



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 113**

51 Int. Cl.:  
**C07H 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00912410 .8**

86 Fecha de presentación : **24.03.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1163250**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

54 Título: **Síntesis mejorada de -2.2.1/biciclo-nucleósidos.**

30 Prioridad: **24.03.1999 DK 1999 00407**  
**21.01.2000 DK 2000 00099**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2007**

73 Titular/es: **Exiqon A/S**  
**Bygstubben 9**  
**2950 Vedbaek, DK**

72 Inventor/es: **Kochkine, Alexei;**  
**Fensholdt, Jef y**  
**Pfundheller, Henrik M.**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 269 113 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Síntesis mejorada de [2.2.1]biciclo-nucleósidos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva estrategia para la síntesis de los [2.2.1]biciclo-nucleósidos que es más corta, proporciona rendimientos totales más altos, y de esta manera resulta más rentable que los procedimientos anteriormente conocidos para la síntesis de los [2.2.1]biciclo-nucleósidos.

10 **Antecedentes de la invención**

La síntesis del monómero LNA (Ácido Nucléico Cerrado) (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano uracilo fue descrita por primera vez por Obika (Satashi Obika *et al.*, *Tetrahedron Lett.*; **1997**; 8735-8738), quien utilizó una estrategia lineal basada en la uridina como material de partida para la síntesis del intermediario 1-(3-*O*-bencil-4-*C*-tosiloximetil- $\beta$ -*D*-ribofuranosil)uridina. El tratamiento del intermediario nucleósido tosulado con el hexametildisilácido de sodio en THF proporcionó el biclonucleósido 2'-*O*,4'-*C*-metileno, que tras la desbencilación final proporcionó el (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano uracilo con un rendimiento del 36% a partir del intermediario nucleósido tosulado.

Wengel *et al.* (Singh, S.K.; Nielsen, P., Koshkin, A.A. y Wengel, J., *Chem. Commun.*, **1998**, 455; Koshkin, A.A.; Singh, S.K.; Nielsen, P.; Rajwanshi, V.K.; Kumar, R.; Melgaard, M.; Olsen, C.E. y Wengel, J., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3607) describieron posteriormente una estrategia convergente para la síntesis del análogo timina (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(timina-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano. Partiendo de 3-*O*-bencil-4-*C*-hidroximetil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-ribofuranosa, se obtuvo el intermediario clave para el acoplamiento con el sililato de timina (u otras nucleobases sililadas), 4-*C*-obtuvo el intermediario clave para el acoplamiento con el sililato de timina (u otras nucleobases sililadas), 4-*C*-acetoximetil-1,2-di-*O*-acetil-3,5-di-*O*-bencil-*D*-ribofuranosa mediante, sucesivamente, bencilación-5-*O* regioselectiva, acetilación, acetolisis, y otra acetilación. El acoplamiento del intermediario clave con el sililato de timina proporcionó el nucleósido 4'-*C*-acetoximetilo, que tras la desacetilación y la monotosilación, seguidas del cierre del anillo inducido por base, proporcionó el biclonucleósido 2'-*O*,4'-*C*-metileno. La desbencilación final proporcionó (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(timina-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano con un rendimiento del 40% (calculado a partir del intermediario clave). Se aplicaron procedimientos sintéticos análogos para la síntesis del uracilo, de la 2-*N*-isobutirilguanina, de la 4-*N*-benzoilcitosina y de análogos nucleósidos LNA de la 6-*N*-benzoilcitosina. Los nucleósidos de pirimidina 2'-amino-LNA correspondientes se obtuvieron llevando a cabo el cierre del anillo en benciloamina. La desbencilación y a continuación la sililación utilizando 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano proporcionaron un intermediario bicíclico que fue convertido fácilmente en el análogo 2'-tio-LNA tras la reacción con el tioacetato de potasio en DMF y la desililación final (Singh, S.K.; Kumar, R. y Wengel, J., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6078).

Se ha descrito una síntesis convergente análoga de la (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano tiamina utilizando 4-*C*-tosiloximetil-1,2-di-*O*-acetil-3,5-di-*O*-bencil-*D* ribofuranosa como intermediario clave para el acoplamiento con sililatos de nucleobase por el mismo grupo (Koshkin, A.A., Rajwanshi, V.K., y Wengel J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4381).

Obika, S. *et al.* (patente nº WO 98/39352) también se ha sugerido la utilización de un intermediario 4-*C*-tosiloximetil ribofuranosa. En esta estrategia, el grupo protector 5-*O*-bencilo se intercambia por un grupo protector *terc*-butildimetilsililo, extendiendo de esa manera la síntesis total de los nucleósidos (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano con una etapa.

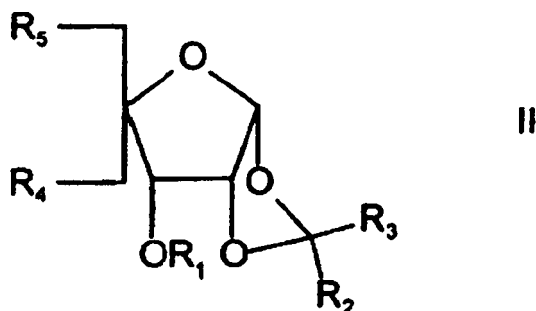
Nielsen y Wengel (*Chem. Commun.*, **1998**, 2645-2646) también han propuesto la utilización de un intermediario 5-*O*-bencilo protegido 4-*C*-hidroximetil furanosa.

Las propiedades características de las estrategias previamente conocidas anteriormente comentadas son los rendimientos totales relativamente bajos y las numerosas etapas sintéticas. De esta manera, hay una gran necesidad de desarrollar una estrategia de síntesis más eficaz que dé lugar a una mejora del rendimiento total y a una reducción de los costes de producción de los [2.2.1]biciclo-nucleósidos.

