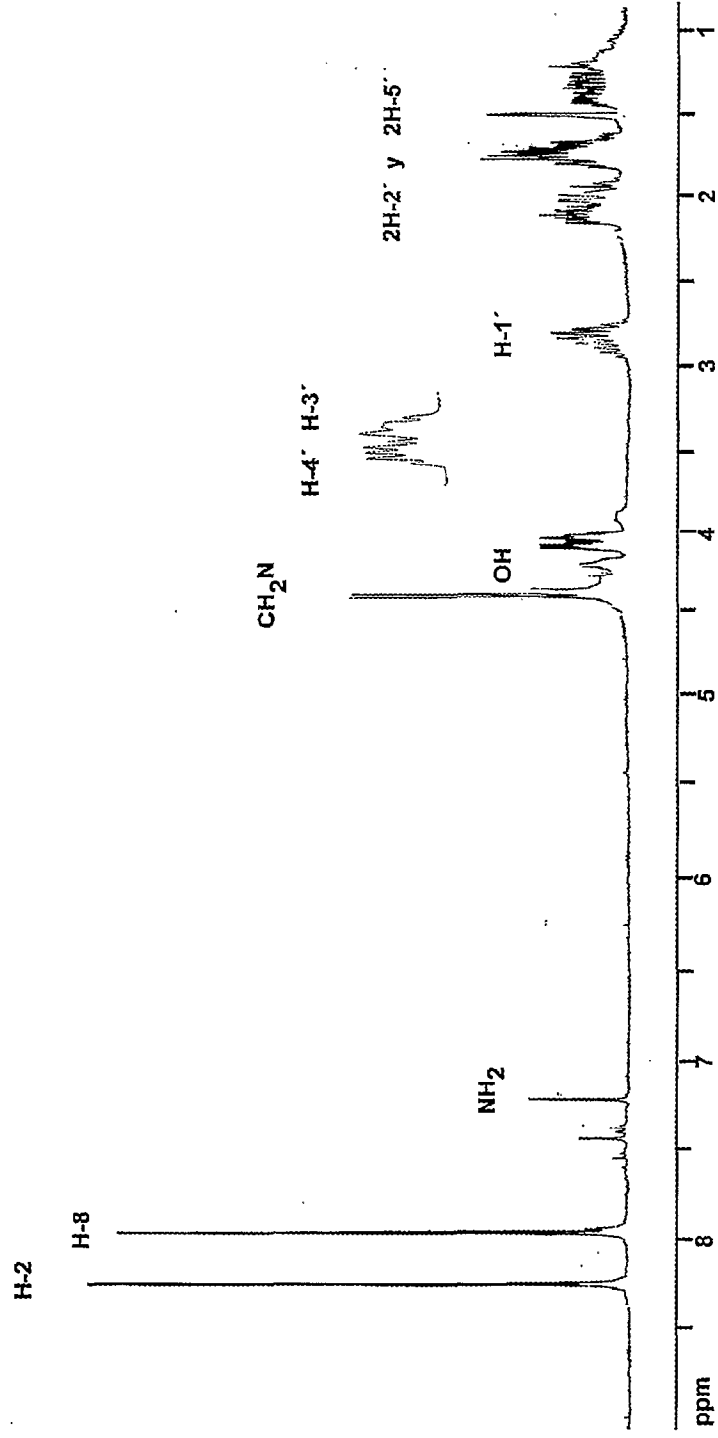


FIGURA 31

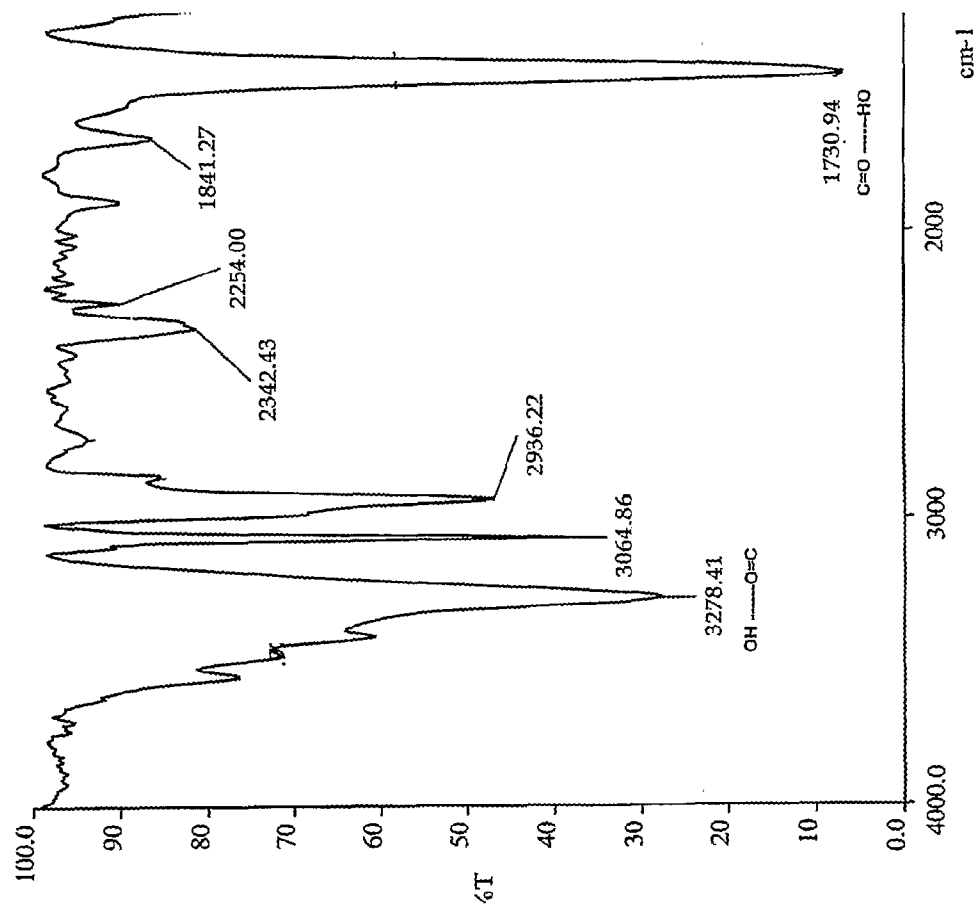


