

(11) *Número de Publicação:* **PT 88994 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07H019/06 A

A61K031/70 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1988.11.11	(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY 345 PARK AVENUE NEW YORK, N. Y. 10154 US
(30) Prioridade: 1987.11.12 US 120051	
(43) Data de publicação do pedido: 1989.09.14	(72) Inventor(es): JOHN C. MARTIN US ROMAN Z. STERZYCKI US MUZAMMIL M. MANSURI US
(45) Data e BPI da concessão: 09/94 1994.09.19	(74) Mandatário(s): ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2',3'-DIDESOXI-2'-FLUORO-NUCLEOSIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) Resumo:

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 88.994

REQUERENTE: BRISTOL-MYERS COMPANY, norte-americana, com sede em 345 Park Avenue, New York, New York 10154, Estados Unidos da América,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de 2'-3'-didesoxi-2'-fluoro-nucleosídeos e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Roman Z. Sterzycki,
Muzammil M. Mansuri,
John C. Martin,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

U.S.A., 12 de Novembro de 1987, sob o Nº 120,051

BRISTOL-MYERS COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2',3'-DIDESOXI-2'-FLUORO-
-NUCLEOSIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMA-
CEUTICAS QUE OS CONTEM

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da invenção

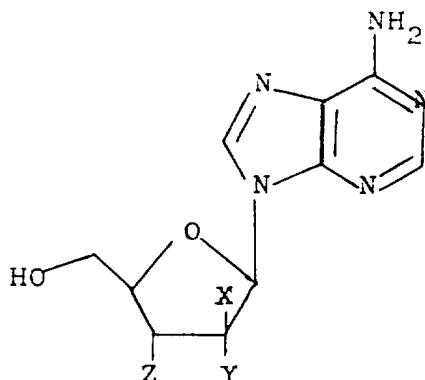
A presente invenção diz respeito a 2',3'-didesoxi-2'-fluoro-nucleosidos e 2',3'-didesoxi-2',3'-didesidro-2'-fluoro-nucleosidos, à sua preparação e à sua utilização em infecções provocadas por HIV.

Antecedentes - Referências

Marquez et al., Biochem. Pharmacol., 36 (17); 2719 - 2722 (1987) descrevem dois didesoxinucleosidos 2'-F-substituídos derivados da didesoxiadenosina (ddA; composto A) os quais formam agentes ácidos estáveis com acção contra HIV. Estes dois compostos que se apresentam a seguir e se designam por composto B \angle 6-amino-(β , \underline{D} -2',3'-didesoxi-2'-

BAD ORIGINAL

-fluororibofuranosil)-9-H-purina; 2'-F-ddA] e composto C [6-amino-9-(β 'D-2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabinofuranosil)-H-purina; 2'-F-ara-ddA].



A, X = H; Y = H; Z = H

B, X = H; Y = F; Z = H

C, X = F; Y = H; Z = H

D, X = OH; Y = H; Z = H

E, X = F; Y = H; Z = OH

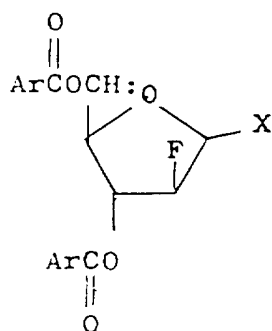
Mediante um processo que compreende quatro fases obteve-se o composto B a partir de 3'-didesoxi-ara-A (Composto D) consistindo este processo na protecção do grupo 5'-hidroxi com cloreto de dimetoxitritilo, activação do grupo 2'-hidroxi via formação do triflato correspondente, inversão da configuração na posição 2 por uma substituição SN_2 utilizando fluoreto de tetra-n-butilamónio e eliminação do grupo protector do radical dimetoxitritilo utilizando o ácido dicloroacético.

Preparou-se o composto C condensado a 6-clo-ropurina com brometo de 3-O-acetil-5-O-benzil-2-desoxi-2'-fluoro-D-arabinofuranosilo, separando os 4 isómeros pretendidos e caracterizando o isómero 6-cloro correcto e submetendo esse isómero a amonólise com uma solução metanólica

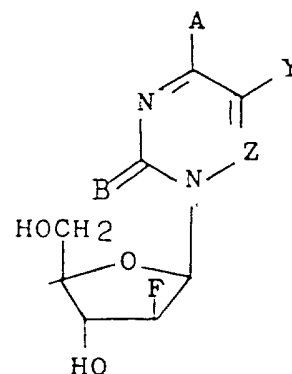
concentrada de amoníaco para se obter o composto E, a 6-amino-9-(β -D-2'-desoxi-2'-fluoroarabinofuranosil)-9H-purina (2'-F-ara-dA; composto E). A protecção selectiva da função 5'-hidroxi do composto E com o cloreto de t-butil-dimetil-sililo forneceu um produto que permitiu realizar a segunda fase, isto é, a redução do grupo 3'-hidroxi. O tratamento com clorotionocarbonato de fenilo seguido de redução do composto intermédio, o derivado 3'-O-fenoxitiocarbonílico, com hidreto de tri-n-butil-estanho, forneceu o 2',3'-didesoxinucleosido pretendido. A eliminação do grupo que bloqueia a posição 5' com fluoreto de tetra-n-butilamónio forneceu o 2'-F-ara-ddA (composto C).

Os resultados dos ensaios biológicos mostraram que o composto C exibindo estereoquímica de flúor na posição 2' na configuração β ("para cima") forneceu um composto quase tão activo e potente como o AZT ou ddA contra HIV. O composto B que tem um átomo de flúor na posição 2' na configuração α ("para baixo") exibiu uma acção completamente diferente, sendo essa acção protectora contra HIV da ordem dos 13% da acção protectora observada com ddA e observou-se que era mais tóxico do que o ddA.

Na patente de invenção norte-americana 4 625 020, Brundidge et al. descrevem um processo para a preparação de derivados 1-halogeno-2-desoxi-2-fluoroarabinofuranosidos (compostos de fórmula F), que comportam grupos éster protectores, a partir de 1,3,5-tri-O-acil-ribofuranose. Os derivados 1-halogenados são compostos intermédios na síntese de compostos nucleosídicos terapeuticamente activos (composto de fórmula G).