**Descripción resumida de la invención**

La presente invención proporciona una estrategia nueva para la síntesis de [2.2.1]biciclo-nucleósidos, que comprende la síntesis de un intermediario clave nuevo. La nueva estrategia se demuestra mediante la síntesis del (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(timina-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano y se ha extendido fácilmente a la síntesis de [2.2.1]biciclo-nucleósidos que contienen otras nucleobases y puede extenderse adicionalmente a otros heteroátomos presentes en el biciclo además del oxígeno, tales como amino y tio.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un nuevo intermediario con la fórmula general II:



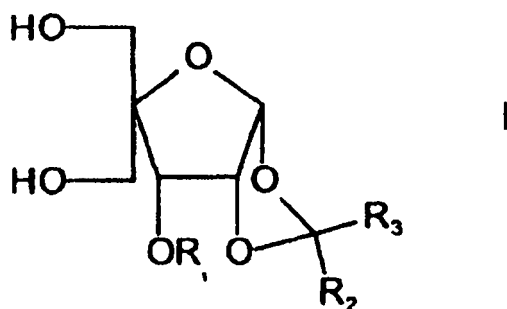
en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

15 cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, a condición de que  $R_2$  y  $R_3$  no sean ambos hidrógeno, o  $R_2$  y  $R_3$  representen conjuntamente alquileno  $C_{3-7}$ ; y

20 cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente  $R'SO_2O-$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

comprendiendo dicho procedimiento la etapa siguiente:

25 tratamiento de un compuesto (en lo sucesivo denominado "material de partida") con la fórmula general I:



40 en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

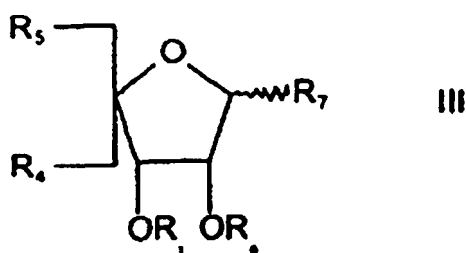
45 cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido,

a condición de que  $R_2$  y  $R_3$  no sean ambos hidrógeno, o  $R_2$  y  $R_3$  representen conjuntamente alquileno  $C_{3-7}$ ;

con la fórmula  $R'SO_2X$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido, y  $X$  representa halógeno.

50 La presente invención asimismo se refiere al compuesto con la fórmula general II tal como se ha indicado anteriormente.

55 La presente invención además se refiere al compuesto (en lo sucesivo denominado "intermediario clave") con la fórmula general III:



en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente  $R'SO_2O-$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido

$R_6$  se selecciona de entre hidrógeno, carbonilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y tri(alquil/aril) sililo;

$R_7$  se selecciona de entre carbonilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, halógeno, ariltio opcionalmente sustituido, alquiltio  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, y ariloxi opcionalmente sustituido.

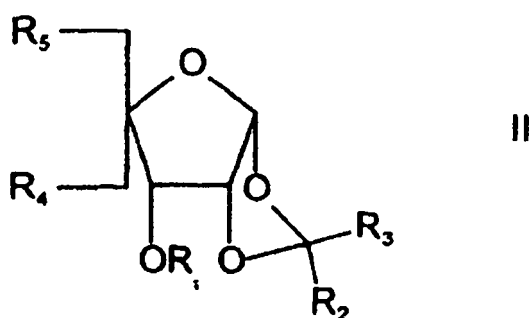
Entre las principales ventajas de la presente invención se encuentran las siguientes:

- obtención del intermediario clave con la fórmula general III listo para el acoplamiento con nucleobases sililato en muy pocas etapas a partir de la 3-*O*-bencil-4-*C*-hidroximetil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-ribofuranosa.
- cierre del anillo inducido por base y desulfonación del [2.2.1]biciclo nucleósido en una etapa.
- la posibilidad de utilizar el intermediario de anillo cerrado 5'-sulfonato (compuesto 5a del Ejemplo 4) para la síntesis del 5'-amino- y del tio-LNA.

### Descripción detallada de la invención

En un intento por mejorar la síntesis de los [2.2.1]biciclo-nucleósidos, se sometió a síntesis un intermediario clave nuevo para el acoplamiento con diversas nucleobases. Utilizando esta nueva estrategia para la síntesis que comprende el intermediario clave nuevo con la fórmula general III, se sometió a síntesis el (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(timina-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano en solamente cinco etapas partiendo de la 3-*O*-bencil-4-*C*-hidroximetil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-ribofuranosa, lo que hace que la nueva estrategia presente por lo menos dos etapas sintéticas menos que cualquier estrategia previamente conocida. La reducción del número de etapas sintéticas, así como el hecho de que no se requiera la separación cromatográfica de isómeros y que se requieran menos etapas de desprotección hace que la nueva síntesis resulte más práctica y mucho más rentable que las estrategias previamente conocidas. Esta nueva estrategia para la síntesis que comprende el intermediario clave nuevo con la fórmula general III también proporcionó de manera sorprendente un acceso fácil a los [2.2.1]biciclo-nucleósidos que comprenden otras nucleobases y a los intermediarios que son favorables a la oligomerización.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un intermediario nuevo con la fórmula general II:



en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido. Algunas realizaciones preferentes comprenden bencilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, 4-fenilbencilo, tetrahidropiran-2-il, benzoilo, fenilo, entre los que son preferentes bencilo y 4-fenilbencilo; y

cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, a condición de que  $R_2$  y  $R_3$  no sean ambos hidrógeno, tal como metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *t*-butil, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, o  $R_2$  y  $R_3$  representen conjuntamente alquilenos  $C_{3-7}$ , tal como 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno; y

cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente  $R'SO_2O-$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tal como metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, nonafluorobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, bencilo, *o*-, *m*- o *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, fenilo, *o*-, *m*- o *p*-bromofenilo, y *p*-nitrofenilo.

## ES 2 269 113 T3

En una realización preferente de la invención, los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  representan independientemente hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo, feniletilo, preferentemente metilo.

En una realización de la invención todavía más preferente, los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  ambos representan metilo.

5

En otra realización de la invención, cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  representan metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, propanosulfonilo, *iso*-propanosulfonilo, butanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, pentanosulfonilo, ciclopentanosulfonilo, hexanosulfonilo, ciclohexanosulfonilo,  $\alpha$ -toluenosulfonilo, 2-cloro- $\alpha$ -toluenosulfonilo, *o*-, *m*-, *p*-toluenosulfonilo, benzenosulfonilo, *o*-, *m*-, *p*-bromobenzenosulfonilo, y *o*-, *m*-, *p*-nitrobenzenosulfonilo, preferentemente metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y *p*-bromobenzenosulfonilo, más preferentemente metanosulfonilo, y *p*-toluenosulfonilo, todavía más preferentemente metanosulfonilo.

10

En una realización preferente de la invención,  $R_4$  y  $R_5$  representan metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, butanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo,  $\alpha$ -toluenosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, benzenosulfonilo, *p*-bromobenzenosulfonilo, y *p*-nitrobenzenosulfonilo, preferentemente metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y *p*-bromobenzenosulfonilo, más preferentemente metanosulfonilo, y *p*-toluenosulfonilo, todavía más preferentemente metanosulfonilo.