FIGURA 32

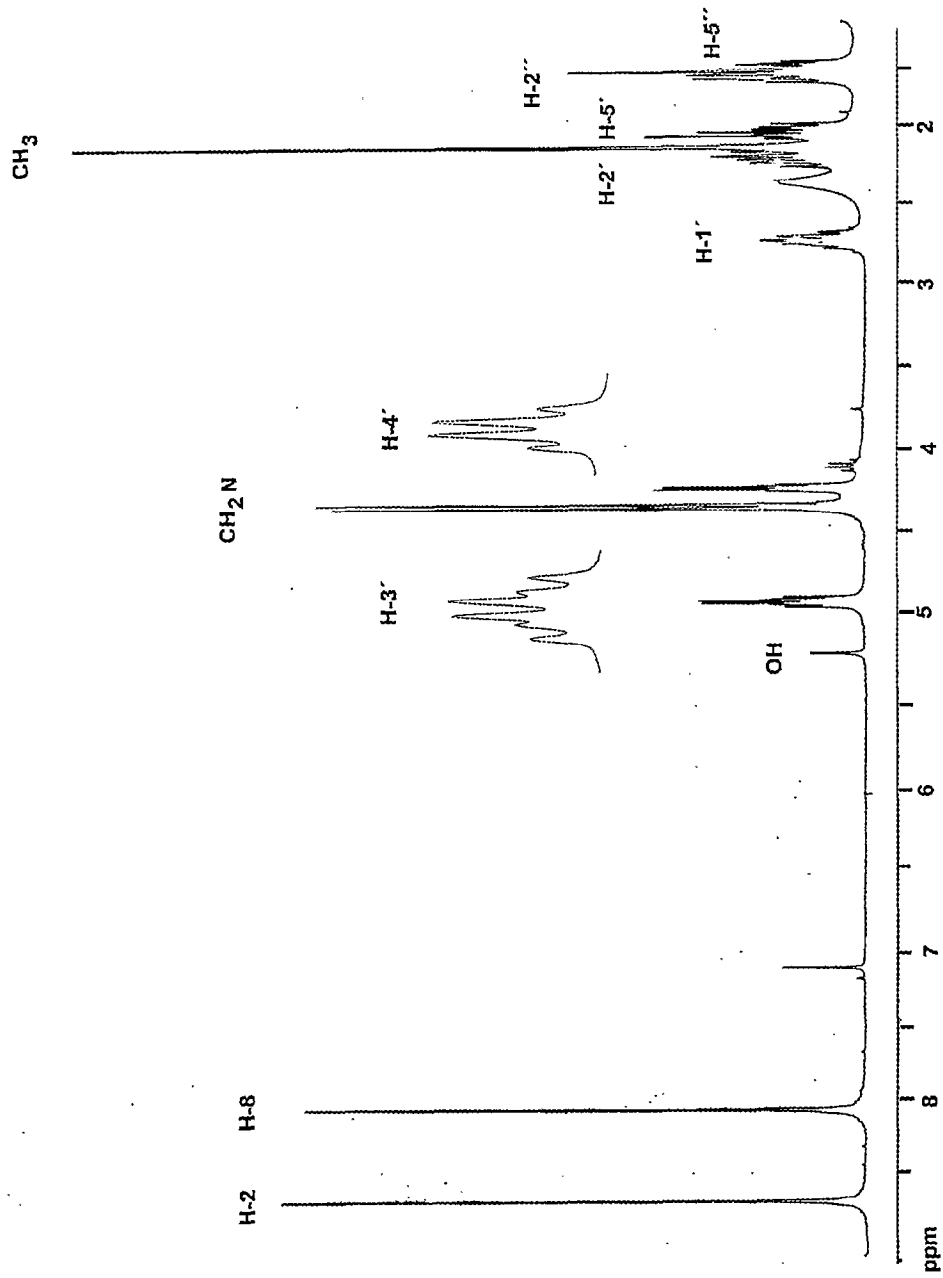


FIGURA 33