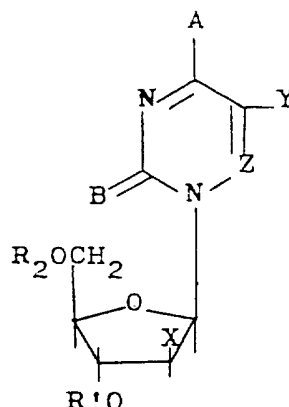


Composto F



Composto G

No pedido de patente de invenção europeia Nº. 0 010 205, Lopez et al. descrevem a 1-(2'-desoxi-2'-substituinte-beta-D-arabinofuranosil)-pirimidina-nucleosidos substituídos na posição 5 em que o substituinte na posição 2' que se representa pelo símbolo X é um átomo de halogéneo ou um grupo alquilsulfonilo ou arilsulfonilo (composto de fórmula geral H).



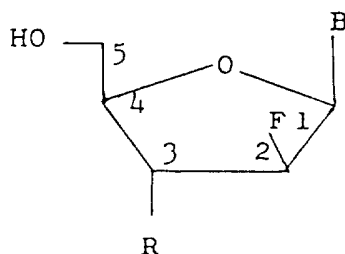
Composto H

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a novos 2',3'-didesoxi-2'-fluoro-nucleosidos e 2',3'-didesidro-2'-fluoronucleosidos e a processos para a sua preparação. Estes compostos são terapeuticamente úteis pela sua acção antiviral e utilizam-se como agentes contra a infecção em um caso de vírus que provocam a imunodeficiência no Homem (anti-HIV).

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Um dos aspectos da presente invenção diz respeito a compostos de fórmula geral



(I)

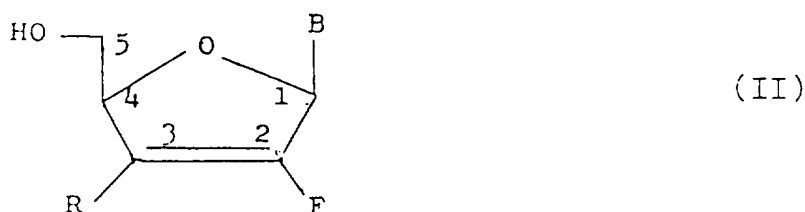
na qual

B representa um grupo escolhido entre as bases purina (excepto adenina), aza-purina, deaza-

-purina, pirimidina, aza-pirimidina, deaza-pirimidina ou bases com aneis triazol;

R representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo escolhido entre átomos de flúor, cloro ou bromo ou um grupo azido N_3 , ciano (CN), cianamido (NHCN) ou amino (NH_2) ou um grupo de fórmula geral NHR' (monoalquilamino), $N(R')_2$ (dialquilamino), SR' (alquiltio), $S(O)R'$ (sulfóxido) ou $S(O)_2R'$ (sulfonilo) em que R' representa um grupo alquilo C_{1-3} , fenilo ou toli-

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a compostos de fórmula geral



na qual

B representa um grupo escolhido entre as bases purina (excepto adenina), aza-purina, deaza-purina, pirimidina, aza-pirimidina, deaza-pirimidina ou bases com anéis triazol; e

R representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo escolhido entre átomos de flúor, cloro ou bromo ou um grupo azido (N_3), ciano (CN), cianamido (NHCN), ou amino ou um grupo de fórmula geral NHR' (monoalquilamino), $N(R')_2$ (di-

alquilamino), SR' (alquiltio), $S(O)R'$ (sulfóxido) e $S(O)_2R'$ (sulfonilo) em que R' representa um grupo alquilo C_{1-3} , fenilo ou tolilo.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito à preparação de compostos de fórmula geral I que compreende as seguintes fases:

- (a) reacção de um 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-nucleosido com um grupo protector do radical hidroxil para se proteger de um modo selectivo o grupo 4'-hidroximetil;
- (b) desoxigenação redutora do composto intermédio preparado na fase (a) a uma para se converter o grupo 3'-hidroxil do composto intermédio da fase (a) em um átomo de hidrogénio posicionado também em 3'; e
- (c) desprotecção do grupo 4'-hidroximetil.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral II que compreende as seguintes fases:

- (a) reacção de um 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-nucleosido com um grupo protector do radical hidroxil para se proteger de um modo selectivo o grupo 4'-hidroximetil;
- (b) submissão do composto intermédio preparado na fase (a) a condições reaccionais que permitam a conversão do grupo 3'-hidroxil em um grupo eliminável 3'-O;
- (c) submissão do composto preparado na fase (b) a uma reacção de eliminação para se obter uma dupla ligação entre as posições 2'- e 3'- do núcleo pentagonal; e
- (d) desprotecção do grupo 4'-hidroximetil.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I que compreende as seguintes fases:

- (a) reacção de um 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-nucleosido com um grupo protector do radical hidroxil para se proteger de um modo selectivo o grupo 4'-hidroximetil;
- (b) submissão do composto intermédio preparado na fase (a) a condições reaccionais que permitam a conversão do grupo 3'-hidroxil em um grupo eliminável 3'-O;
- (c) submissão do composto intermédio preparado na fase (b) a uma reacção de eliminação para se obter uma dupla ligação entre as posições 2'- e 3'- do núcleo pentagonal;
- (d) desprotecção do grupo 4'-hidroximetil; e
- (e) submissão do composto intermédio da fase (d) a condições reaccionais que permitam reduzir a dupla ligação que liga os átomos de carbono posicionados em 2' e 3' do núcleo pentagonal.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual B representa um grupo derivado de bases escolhidas entre uracilo, timina, citosina e guanina e R tem o significado definido antes que compreende as seguintes fases:

- (a) submissão de um 2'-desoxi-2'-fluoroarabinonucleosido que comporta um grupo protector do radical hidroxil na posição 5' e um grupo eliminável 3'-O- a condições reaccionais que permitam a formação de uma ligação 3',2-anidro; e

(b) reacção do composto intermédio preparado na fase (a) com um agente nucleofilo e realização da ruptura da ligação 3',2-anidro e introdução de um substituinte em posição 3'.