15

En una realización de la invención especialmente preferente,  $R_4$  y  $R_5$  son idénticos y se seleccionan de entre metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, butanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo,  $\alpha$ -toluenosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, benzenosulfonilo, *p*-bromobenzenosulfonilo, y *p*-nitrobenzeno-sulfonilo, preferentemente metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y *p*-bromobenzenosulfonilo, más preferentemente metanosulfonilo, y *p*-toluenosulfonilo, todavía más preferentemente metanosulfonilo.

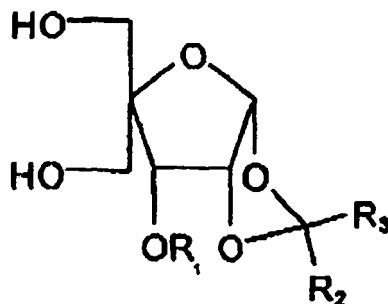
20

25

Comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

tratamiento de un compuesto con la fórmula general I

30



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se representan como se ha indicado anteriormente;

45

con  $R'SO_2X$  (en lo sucesivo "haluro o haluros de sulfonilo"), en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tal como metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, nonafluorobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, bencilo, *o*-, *m*- o *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, fenilo, *o*-, *m*- o *p*-bromofenilo, y *p*-nitrofenilo, y  $X$  representa halógeno, tal como fluoro, cloro, bromuro, y yodo.

50

En una realización preferente de la invención,  $R_1$  representa bencilo.

En otra realización preferente de la invención,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, bencilo, feniletilo, fenilo, o  $R_2$  y  $R_3$  representan conjuntamente 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno.

55

En una realización preferente de la invención,  $R_2$  y  $R_3$  ambos representan metilo.

En una realización especialmente preferente de la invención,  $R_1$  representa bencilo y  $R_2$  y  $R_3$  ambos representan metilo.

60

En una realización preferente de la invención,  $R'SO_2X$  representa haluros de sulfonilo, tales como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, 2,2,2-cloruro de trifluoroetanosulfonilo, cloruro de propanosulfonilo, cloruro de *iso*-propanosulfonilo, cloruro de butanosulfonilo, cloruro de nonafluorobutanosulfonilo, cloruro de ciclopentanosulfonilo, cloruro de hexanosulfonilo, cloruro de ciclohexanosulfonilo, cloruro de  $\alpha$ -toluenosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de *p*-bromobenzenosulfonilo, cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo, preferentemente cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de

65

## ES 2 269 113 T3

etanosulfonilo, cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, cloruro de nonafluorobutanosulfonilo, cloruro de  $\alpha$ -toluenosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, todavía más preferentemente cloruro de metanosulfonilo.

La proporción entre el compuesto I y el haluro de sulfonilo típicamente se encuentra en el intervalo de 1:2 a 1:10, tal como 1:2 a 1:5, preferentemente 1:2 a 1:4, más preferentemente 1:2,5 a 1:3,5.

En una realización de la invención, el compuesto I puede tratarse con dos haluros de sulfonilo diferentes,  $R^{III}SO_2X$  y  $R^{IV}SO_2X$ , en los que  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  se seleccionan independientemente de entre grupo de sustituyentes definidos para  $R'$ , a condición de que  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  no representan el mismo grupo, y X se represente tal como se ha indicado anteriormente.

Debe entenderse que el tratamiento del compuesto I con  $R^{III}SO_2X$  y con  $R^{IV}SO_2X$  se lleva a cabo en dos etapas separadas. Primero, el compuesto I se trata con  $R^{III}SO_2X$  en la proporción 1:1 a 1:1,5, preferentemente 1:1-1:1,3, más preferentemente 1:1,1 a 1:1,2, proporcionando el compuesto II, en el que  $R_4$  o  $R_5$  es  $R^{III}SO_2O-$  y  $R_5$  o  $R_4$  es hidróxilo. A continuación, el compuesto II formado se trata con  $R^{IV}SO_2X$  en la proporción 1:1 a 1:2,5, preferentemente 1:1-1:2, más preferentemente 1:1,1 a 1:1,5, proporcionando el compuesto II, en el que  $R_4$  es  $R^{III}SO_2O-$  o  $R^{IV}SO_2O-$  y  $R_5$  es  $R^{IV}SO_2O-$  si  $R_4$  es  $R^{III}SO_2O-$  y  $R_5$  es  $R^{III}SO_2O-$  si  $R_4$  es  $R^{IV}SO_2O-$ .

Debe entenderse que en la reacción del compuesto I con el haluro de sulfonilo, la presencia de una base anhidra, tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, imidazol, trietilamina, o hidruro de sodio, aumenta el rendimiento total de la reacción.

En una realización preferente de la invención, el tratamiento se lleva a cabo en presencia de piridina, imidazol, o 4-dimetilaminopiridina, preferentemente piridina.

Para una persona experta en la materia debe estar claro que en la reacción pueden utilizarse otros reactivos de sulfonación además de los haluros de sulfonilo, tal como los ácidos sulfónico y los anhídridos.

Para una persona experta en la materia, también debe estar claro que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo típicamente se lleva a cabo en presencia de un solvente, tal como piridina, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, benceno, éter, etilacetato, acetonitrilo, trietilamina, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfoxido, diclorometano, y 1,2-dicloroetano.

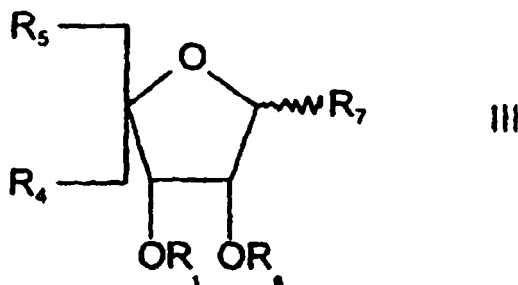
Para una persona experta en la materia, también debe estar claro que la base y el solvente se pueden constituir por la misma sustancia, tal como la piridina.

El tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo típicamente se lleva a cabo a una temperatura de  $-70^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ , tal como de  $-30^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ .

En una realización preferente de la invención, el compuesto I se trata con el haluro de sulfonilo a una temperatura de  $-5^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ .

La presente invención así mismo se refiere al compuesto con la fórmula general II, tal como se ha indicado anteriormente.