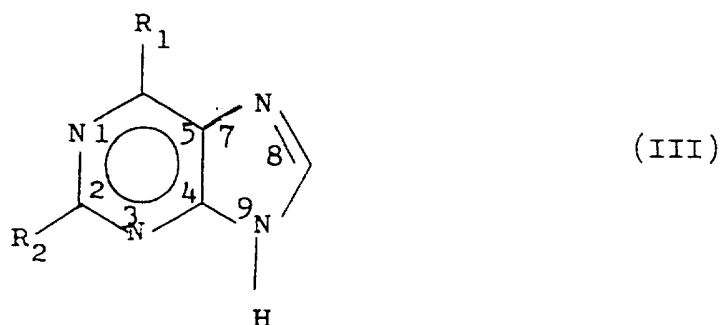
Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas que incluem uma quantidade eficaz sob o ponto de vista antiviral de um composto de fórmula geral I ou II e um veículo aceitável em farmácia.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um método para tratar um animal que permita eliminar ou reduzir a infecção provocada por HIV mediante administração a esse animal de uma quantidade de um composto de fórmula geral I ou II capaz de actuar contra o vírus que provoca a imunodeficiência no Homem.

Como se citou antes, o símbolo B representa um grupo derivado de uma base escolhida entre purina (excepto adenina), aza-purina, deaza-purina, pirimidina, aza-pirimidina, deaza-pirimidina e bases com anéis triazol. De preferência, escolhe-se a base entre as bases purina e pirimidina. Com maior preferência, a base é uma base pirimidina que comporta um dos grupos uracilo, tiamina e citosina.

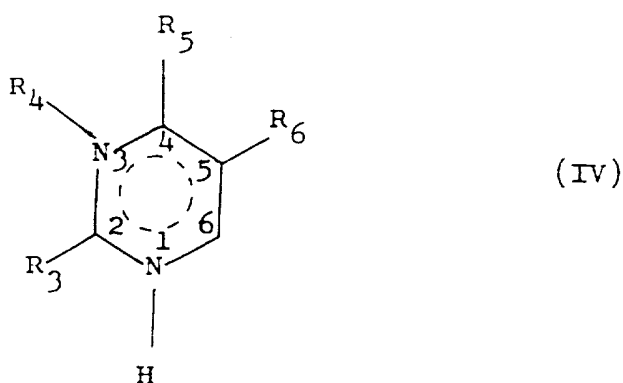
Bases purínicas apropriadas incluem as re-

presentadas pela fórmula geral



na qual R_1 e R_2 iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo escolhido entre átomos de flúor cloro ou bromo ou um grupo hidroxí, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi e ciano em que o radical alquilo é escolhido entre grupos alquilo C_{1-3} com a condição de R_2 não representar um átomo de hidrogénio e R_1 não representar um grupo amino (NH_2).

Bases pirimidínicas apropriadas incluem as de fórmula geral



na qual R_3 representa um grupo hidroxí, amino ou sulfidrílo; R_4 representa um átomo de hidrogénio; R_5 representa um grupo hidroxí ou amino; R_6 repre-

senta um átomo de hidrogénio ou de halogéneo escolhido entre átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo ou um grupo alquilo C_{1-3} alcenilo C_{2-3} , halogeno-alcenilo C_{2-3} 1 a 5 átomos de halogéneo, alcinilo C_{2-3} , alcoxi em que o radical alquilo tem 1 a 3 átomos de carbono ou ciano;

Quando derivados de bases purínicas os grupos característicos representados pelo símbolo B são os seguintes:

2-aminopurinilo-9
2,6-diaminopurinilo-9
2-amino-6-hidroxipurinil-9 (guaninilo-9)
6-hidroxipurinilo-9

Adicionalmente a estes grupos o símbolo B pode representar um grupo 2-halogenopirininilo-9, 6-halogenopirininilo-9 ou 2,6-di-halogenopirininilo-9, situação em que o componente básico não precisa de ser activado, por exemplo totalmente sililado, para se poder realizar na fase (e) a reacção de condensação ou a reacção de acoplamento. Quando são derivados de bases pirimidínicas os grupos representados pelo símbolo B são os seguintes:

2,4-di-hidroxi-pirimidinilo-1
5-metil-2,4-di-hidroxipirimidinilo-1
5-etil-2,4-di-hidroxipirimidinilo-1
2-hidroxi-4-aminopirimidinilo-1
5-vinil-2,4-di-hidroxi-pirimidinilo-1
5-halogenovinil-2,4-di-hidroxipirimidinilo-1
5-halogenometil-2,4-di-hidroxipirimidinilo-1

5-halogenoetil-2,4-di-hidroxipirimidinilo-1.

Os substituintes 5-etilo e 5-metilo citados antes são grupos representativos dos substituintes 5-alquilo e o substituinte 5-vinilo representa os substituintes 5-alcenilo.

Exemplos de átomos de halogéneo situados no grupo 5-halogenovinilo (ou 5-halogenoalcenilo) incluem 1 a 4 átomos de flúor, cloro ou bromo.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção são obtidos realizando as fases seguintes:

- (a) reacção de um 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-nucleosido com um grupo protector radical hidróxido para se proteger de um modo selectivo o grupo 4'-hidroximetilo;
- (b) desoxigenação redutora do composto intermédio preparado na fase (a) para se converter o grupo 3'-hidroxi do referido composto intermédio em um átomo de hidrogénio posicionado também em 3'; e
- (c) desprotecção do grupo 4'-hidroximetilo.

Alternativamente, os compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção preparam-se submetendo os compostos de fórmula geral II de acordo com a presente invenção a uma redução tal como uma redução química ou hidrogenação catalítica ou, quando a base é uracilo, timidina, citosina ou guanidina e quando R tem o significado definido antes, formando inicialmente um composto intermédio 3',2-anidro e fazendo reagir depois esse composto inter-