La presente invención además se refiere al compuesto con la fórmula general III:



en la que  $R_1$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son tal como se ha indicado anteriormente; y

$R_6$  se selecciona de entre hidrógeno, carbonilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y tri(alquil/aril)sililo, tal como acetilo, benzoilo, *m*-trifluorometilbenzoilo, benzoilo, *tert*-butildimetilsililo y *tert*-butildifenilsililo; y

$R_7$  se selecciona de entre carbonilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, halógeno, ariltio opcionalmente sustituido, alquiltio  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, y ariloxi opcionalmente sustituido, tal como acetiloxi, metoxi, etoxi, cloruro, fluoruro, bromuro o yoduro, o  $-SC_6H_5$ .

## ES 2 269 113 T3

En una realización preferente de la invención R<sub>1</sub> representa bencilo o 4-fenilbencilo, más preferentemente 4-fenilbencilo, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> ambos se seleccionan de entre metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, butanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo,  $\alpha$ -toluenosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, benzenosulfonilo, *p*-bromobenzenosulfonilo, y *p*-nitrobenzenosulfonilo, preferentemente de entre metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y *p*-bromobenzenosulfonilo, más preferentemente de entre metanosulfonilo, y *p*-toluenosulfonilo, y todavía más preferentemente metanosulfonilo.

En una realización preferente de la invención R<sub>6</sub> se selecciona de entre acetilo, benzoilo y *m*-trifluorometilbenzoilo, preferentemente del acetilo, y R<sub>7</sub> se selecciona de entre acetiloxi, metoxi, etoxi, cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro y del -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, preferentemente acetiloxi y metoxi, todavía más preferentemente acetiloxi.

En la realización más preferente de la invención R<sub>1</sub> representa bencilo o 4-fenilbencilo, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> ambos representan metanosulfonilo, R<sub>6</sub> representa acetilo, y R<sub>7</sub> representa acetiloxi.

El intermediario clave con la fórmula general III se puede acoplar con nucleobases protegidas apropiadas dando como resultado la formación de nucleósidos que experimentan el cierre del anillo inducido por una base, proporcionando biclonucleósidos 2'-*O*,4'-*C*-metileno. Debe entenderse que los nucleósidos formados pueden experimentar, además, el cierre del anillo en presencia de diversas aminas, preferentemente bencilamina, y tioacetato de potasio, proporcionando análogos de 2'-*N*,4'-*C*-metileno y de 2'-*S*,4'-*C*-metileno, respectivamente.

Los compuestos con la fórmula general III se pueden obtener a partir compuesto II mediante una de las estrategias siguientes:

tratamiento del compuesto II con el ácido acético al 80% o el ácido trifluoroacético seguido del tratamiento del intermediario formado con el anhídrido acético (un anhídrido ácido de cadena más larga correspondiente) en piridina, proporcionando el compuesto III, en el que R<sub>6</sub> es acetilo y R<sub>7</sub> es acetiloxi;

tratamiento del compuesto II con HCl en metanol (o un alcohol de cadena más larga), proporcionando el compuesto III, en el que R<sub>6</sub> es hidrógeno y R<sub>7</sub> es metoxi (o un alcoxi de cadena más larga). El compuesto III formado se puede transformar adicionalmente para obtener compuestos con la fórmula III, en la que R<sub>6</sub> es tal como se ha indicado anteriormente;

tratamiento del compuesto II con HCl en metanol proporciona el compuesto III, en el que R<sub>6</sub> es hidrógeno y R<sub>7</sub> es metoxi. La transformación de R<sub>6</sub> en uno de los grupos descritos anteriormente seguido del tratamiento del producto formado con HCl<sub>(g)</sub> en diclorometano proporciona el compuesto III, en el que R<sub>7</sub> es cloro y R<sub>6</sub> es tal como se ha indicado anteriormente;

conversión del compuesto II en el compuesto III, en el que R<sub>7</sub> es C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-, se lleva a cabo según lo descrito en la técnica.

### Síntesis de los [2.2.1]biciclo-nucleósidos

A título ejemplo ilustrativo de la síntesis de los [2.2.1]biciclo-nucleósidos utilizando el procedimiento de la presente invención se sometió a síntesis (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(timina-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (7) utilizando 3-*O*-bencil-4-*C*-hidroximetil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-ribofuranosa (1) como material de partida (Figuras 1 y 3). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,7 equivalentes) al compuesto 1 (1 equivalente) en piridina seca a 0°C y se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, proporcionando el intermediario clave 2 con un rendimiento del 98% después de un tratamiento acuoso. Se utilizó el compuesto 2 en la etapa siguiente sin purificación adicional. Después, la acetólisis del intermediario 2 utilizando ácido trifluoroacético al 80% seguido de la acetilación con el ácido acético (3 equivalentes) en piridina proporcionó el intermediario clave 3 con un rendimiento del 92%. Se acopló el compuesto 3 con sililato de nucleobase utilizando trifluorometanosulfonato de trimetilsililo como ácido de Lewis de acuerdo con el procedimiento desarrollado por Vorbrüggen, H. (Vorbrüggen, K.; Krolkiewicz, K. y Bennua, B., *Chem. Ber.* **114**, 1234-1255, (1981)). Se llevó a cabo la purificación por cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el nucleósido 4 con un rendimiento del 85%. El cierre del anillo inducido por base directa se llevó a cabo tratando el compuesto 4 con NaOH 0,5 M (1,4-dioxano:H<sub>2</sub>O, 1:1), y se sometió a reflujo durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación por cromatografía flash en gel de sílice proporcionaron el compuesto 6 con un rendimiento del 88%. La hidrogenación catalítica proporcionó (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(timina-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (7) con un rendimiento del 84% después de la cristalización a partir de etanol al 10% en diclorometano.

Se llevó a cabo la síntesis del (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-(guanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano utilizando la misma estrategia. También se prepararon derivados de la guanidina mediante una estrategia similar, tal como (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-hidroxi-1-hidroximetil-3-(2-*N*-isobutilguanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano 16, tal como se ilustra en la Figura 2.

La ventajosa versatilidad de una estrategia según la presente invención, en la que se emplea el intermediario clave (compuestos con la fórmula general III), se ilustra adicionalmente por el hecho de que los isómeros con inversión C2' (numeración del nucleósido) resultan accesibles, proporcionando azúcares  $\alpha$ -L-ribosa. De esta manera, se preparó la

## ES 2 269 113 T3

timidinil- $\alpha$ -L-ribosa 12 a partir del intermediario clave. Esta preparación de [2.2.1]biciclo-nucleósidos  $\alpha$ -L-ribosa a partir del intermediario clave ha resultado aplicable a otras nucleobases.