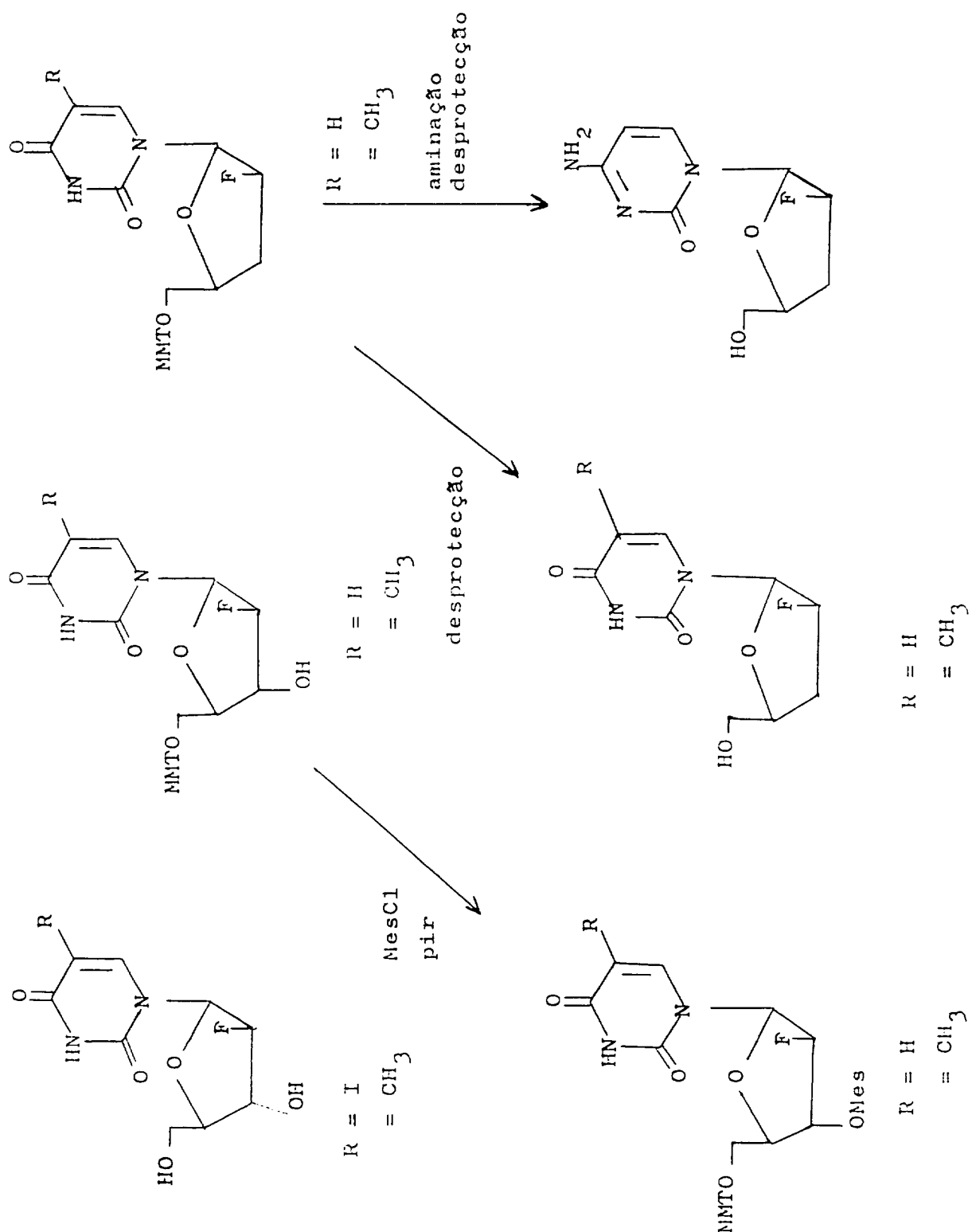
médio com um agente nucleófilo para introduzir um substituinte na posição 3'.

Os compostos de fórmula geral II de acordo com a presente invenção preparam-se realizando as fases seguintes:

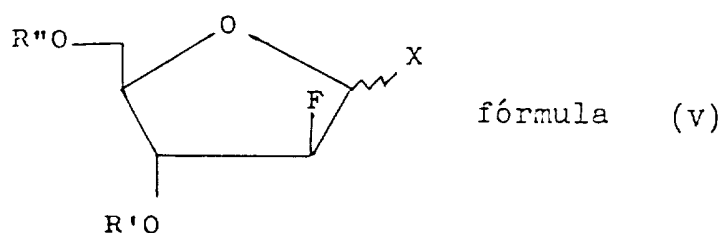
- (a) reacção de um 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-nucleosido com um reagente protector do radical hidroxil para se proteger de um modo selectivo o grupo 4'-hidroximetil;
- (b) submissão do composto intermédio preparado na fase (a) do processo citado antes a condições reaccionais que permitam a conversão do grupo 3'-hidroxil em um grupo eliminável 3'-O;
- (c) submissão do composto preparado na fase (b) citada antes a uma reacção de eliminação para se obter uma dupla ligação entre as posições 2'- e 3'- do núcleo pentagonal; e
- (d) desprotecção do grupo 4'-hidroximetil.

Os Esquemas II e III que se apresentam a seguir ilustram de um modo característico os processos representativos para a preparação, respectivamente, dos compostos de fórmulas gerais I e II de acordo com a presente invenção. Utilizaram-se estes processos para realizar os exemplos que se apresentam a seguir mas também se podem utilizar outros reagentes alternativos e equivalentes incluindo outros compostos iniciais, compostos intermédios e reagentes como é óbvio para os entendidos na matéria. Como se demonstra, o composto inicial é um 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-nucleosido.

ESQUEMA II



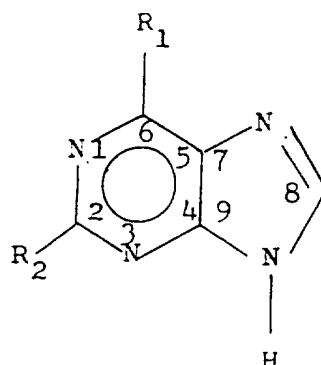
Os compostos iniciais citados antes podem obter-se utilizando as técnicas descritas por Brundidge et al., na patente de invenção norte-americana Nº 4 625 020 ou a descrita por Lopez et al., na publicação do pedido de patente de invenção europeia Nº 0 010 205. Mais especialmente, a preparação do composto inicial 1-(2-desoxi-2-fluoro-2-D-arabinofuranosil)-5-iodouracilo (também conhecido como 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5-iodouridina) encontra-se descrita em Técnica 7 da patente de invenção de Brundidge et al. Quando se utiliza este composto como composto inicial pode ser conveniente submetê-lo a uma desalogenação catalítica para se obter 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-uridina. Na generalidade, o composto inicial útil para preparar os compostos de acordo com esta invenção pode preparar-se fazendo reagir um halogeneto de 2-desoxi-2-fluoroarabinofuranosilo de fórmula geral



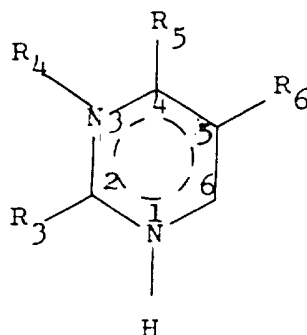
na qual R' e R'' representam, cada um, independentemente, um grupo acilo, alquilo ou arilo escolhido entre grupos protectores convencionais dos radicais hidroxí,

com uma base apropriada como, por exemplo, aquela que é a preferida purina e a pirimidina activadas tanto quanto o

necessário de fórmulas gerais



(III)



(IV)

nas quais R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 têm o significado definido antes. Exemplo de técnicas apropriadas são as descritas na patente de invenção norte-americana Nº 4 625 020 e na publicação do pedido de patente de invenção europeia Nº 0 010 205.

Os Esquemas II e III resumem processos característicos para a preparação de compostos de acordo com a presente invenção a partir de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-timidina. Os compostos, obtidos e as suas quantidades, as diversas condições reaccionais utilizadas nas diversas fases e os métodos para isolar, purificar e caracterizar os diversos compostos intermédios e produtos finais são óbvios para os entendidos na matéria, incluindo os exemplos que se descrevem mais adiante na presente invenção.

Assim, os processos de acordo com a presente invenção são úteis para a preparação de um grande número de 2'-fluoro-2',3'-didesoxinucleosidos e 2'-flúor-2',3'-didesoxi-2',3'-didesidronucleosidos especialmente nucleosidos derivados da pirimidina e purina que têm acção antiviral, anti-metabólica e antineoplástica, bem como acção contra as viroses que provocam a imunodeficiência no Homem.

Os exemplos seguintes ilustram apenas alguns aspectos representativos dos compostos e processos de acordo com a presente invenção e estabeleceram-se para ensinar aos entendidos na matéria o modo de por em prática a presente invenção, mas não limitam esta mesma invenção. As partes e as percentagens consideram-se em peso e as temperaturas em graus Celsius, salvo indicação em contrário.

No Quadro I da presente invenção podem observar-se os dados anti-HIV dos compostos característicos da presente invenção. Os números dos compostos referem-se aos exemplos que se seguem e que ilustram a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção.

QUADRO I

ACÇÃO ANTI-HIV, in vitro, DE 2'-FLUORO-2',3'-
-DIDESOXI-NUCLEOSIDOS ESCOLHIDOS

Número	Abreviatura do nome	P.F. °C	DI ₅₀ (conc. que inibe 50% em micromoles)
3	2'-FddU	159-162	não ensaiado
5	2'-FddC	203-205	4
7	2'-Fddt	162-164	> 100
11	2'-Fd4T	129-131	10-100
16	2'-Fd4C		15-48
17	2'-FAZT	óleo	>100

Ensaaios Biológicos

Estes ensaios realizaram-se em células MT-2 transformadas em HTLV-1 e infectadas com vírus HIV. Determinou-se a inibição da acção citopática (CPE) 7 dias depois de se instalar a infecção mediante comparação com células infectadas que servem de testemunhas (Elaine Kinney-Thomas, Bioch. Pharm., vol. 36, pág. 311 - 316, 1987).

2'-fluoro-2',3'-didesoxinucleosidos

1. 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina

Dissolveu-se 8,9 g (36,15 mmoles) de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-uridina em 120 ml de piridina anidra, aqueceu-se durante 8 horas com 11,423 g (37,00 mmoles) de cloreto de monometoxitritilo a uma temperatura compreendida entre 60° e 80°C e eliminou-se as fracções voláteis sob va-

zio. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente misturas de acetato de etilo a 20%/cloreto de metileno até acetato de etilo a 40%/cloreto de metileno, seguido de etanol a 10% em acetato de etilo para se obter 7,4 g (rendimento 39,5%) do composto do título sob a forma de um óleo. Dos solutos de lavagem (etanol/acetato de etilo) recuperou-se 3,7 g do composto inicial. Rendimento 67,57% com base no composto inicial consumido.

2. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-
-uridina

Agitou-se 7,2 g (13,88 mmoles) de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina em 60 ml de dimetilformamida durante 2,7 horas a uma temperatura compreendida entre 80° e 90°C com 3,46 g (19,41 mmoles) de 1,1-tiocarbonildiimidazol. Eliminaram-se as frações voláteis sob vazio e suspenderam-se 11 g do resíduo oleoso em tolueno e tratou-se com 200 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN), 40 ml de polimetil-hidrossiloxano e 40 ml de óxido de bis-(tributil)-estanho. Aqueceu-se esta mistura a refluxo durante 6 horas sob atmosfera de árgon e eliminaram-se as frações voláteis sob vazio. Tratou-se o resíduo com 400 ml de hexano e agitou-se durante 40 minutos à temperatura da neve carbónica. Decantou-se o sobrenadante resultante, diluiu-se com 100 ml de hexano e conservou-se sobre neve carbónica durante toda a noite. Decantou-se o sobrenadante resultante e purificou-se os resíduos reunidos sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente

misturas de acetato de etilo a 13%/diclorometano até acetato de etilo a 40%/diclorometano. Rendimento 4,1 g (58,7%).

RMP (360 MHz; CDCl_3): δ 9,23 (bs, 1, NH), 7,53 (dd, 1, 6Hz, 8,2 Hz, 1, H-6), 7,45-7,21 m, 12, aromático), 6,83 (m, 2, aromático), 6,05 (dd, 18, 0Hz, 3,2 Hz, 1, H-1'), 5,58 (d, 8,13 Hz, 1, H-5), 5,19 (dm, 56,3 Hz, 1, H-2'), 4,32 (m, 1, H-4'), 3,78 (s, 3, OCH_3), 3,32 (m, 2, H-5'), 2,47 - 2,34 (m, 1, H-3a'), 2,28 - 2,03 (m, 1, H-3').

3. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-uridina

Dissolveu-se 1,7 g (3,38 mmoles) de 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina em 80 ml de uma solução aquosa a 80% de ácido acético e agitou-se durante 2,5 horas a uma temperatura compreendida entre 55° e 65°C. Eliminaram-se as frações voláteis sob vácuo e cristalizou-se o resíduo na mistura metanol/éter etílico/hexano obtendo-se 500 mg do produto puro. Obteve-se mais 110 mg de produto a partir dos solutos-mães mediante uma cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente etanol a 10% em acetato de etilo. Rendimento total: 610 mg (78,4%). P.F. 159° - 162°C.