La versatilidad de esta ruta se ilustra adicionalmente en las figuras 4 a 8, en las que los derivados [2.2.1]biciclo-nucleósidos de adenosina, de citosina, de uridina, de timidina y de guanidina resultan accesibles a partir del intermediario clave con la fórmula general III. La figura 6 ilustra una combinación de las realizaciones preferentes para los compuestos que presentan la fórmula general III para la preparación de los derivados [2.2.1]biciclo-nucleósidos de la uridina, en las que  $R_7$  es acetoxi,  $R_4$  y  $R_5$  son cada uno mesilato y  $R_1$  es bencilario sustituido, fenilbencilo (compuesto indicado con el número de referencia 106 en la figura 6).

### Figuras

#### Figura 1

Se describe una ruta sintética general. A partir del diol conocido 1, se puede preparar convenientemente un intermediario crítico 3. Utilizando el nucleobase deseado o sus derivados (tales como timina, isobutirilguanidina, *N*-acetilcitosina, 6-*N*-benzoiloadenina, hipoxantina), puede accederse a los derivados ribonucleósidos 4A, 4B, 4C, 4D, y 4E. La manipulación selectiva del grupo protector permite la 2,4-ciclización y el acceso a muchos LNAs. Este esquema se detalla en los Ejemplos 1 a 7.

#### Figura 2

Utilización del intermediario clave 3 hasta un derivado de la guanidina LNA 16. Este esquema se detalla en el Ejemplo 9.

#### Figura 3

Utilización del intermediario clave 3 hasta un derivado de la timina LNA 12. Este esquema se detalla en el Ejemplo 8.

#### Figura 4

Utilización del intermediario clave 3 hasta un derivado de la adenina LNA 20. Este esquema se detalla en el Ejemplo 10.

#### Figura 5

Utilización del intermediario clave 3 hasta un derivado de la citosina LNA 7aC. La secuencia de la síntesis comprende: a) *N*<sup>4</sup>-acetilcitosina, BSA, TMSTf, CH<sub>3</sub>CN; b) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; c) benzoato de sodio, CsCO<sub>3</sub>, DMF; d) Pd(OH)<sub>2</sub>, ciclohexano, EtOH; e) i. Bz-Cl, piridina, ii. NaOH, MeOH, piridina.

Este esquema se detalla en el Ejemplo 12.

#### Figura 6

Ruta modificada en la que el bis-isopropilideno 101 se utiliza para acceder al intermediario clave 106, que presenta la fórmula general III.

Se utiliza una estrategia de grupo protector diferente y se accede a los derivados del uracilo LNA 110 y 112. La secuencia de la síntesis comprende: a) NaH, 4-clorometilbifenilo, THF/DMF; b) AcOH al 80%; c) i. NaIO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; ii. CH<sub>2</sub>O al 37%, 2M, NaOH, dioxano, d) MsCl, piridina; e) AcOH/Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; f) uracilo, BSA, TMSTf, CH<sub>3</sub>CN; g) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; h) benzoato de sodio, DMF; i) NH<sub>4</sub>OH, MeOH; j) FeCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; k) NH<sub>4</sub>OH, MeOH. Este esquema se detalla en el Ejemplo 11.

#### Figura 7

Se puede acceder a diversos derivados de la adenina LNA utilizando el intermediario clave 3. Estos ofrecen posibles ventajas para etapas de oligomerización posteriores.

#### Figura 8

La utilización de la hipoxantina como nucleobase permite el acceso al derivado de la hipoxantina LNA 25 y al derivado de la adenina LNA 27. Este esquema se detalla en el Ejemplo 14.

### Definiciones

En el contexto actual, el término “alquilo C<sub>1-6</sub>” hace referencia a un grupo hidrocarburo lineal, cíclico o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, *iso-propilo*, pentilo, ciclopentilo, hexilo,

## ES 2 269 113 T3

ciclohexilo, ejemplos preferentes de “alquilo C<sub>1-6</sub>” son metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, particularmente metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo y ciclohexilo.

5 En el contexto actual, el término “alquileo C<sub>3-7</sub>” hace referencia a un birradical lineal que presenta de 3 a 7 átomos de carbono, tales como 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexileno, y 1,7-heptileno.

En el contexto actual, es decir con respecto al término “alquilo”, la expresión “opcionalmente sustituido” hace referencia a que el grupo en cuestión puede sustituirse una o varias veces, preferentemente de 1 a 3 veces, con uno o  
10 más grupos seleccionados de entre hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, arilo, ariloxicarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquilo C<sub>1-8</sub>-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, ciano, carbamido, halógeno, en los que arilo y heteroarilo se pueden sustituir de 1 a 5 veces, preferentemente de 1 a 3 veces, con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, ciano, amino o halógeno. Son ejemplos  
15 especialmente preferentes: hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxilo, arilo, heteroarilo, amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, y halógeno, en los que arilo y heteroarilo se pueden sustituir de 1 a 3 veces con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, ciano, amino o halógeno. Arilo y heteroarilo se pueden sustituir tal como se describe de forma específica a continuación por “arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos”.

20 En el contexto actual, el término “arilo” hace referencia a un anillo o sistema de anillos carbocíclicos completamente o parcialmente aromático, tal como fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracilo, fenantracilo, pirenilo, benzopirenilo, fluorenilo y xantenilo, entre los que el fenilo es un ejemplo preferente.

El término “heteroarilo” hace referencia a un anillo o sistema de anillos carbocíclicos completamente o parcial-  
25 mente aromático en el que uno o más de los átomos de carbono ha sido sustituido por heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno (=N-o -NH), de azufre, y/o de oxígeno. Son ejemplos de dichos grupos heteroarilo: oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, coumarilo, furilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodiazolilo, benzooxazolilo, ftalazinilo, ftalanilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, acridinilo, carbazolilo, dibenzazepinilo, indolilo, benzopirazolilo, fenoxazonilo.

30 En el contexto actual, es decir con respecto a los términos “arilo” y “heteroarilo”, la expresión “opcionalmente sustituido” hace referencia a que el grupo en cuestión puede sustituirse una o varias veces, preferentemente de 1 a 5 veces, particularmente de 1 a 3 veces con uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo (que, cuando se encuentra presente en un sistema enol, se puede representar en la forma tautomérica ceto), alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo (que se  
35 puede representar en la forma tautomérica enol), carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, arilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino; carbamoilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, ciano, guanidino, carbamido, alcaniloxi C<sub>1-6</sub>, sulfono, alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, nitro, sulfanil, dihalogen-alquilo C<sub>1-4</sub>, trihalogen-alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, en los que arilo y heteroarilo que representan  
40 sustituyentes se pueden sustituir de 1 a 3 veces con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, ciano, amino o halógeno. Son ejemplos preferentes: hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo, amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, y halógeno, en los que arilo se puede sustituir de 1 a 3 veces con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, ciano, amino o halógeno.