Análise elementar: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$: C 47,0%; H 4,8%;
N 12,2%;

Encontrado: C 46,6%; H 4,9%; N 12,0%.

RMP (360 MHz, d_6 DMSO) 7,74 (bd, 8, 1Hz, 1, H-6), 5,97 (dd, 16,8Hz, 3,3Hz, 1, H-1'), 5,62 (dd, 8,1Hz, 1,6Hz, 1, H-5), 5,28 (dm, 54,8Hz, 1, H-2'), 5,01 (t, 5,8Hz, 1, OH), 4,095 (m, 1, H-4'), 3,52 (m, 2, H-5'), 2,54 - 2,38 (m, 1, H-3a'), 2,2 - 1,98 (m, 1, H-3b').

4. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-citidina

Agitou-se 840 mg (1,67 mmoles) de 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina em 5 ml de piridina anidra com 1,23 g (0,814 ml; 5,00 mmoles) de fosfodicloridrato de p-clorofenilo e 693 mg (10,0 mmoles) de 1,2,4-triazol durante 3 dias. Partilhou-se a mistura entre cloreto de metileno e água e secou-se o extracto orgânico sobre sulfato de sódio e evaporou-se. Dissolveu-se o produto resultante em 15 ml de 1,4-dioxano e agitou-se durante 4 horas com 8 ml de uma solução aquosa de amoníaco a 27%. Eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e purificou-se o óleo residual sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente misturas de etanol a 3%/acetato de etilo até etanol a 10%/acetato de etilo, obtendo-se 590 mg (70,4% de rendimento) do produto do título. RMP (200 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (dd, 7,6 Hz, 3,0 Hz, 1, H-6), 7,50 - 7,20 (m, 12, aromático), 6,85 (m, 2, aromático), 6,08 (dd, 18,2 Hz, 3,6 Hz, 1, H-1'), 5,61 (d, 7,8 Hz, 1, H-5), 5,21 (dm, 54,4 Hz, 1, H-2'), 4,35 (m, 1, H-4'), 3,28 (m, 2, H-5'), 2,62 - 2,06 (m, 2, H-3').

5. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-citidina

Agitou-se 420 mg (0,837 mmoles) de 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-citidina durante 3 horas em 15 ml de uma solução aquosa a 80% de ácido acético à temperatura de 60°C. Eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e filtrou-se o resíduo através de uma coluna curta contendo gel de sílica e utilizando como eluente misturas de

etanol a 5%/acetato de etilo até etanol a 30%/acetato de etilo obtendo-se o composto do título. Recristalizou-se o produto diversas vezes em metanol. Rendimento 89 mg (46,4%). P.F. 203° - 205°C.

Análise elementar: Calculado para $C_9H_{12}N_3O_3F$: C 47,2%; H 5,3%;
Encontrado: C 46,8%; H 5,3%.

RMP (360 MHz, d6 DMSO): 7,67 (dd, 6,7 Hz, 1,5 Hz, 1, H-6), 7,19 (bd, 2, NH2), 5,93 (dd, 18,7 Hz, 3,5 Hz, 1, H-1'), 5,71 (d, 6,7 Hz, 1, H-5), 5,21 (dm, 51,5, 1, H-2'), 4,94 (t, 5,8 Hz, 1, OH), 4,08 (m, 1, H-4'), 3,51 (m, 2, H-5'), 2,6 - 2,4 (m, 1, H-3a'), 2,12 - 2,198 (m, 1, H-3b').

6. 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina

Aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 65° e 75°C durante 6 horas, 10,4 g (40 mmoles) de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5-metiluridina em 150 ml de piridina anidra, com 13,9 g (45,0 mmoles) de cloreto de monometoxitritilo. Verteu-se a mistura reaccional sobre 1,5 litros de água gelada agitando emergicamente. Separou-se por filtração 21,1 g (rendimento 99% de produto bruto do precipitado que por repouso se apresentou com um aspecto oleoso.

RMP (200 MHz, $CDCl_3$): 8,83 (bs, 1, NH), 7,5 - 7,18 (m, 13, aromático e H-6), 6,84 (d, 2, aromático), 6,27 (dd, 18,8 Hz, 3,2 Hz, 1, H-1'), 5,04 (dm, 51,6 Hz, 1, H-2'), 4,46 (dd, 20,2 Hz, 4,0 Hz, 1, H-3'), 4,01 (q, 4,6 Hz, 1, H-4'), 3,80 (s, 3, OCH_3), 3,51 - 3,37 (m, 2, H-5'), 1,75 (bs, 3, $CH=CCH_3$).

7. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-timidina

Aqueceu-se à temperatura de 80°C, durante 2,5 horas, 7,0 g (13,14 mmoles) de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina bruta com 2,67 g (15,0 mmoles) de 1,1-tiocarbonildiimidazol e eliminaram-se as frações voláteis sob vazio. Aqueceu-se o resíduo a refluxo em 380 ml de tolueno com 120 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN), 29 ml de óxido de bis-(tri-n-butil)-estanho e 29 ml de polimetil-hidrossiloxano. Eliminaram-se as frações voláteis sob vazio e triturou-se o resíduo com 250 ml de hexano, arrefeceu-se sobre neve carbônica e rejeitou-se o sobrenadante. Purificou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente misturas de acetato de etilo e cloreto de metileno com concentrações compreendidas entre 25% e 50% de acetato de etilo. Cristalizou-se o produto principal em uma mistura diclorometano/éter etílico obtendo-se 2,7 g de 2'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-(monometoxitritil)-timidina. Agitou-se este produto durante 3 horas, a uma temperatura compreendida entre 45° e 55°C, no seio de 20 ml de uma solução aquosa a 50% de ácido acético. Eliminou-se as frações voláteis sob vazio e cristalizou-se o resíduo em uma mistura diclorometano/éter etílico/hexano obtendo-se 430 mg do composto do título. Recristalizou-se este produto com o produto proveniente da purificação da solução-mãe na coluna contendo gel de sílica (em que se utilizou como eluente uma mistura de álcool etílico e 10%/acetato de etilo) obtendo-se 810 mg (rendimento total 25,2%) de produto analiticamente puro. P.F. 162° - 164°C.

Análise elementar: Calculado para $C_{10}H_{13}N_2O_4F$: C 49,2%; H 5,4%;
N 11,5%,

Encontrado: C 49,2%; H 5,4%; N, 11,3%.