45 En el contexto actual, el término “tri(alquil/aril)sililo” hace referencia a un grupo sililo sustituido con 0 a 3 grupos del alquilo y/o 0 a 3 grupos del arilo, a condición de que el número total de grupos del alquilo y del arilo sea 3, seleccionados de entre trimetilsililo, alidimetilsililo, dimetilfenilsililo, difenilmetsililo, isopropildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, y *terc*-butiidifenilsililo.

50 El “halógeno” comprende fluoro, cloro, bromo, y yodo.

En el contexto actual, el término “nucleobase” comprende nucleobases tanto de origen natural como no natural. Debe estar claro para las personas expertas en la materia que varios nucleobases que anteriormente se han considerado  
55 “de origen no natural” se han encontrado posteriormente en la naturaleza. De esta manera, el “nucleobase” comprende no solamente los heterociclos de la purina y de la pirimidina conocidos, sino también análogos heterocíclicos y tautómeros de los mismos. Ejemplos ilustrativos de nucleobases son adenina, guanina, timina, citosina, uracilo, purina, xantina, diaminopurina, 8-oxo-N<sup>6</sup>-metiladenina, 7-desazaxantina, 7-desazaguanina, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-etanocitosina, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-etano-2,6-diaminopurina, 5-metilcitosina, 5-(C<sup>3</sup>-C<sup>6</sup>)-alquilcitosina, 5-fluorouracil, 5-bromouracil, pseudo-isocitosina, 2-hidroxi-5-metil-4-triazolopiridina, isocitosina, isoguanin, inosina y los nucleobases “de origen no natural” descritos  
60 en Benner *et al.*, patente n<sup>o</sup> US 5.432.272. El término “nucleobase” está concebido para comprender todos y cada uno de estos ejemplos así como análogos y tautómeros de los mismos. Nucleobases especialmente interesantes son adenina, guanina, timina, citosina, y el uracilo, los cuales se consideran como los nucleobases de origen natural con respecto al uso terapéutico y de diagnóstico en seres humanos.

65 En el contexto actual, el término “nucleósido” hace referencia a un glucósido de base heterocíclica. El término “nucleósido” se utiliza ampliamente en cuanto a la inclusión de nucleósidos de origen no natural, nucleósidos de origen natural así como otros análogos del nucleósido. Son ejemplos ilustrativos de nucleósidos los ribonucleósidos que comprenden un grupo ribosa, así como los desoxiribonucleósidos, que comprenden un grupo desoxiribosa. Con

respecto a las bases de dichos nucleósidos, se debe entender que puede tratarse de cualquiera de las bases de origen natural, es decir adenina, guanina, citosina, timina, y uracilo, así como cualquier variante modificada de las mismas o cualesquiera bases artificiales posibles.

## 5 Parte experimental

### Ejemplo 1

#### 3-*O*-bencil-4-*C*-metanosulfonoximetil-5-metanosulfonil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-ribofuranosa (2)

10 Se enfrió una solución de 3-*O*-bencil-4-*C*-metanosulfonoximetil-5-metanosulfonil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-ribofuranosa (1, 11,1 g, 40 mmoles) (Youssefyeh, R.D.; Verheyden, J.P.H.; Moffatt, J.G., *J. Org. Chem.*, **1979**,*44*,1301) en piridina seca (30 ml), en un baño de hielo. A continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,3 ml, 108 mmoles) bajo agitación. Se permitió que se calentara la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió éter (200 ml) y se lavó la solución con agua (3 x 200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 16,4 g (98%) del compuesto (2) en forma de sólido ligeramente amarillo.

### Ejemplo 2

#### 1,2-di-*O*-acetil-3-*O*-bencil-4-*C*-metanosulfonoximetil-5-*O*-metanosulfonil-*D*-ribofuranosa (3)

20 Se agitó una solución del compuesto (2) (16 g, 34 mmoles) en ácido trifluoroacético al 80% (100 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporaron los solventes a sequedad bajo presión reducida, se redisolvió el residuo en diclorometano (200 ml) y se lavó mediante una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando un intermediario aceitoso incoloro. Se evaporó el intermediario conjuntamente con piridina seca (2 x 50 ml), se disolvió en piridina y se trató mediante anhídrido acético (12 ml, 103 mmoles) durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción mediante una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml) y se lavó mediante diclorometano (2 x 200 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto (3) (15,9 g, 92%) en forma de material aceitoso incoloro.

### Ejemplo 3

#### 1-(2-*O*-acetil-3-*O*-bencil-4-*C*-metanosulfonoximetil-5-*O*-metanosulfonil- $\beta$ -*D*-ribofuranosil)timina (4a)

35 Se añadió *N,O*-bis-(trimetilsilil)acetamida (4,4 ml, 17,8 mmoles) a una mezcla agitada de (3) (2,4 g, 4,7 mmoles) y de timina (0,89 g, 7,1 mmol) en acetonitrilo seco (200 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora antes de la disolución completa de la timina. A continuación se añadió triflato de trimetilsililo (1,8 ml, 9,4 mmoles) gota a gota y se continuó con el reflujo durante 2 horas más. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó mediante una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (98:2 v/v) como eluyente, proporcionando 2,4 g (85%) de nucleósido (4a) en forma de material sólido blanco.  $\delta_H$  (CD<sub>3</sub>Cl) 9,33 (1 H, br s, NH), 7,40-7,28 (5H, m, Bn), 7,08 (1 H, d, *J*<sub>1,2</sub>, 6-H), 5,71 (1H, d, *J*<sub>3,3</sub>, 1'-H), 5,58 (1H, dd, *J*'<sub>6,4</sub>, *J*'<sub>3,3</sub>, 2'-H), 4,70 (1H, d, *J*<sub>6,4</sub>, 3'-H), 4,60 (1H, d, *J*<sub>10,8</sub>), 4,55 (1H, d, *J*<sub>10,8</sub>), 4,53 (1H, d, *J*<sub>11,7</sub>), 4,38 (1H, d, *J*<sub>10,8</sub>), 4,34 (1H, d, *J*<sub>10,8</sub>), 4,32 (1H, d, *J*<sub>11,7</sub>), 3,02, 3,00 (2 x 3H, 2 s, metanosulfonilos), 2,11 (3H, s, acetilo), 1,92 (3H, d, *J*<sub>1,1</sub>, CH<sub>3</sub>)- $\delta_C$  (CD<sub>3</sub>Cl) 170,0 (C=O), 163,7 (C-6), 150,1 (C-2), 137,9, 136,6, (C-5, Bn), 128,6, 128,5, 128,4 (Bn), 111,8 (C-4), 92,4, 84,0, 77,9, 74,8, 73,7, 68,4, 67,5 (ribosa, Bn), 37,7, 37,6 (metanosulfonilos), 20,7 (acetilo), 12,6 (CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 4

#### (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Benciloxi-1-metanosulfonoximetil-3-(timin-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (5a)

y

#### (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Benciloxi-1-hidroximetil-3-(timin-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (6a)

60 Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (30 ml) a una solución del compuesto (4a) (2 g, 3,48 mmoles) en 30 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. En el análisis TLC (gel de sílice, metanol/diclorometano al 5%) se apreció una conversión cuantitativa del material de partida en un intermediario con una movilidad ligeramente baja. Se dividió una cantidad analítica de la mezcla de reacción mediante extracción en un sistema diclorometano/saturado de solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se lavó la capa orgánica mediante agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto (5a) en forma de material sólido blanco.  $\delta_H$  (CD<sub>3</sub>Cl) 9,24 (1 H, br s, NH), 7,41-7,22 (6H, m, 6-H, Bn), 5,68 (1 H, s, 1'-H), 4,66 (1H, d, *J*, 11,5, Bn), 4,61 (1 H, s, 2'-H), 4,59 (1H, d, *J*<sub>12,1</sub>, 5'-H), 4,56 (1H, d, *J*<sub>11,5</sub>, Bn), 4,52 (1H, d, *J*<sub>12,1</sub>, 5'-H), 4,08 (1 H, d, *J*<sub>7,9</sub>, 1''-H), 3,93 (1 H, s, 3'-H), 3,87 (1H, d, *J*<sub>7,9</sub>, 1''-H), 3,08 (3H, s, metanosulfonilo), 1,93 (3H, s, CH<sub>3</sub>).  $\delta_C$  (CD<sub>3</sub>Cl) 163,6 (C-6), 149,6 (C-2), 136,3, 134,0 (C-5, Bn), 128,4, 128,2, 127,8 (Bn), 110,7 (C-4), 87,5, 85,5, 76,6, 75,9, 72,3, 71,5, 64,0 (ribosa, Bn), 37,8 (metanosulfonilo), 12,4 (CH<sub>3</sub>).

## ES 2 269 113 T3

La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó mediante una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 200 ml). Se secó la fase orgánica, se eliminaron los solventes bajo presión reducida y el se purificó residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando metanol/diclorometano al 3% como diluyente. El compuesto (6a) (1,1 g, 88%) se obtuvo después de eliminar los solventes en forma de material sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 9,28 (1H, brs, NH), 7,45 (1H, d, J1,1, 6-H), 7,38-7,22 (5H, m, Bn), 5,66 (1H, s, 1'-H), 4,67 (1 H, d, J11,6, Bn), 4,56 (1H, d, J11,7, Bn), 4,54 (1 H, s, 2'-H), 4,05 (1 H, d, J7,9,1''p-H), 4,01 (1 H, d, J12,5,5'-H), 3,96 (1H, s, 3'-H), 3,95 (1H, d, J12,6, 5'-H), 3,83 (1H, d, J7,9, 1''-H), 1,88 (3H, d, J1,1, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 163,9 (C-6), 149,8 (C-2), 137,0, 134,7 (C-5, Bn), 128,5, 128,2, 127,8 (Bn), 110,3 (C-4), 88,2, 87,3, 76,9, 75,9, 72,3, 72,0, 57,6 (ribosa, Bn), 12,7 (CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 5

#### (1S,3R,4R,7S)-7-Hidroxi-1-hidroxi-3-(timin-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (7a)

Se suspendió una mezcla del compuesto (6a) (3 g, 8,4 mmoles), Pd(OH)<sub>2</sub> /C (1,5 g) al 20% y formato de amonio (1,6 g) en 20 ml de metanol. Después de someterlo a reflujo durante 10 minutos, se filtraron los catalizadores a través de una columna de celita y se lavaron mediante metanol. Se agrupó y se concentró todo el filtrado, proporcionando un material sólido blanco. Éste último se cristalizó a partir de etanol/diclorometano al 10% produciendo 1,9 g (84%) del compuesto (7a), el cual presentaba la misma movilidad cromatográfica (sílice TLC) y los mismos espectros H<sup>1</sup>- y C<sup>13</sup>-RMN que el compuesto auténtico (Koshkin, A. A.; Singh, S. K.; Nielsen, P.; Rajwanshi, V. K.; Kumar, R.; Meldgaard, M.; Olsen, C. E.; Wengel, J., Tetrahedron **1998**,54(14), 3607).

### Ejemplo 6

#### 9-(2-O-acetil-3-O-bencil-4-C-metanosulfoximetil-5-O-metanosulfonil-β-D-ribofuranosil)-2-N-isobutirilguanina (4b)

Se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (5 ml, 20,4 mmoles) a una suspensión agitada de la mezcla anomérica (3) (2,3 g, 4,6 mmoles) y de la 2-N-isobutirilguanina (1,8 g, 7,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (150 ml) anhidro. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora antes de la disolución completa de la 2-N-isobutirilguanina. A continuación se añadió triflato de trimetilsililo (2 ml, 11,0 mmoles) y la solución se agitó durante más de 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente, se diluyó mediante diclorometano (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 200 ml). Se eliminaron los solventes bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice en metanol/diclorometano de concentración gradiente (1-2%) como eluyente, proporcionando 2,1 g (68%) de material sólido blanco compuesto por tres isómeros (compuesto (4b) ca. 90% de pureza).