RMP (360 MHz, d_6 DMSO): 7,61 (bs, 1, H-6), 5,95 (dd, 16,6 Hz, 3,8 Hz, 1, H-1'), 5,26 (dm, 54,9 Hz, 1, H-2'), 4,07 (m, 1, H-4'), 3,62 - 3,48 (m, 2, H-5'), 2,53 - 2,37 (m, 1, H-3a', 2,13 - 1,98 (m, 1, H-3b'), 1,77 (bs, 3, $CH=C\bar{C}H_3$).

8. 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-3'-metanossulfonil-timidina

À temperatura de $0^{\circ}C$, tratou-se, gota a gota, com 6 ml (61,4 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo 10 g (18,78 mmoles) de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina em 65 ml de piridina anidra e conservou-se durante toda a noite à temperatura de $0^{\circ}C$. Eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e purificou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente misturas de acetato de etilo a 25%/diclorometano até acetato de etilo a 45%/diclorometano obtendo-se 7,0 g (rendimento 61%) de um produto oleoso. RMP (200 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (bs, 1, NH), 7,55 - 7,20 (m, 13, aromático e H-6), 6,87 (bd, 2, aromático), 6,25 (dd, 19,6 Hz, 3,6 Hz, 1, H-1'), 5,38 (dd, 17,6 Hz, 3,4 Hz, 1, H-3'), 5,29 (dd, 48 Hz, 3,6 Hz, 1, H-2'), 4,17 (m, 1, H-4'), 3,81 (s, 3, OCH_3), 3,51 (m, 2, H-5'), 3,06 (s, 3, OSO_2CH_3), 1,74 (bs, 3, $CH=C\bar{C}H_3$).

9. 2',3'-didesoxi-3',2'-anidro-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina

Dissolveram-se 2,7 g (4,42 mmoles) de 2'-de-soxi-2'-fluoroarabino-3'-metanossulfonil-5'-monometoxitritil-timidina em 200 ml de etanol e aqueceu-se a refluxo durante 2 horas com 4,6 ml de hidróxido de sódio 1N. Eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e lavou-se o produto em uma ampola de decantação com água fria. Rendimento 1,7 g (74,6%). RMP (200 MHz, CDCl₃): 7,5 - 7,2 (m, 12, aromático), 6,92 (s, 1, H-6), 6,80 (bd, 2, aromático), 5,37 (dt, 52,0 Hz, 3,4 Hz, 1, H-2'), 5,36 (m, 1, H-1, H-1'), 5,03 (t, 3,2 Hz, 1, H-3'), 4,33 (m, 1, H-4'), 3,77 (s, 3, OCH₃), 3,36 (bd, 2, H-5'), 1,94 (bs, 3, CH=CCH₃).

10. 2',3'-didesoxi-2',3'-didesidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-timidina

Em 7 ml de dimetilssulfóxido anidro suspenderam-se 412 mg (0,8 mmoles) de 2',3'-didesoxi-3',2'-anidro-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina e 199,8 mg (1,78 mmoles) de *t*-butóxido de potássio e agitou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente sob atmosfera de árgon. Verteu-se a mistura reaccional sobre água gelada e acidificou-se até pH 5,0 com ácido acético a 80%. Separou-se por filtração 200 mg de um precipitado que, mediante repouso se apresentou oleoso. Da camada aquosa extraiu-se com acetato de etilo mais produto. Purificou-se o produto bruto sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente misturas de acetato de etilo a 45%/hexano até acetato de etilo a 50%/hexano, obtendo-se 190 mg (rendi-

mento 46,1%) do produto puro. RMP (360 MHz, CDCl_3): 8,22 (bs, 1, NH), 7,47 (s, 1, H-6), 7,4 - 7,20 (m, 12, aromático), 6,92 (dd, 4,5 Hz, 1,4 Hz, 1, H-3'), 6,80 (m, 2, aromático), 5,69 (d, 1,3 Hz, 1, H-1'), 4,93 (m, 1, H-4'), 3,77 (s, 3, OCH_3), 3,35 (AB de ABX, 2, H-5'), 2,03 (bs, 1, $\text{CH}=\text{CCH}_3$).

11. 2',3'-didesoxi-2',3'-didesidro-2'-fluoro-timidina

à temperatura de 60°C agitou-se, durante 90 minutos, 300 mg (0,583 mmoles) de 2',3'-didesoxi-2',3'-didesidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-timidina no seio de 5 ml de ácido acético a 80% e eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio. Purificou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente misturas de álcool etílico a 3% em uma mistura de acetato de etilo/diclorometano (1:1) até álcool etílico a 5% no mesmo dissolvente, obtendo-se 40 mg (rendimento 28,3%) do nucleosido do título. Recristalizou-se o produto em uma mistura diclorometano/hexano. P.F. 129° - 131°C (com decomposição). RMP (200 MHz d6 DMSO): 7,89 (bs, 1, H-6), 6,75 (m, 1, H-3'), 5,99 (s, 1, H-1'), 5,16 (t, 5,4 Hz, 1, OH), 4,80 (m, 1, H-4'), 3,61 (m, 2, 2, H-5'), 1,76 (bs, 3, $\text{CH}=\text{CCH}_3$).

12. 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-3'-metanossulfonil-5'-monometoxitritil-uridina

Obteve-se o composto do título a partir de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina, realizando uma reacção de mesilação análoga à realizada com o composto 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina. Rendimento superior a 99%, obtendo-se o produto bru-

to. RMP (200 MHz, CDCl_3): 8,52 (bs, 1, NH), 7,54 - 7,20 (m, 13, aromático e H-6), 6,84 - 6,89 (m, 2, aromático), 6,23 (dd, 18,4 Hz, 3,4 Hz, 1, H-1'), 5,58 (dd, 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1, H-5), 5,36 (dm, 20,6 Hz, 1, H-3'), 5,30 (dm, 50,6 Hz, 1, H-2'), 4,196 (m, 1, H-4'), 3,81 (s, 3, OCH_3), 3,515 (bd, (2, H-5'), 3,07 (s, 3, OSO_2CH_3).

13. 2',3'-didesoxi-3',2-anidro-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina

Tratou-se 20 g (33,5 mmoles) de 2'-desoxi-2'-fluoroarabino-3'-metanossulfonil-5'-monometoxitritil-uridina em 400 ml de álcool etílico com 35 ml de hidróxido de sódio 1N e aqueceu-se a refluxo durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura até uma temperatura inferior a 5°C e ajustou-se o pH até 7,5 com ácido acético a 80%. Separou-se o precipitado por filtração, lavou-se com uma mistura de metanol/água e secou-se. Rendimento 14,0 g (83,5%). RMP (360 MHz, d_6DMSO): 7,76 (d, 7,45 Hz, 1, H-6), 7,37 - 7,19 (m, 12, aromático), 6,88 (d, 2, aromático), 6,03 (bd, 4,8 Hz, 1, H-1'), 5,91 (dt, 50,0 Hz, 3,6 Hz, 1, H-2'), 5,89 (d, 7,3 Hz, 1, H-5), 5,43 (t, 2,7 Hz, 1, OH), 4,60 (m, 1, H-4'), 3,72 (s, 3, OCH_3), 3,13 (m, 2, H-5').

14. 2',3'-didesoxi-3',2-desidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-uridina

A temperatura ambiente agitou-se no seio de 120 ml de dimetilssulfóxido anidro, durante 60 minutos, 4,2 g (8,39 mmoles) de 2',3'-didesoxi-3',2-anidro-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-uridina e 2,1 g (18,75 mmoles) de t-butóxido de potássio. Verteu-se a mistura sobre 600 ml

de água gelada e extraiu-se com acetato de etilo e secou-se. Rendimento 4,0 g (95,2%) de produto suficientemente puro para se utilizar em transformações subsequentes. RMP (360 MHz, CDCl_3): 8,41 (bs, 1, NH), 7,92 (d, 8,1 Hz, 1, H-6), 7,35 - 7,19 (m, 12, aromático), 6,88 (m, 1, H-3'), 6,83 (d, 2, aromático), 5,62 (s, 1, H-1'), 5,04 (d, 8,14 Hz, 1, H-5), 4,89 (m, 1, H-4'), 3,43 (m, 2, H-5').

15. 2',3'-didesoxi-2',3'-desidro-2'-fluoro-5'-monometoxi-tritil-citidina

Preparou-se o composto do título a partir de 2',3'-didesoxi-2',3'-desidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-uridina utilizando uma técnica semelhante à utilizada para a preparação da 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-citidina. Rendimento 18,8%. RMP (200 MHz, d_6 DMSO): 7,71 (d, 7,4 Hz, 1, H-6), 7,38 - 7,19 (m, 12, aromático), 6,88 (m, 3, aromático e H-3'), 6,07 (m, 1, H-1'), 5,37 (d, 7,4 Hz, 1, H-5), 4,90 (m, 1, H-4'), 3,75 (s, 3, OCH_3), 3,60 (m, 2, H-5').

16. 2',3'-didesoxi-2',3'-desidro-2'-fluoro-citidina

A temperatura ambiente agitou-se durante 5 horas no seio de 5 ml de ácido acético a 80%, 750 mg (3,30 mmoles) de 2',3'-didesoxi-2',3'-desidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-citidina. Eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e purificou-se o produto sobre gel de sílica obtendo-se 240 mg (rendimento 70,4%) do composto do título.

Análise elementar: Calculado para $C_9H_{10}FN_3O_3$: C 47,6%; H 4,4%;
N 18,5%;

Encontrado: C 47,4%; H 4,4%; N 18,5%.

RMP (360 MHz, d_6 DMSO): 7,85 (d, 7,4 Hz, 1, H-6), 7,32 (bd, 2, NH₂), 6,84 (bs, 1, H-3'), 5,93 (s, 1, H-1'), 5,76 (d, 7,4 Hz, 1, H-5), 5,05 (t, 5,3 Hz, 1, OH), 4,75 (m, 1, H-4'), 3,55 (m, 3, H-5').

17. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-3'-azido-timidina

A temperatura de 105°C agitou-se durante 62 horas, 850 mg (1,65 mmoles) de 2',3'-didesoxi-3',2-anidro-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-timidina em 25 ml de dimetilformamida com 980 mg (20 mmoles) de azida de lítio. Adicionaram-se alguns cristais de carbonato de potássio e partilhou-se a mistura entre água e acetato de etilo. O produto inicial que não reagiu na quantidade de 140 mg cristalizou-se em uma mistura éter/cloreto de metileno. Dissolveu-se 700 mg da solução-mãe em 5 ml de ácido acético a 80% e agitou-se durante 6 horas à temperatura de 35°C. Purificou-se o produto bruto sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente acetato de etilo a 50% em diclorometano, obtendo-se 150 mg (rendimento total 31,9%) do composto do título.

Análise elementar: Calculado para $C_{10}H_{12}N_5O_4F$: C 42,1%; H 4,2%;

Encontrado: C 42,3%; H 4,1%.

RMP (360 MHz, DMSO- d_6): 11,46 (bs, 1, NH), 7,60 (s, 1, H-6), 6,14 (dd, 10,9 Hz, 5,4 Hz, 1, H-1'), 5,37 (dt, 54,0 Hz, 5,4 Hz, 1, H-2'), 5,34 (bs, 1, OH), 4,51 (ddd, 22,4 Hz,

7,5 Hz, 5,3 Hz, 1, H-3'), 3,82 (m, 1, H-4'), 3,68 (m, 2, H-5'), 1,77 (bs, 3, CH=CCH₃).

18. 2',3'-didesoxi-2'-fluoroarabino-5'-monometoxitritil-
-uridina mediante hidrogenação da 2',3'-didesoxi-
-2',3'-desidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-uridina

Hidrogenou-se durante 2 horas 450 mg (0,9 mmole) de 2',3'-didesoxi-2',3'-didesidro-2'-fluoro-5'-monometoxitritil-uridina no seio de 60 ml de etanol utilizando como catalisador 85 mg de paládio a 10% sobre carvão. Uma filtração e evaporação do dissolvente sob vazio forneceram o produto bruto que se purificou depois sobre gel de sílica utilizando uma coluna cromatográfica e como eluente misturas de acetato de etilo a 15% em diclorometano até acetato de etilo a 25% em diclorometano. Rendimento 300 mg (66,4%). EM (EI): M⁺ 502. Este composto apresenta-se idêntico ao obtido mediante realização de uma reacção de desoxigenação.