Se purificó una cantidad analítica del compuesto (4b) mediante re-cromatografía en las mismas condiciones.  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 12,22 (1H, brs, NHCO), 9,34 (1H, brs, NH), 7,76 (1H, s, 8-H), 7,40-7,30 (5H, m, Bn), 6,03 (1 H, d, J3,9, 1'-H), 5,76 (1 H, dd, J'6,0, J''3,9, 2''-H), 5,08 (1H, d, J6,0, 3''-H), 4,91 (1H, d, J10,5), 4,67 (1H, d, J10,9), 4,61 (2H, d, J11,1), 4,49 (1H, d, J10,5), 4,39 (1H, d, J11,0), 4,32 (1H, d, J11,7), 3,14, 3,02, (2 x 3H, 2 s, metanosulfonilos), 2,70 (1H, m, CHCO), 2,09 (3H, s, acetilo) 1,24 (6H, m, CH<sub>3</sub>CH).  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 179,3 (COCH), 169,8 (COCH<sub>3</sub>), 155,0, 148,1, 147,1 (guanina), 138,9, 136,6 (guanina, Bn), 128,6, 128,4, 128,2 (Bn), 122,2 (guanina), 88,6, 84,4, 78,2, 74,8, 74,3, 67,9, 67,4 (ribosa, Bn), 37,8, 37,7, (metanosulfonilos), 36,3 (COCH), 20,6 (COCH<sub>3</sub>), 19,0, 18,9 (CH<sub>3</sub>CH).

### Ejemplo 7

#### (1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-metanosulfonoximetil-3-(guanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (5b)

#### (1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-hidroxi-3-(guanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (6b)

y

#### (1S,3R,4R,7S)-7-Hidroxi-1-hidroxi-3-(guanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo(guanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (7a)

Se disolvió el nucleósido (4b) en una solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y se mantuvo a temperatura ambiente. A la reacción le siguió un análisis RP-HPLC en el sistema A:

Columna: Delta-Pack, C18, 100A, 3,9 x 150 mm.

Gradiente: acetonitrilo a un porcentaje del 0% al 50% en agua (0,05 M acetato de trietilamonio, pH 7,0) durante 15 minutos.

Caudal: 1,5 ml/min.

Se consumió completamente el material de partida (4b) (tiempo de retención 19,5 minutos) durante 1 hora a temperatura ambiente, proporcionando varios productos intermedios. El producto principal presentaba un tiempo de retención de 17,9 minutos y se asumió que era el derivado protegido 2-N-isobutiril del nucleósido 5b. Se apreció

## ES 2 269 113 T3

la eliminación completa del grupo isobutirilo después de 12 horas de reacción (5b; tiempo de retención 14,7 minutos; ca. 90% de pureza mediante análisis HPLC). Se encontraron solamente cantidades mínimas del nucleósido (6b) en la mezcla de reacción. La reacción prosiguió sometiéndose a reflujo durante más de 12 horas dando como resultado una conversión completa del compuesto (5a) al compuesto (6b) (tiempo de retención 12,6 minutos). Se neutralizó la mezcla de reacción mediante ácido acético (hasta pH 7), se filtró a través de la columna de gel de sílice y se concentró bajo presión reducida. Se purificó una cantidad analítica del compuesto (6b) mediante RP-HPLC semipreparativa (nucleosilo C18, 10 x 30 mm) utilizando los mismos solventes que en el sistema A. Se disolvió el compuesto (6b) (ca. 10 mg) en metanol, se añadieron Pd/C al 10% (50 mg) y formato de amonio (20 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 minutos. En el análisis de la mezcla de reacción en el sistema A se apreció una formación cuantitativa del compuesto (7b) (tiempo de retención 4,7 minutos) con la misma movilidad que el compuesto auténtico preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente (Koshkin, A. A.; Singh, S. K.; Nielsen, P.; Rajwanshi, V. K.; Kumar, R.; Meldgaard, M.; Olsen, C. E.; Wengel, J., *Tetrahedron* **1998**,54(14), 3607).

### Ejemplo 8

#### 1-(3-*O*-bencil-4-*C*-metanosulfonoximetil-5-*O*-metanosulfonil-β-*D*-ribofuranosil)timina (8)

Se añadió una solución de hidróxido de amonio concentrado a una solución del compuesto 4a (2,8 g, 4,8 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml). Después de 4 horas, se eliminaron los solventes bajo presión reducida, se redisolvió el residuo en diclorometano y se aplicó para el HPLC de gel de sílice utilizando la mezcla de metanol/diclorometano a un porcentaje del 0% al 3% como eluyente, proporcionando 2,05 g (78%) del compuesto 8 en forma de material sólido blanco.

#### 1-(3-*O*-bencil-4-*C*-metanosulfonoximetil-2,5-di-*O*-metanosulfonil-β-*D*-ribofuranosil)timina (9)

Se coevaporó el compuesto 8 (2 g, 3,7 mmoles) con piridina anhidra (2 x 50 ml), se disolvió en piridina (50 ml) y se reaccionó con cloruro de metanosulfonilo (0,35 ml, 4,5 mmoles) durante la noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía columna en gel de sílice (2% metanol/diclorometano como eluyente) proporcionó el compuesto 9 (2,1 g, 92%) en forma de material sólido blanco. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 9,67 (1H, s, NH), 7,38-7,15 (6H, m, 6-H, Bn), 5,81 (1 H, d, J 2,4, 1'-H), 5,58 (1H, dd, J'6,5, J''2,4, 2'-H), 4,75 (1 H, d, J 11,0), 4,73 (1H, d, J6,6, 3'-H), 4,60 (1H, d, J 10,8), 4,53 (1H, d, J 11,5), 4,41 (1H, d, J 11,0), 4,35 (1H, d, J 11,0), 4,33 (1H, d, J 11,6), 3,20, 3,12, 3,00 (3 x 3H, 3s, metanosulfonilos), 1,91 (3H, d, J 1,1, 5-CH<sub>3</sub>). δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 163,7 (C-6), 150,3 (C-2), 137,8, 136,2 (C-5, Bn), 128,6, 128,5, 128,4, 128,3 (Bn), 111,7 (C-4), 93,1, 84,2, 77,6, 76,8, 74,1, 68,1, 67,5, (ribose, Bn), 38,5, 37,5, 37,4 (metanosulfonilos), 12,1 (5-CH<sub>3</sub>).

#### (1*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-Benciloxi-1-metanosulfonoximetil-3-(timin-1-il)-2,5 dioxabicyclo[2.2.1]heptano (10)

Se disolvió el compuesto 9 (105 mg, 0,17 mmoles) en una mezcla de dioxano en agua (2:1, 15 ml). Se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH mediante partes de 100 μl cada 5 horas y a la reacción le siguió un TLC analítico (gel de sílice, metanol/diclorometano al 5%). En la mezcla de reacción se detectaron dos intermediarios con movilidad inferior que se convirtieron completamente a un único producto después de añadir 1 ml de una solución acuosa de NaOH. Se extrajo el producto mediante diclorometano (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y con una solución hipersalina (40 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración bajo presión reducida proporcionó 72 mg (96%) del compuesto 10 en forma de material sólido blanco. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 8,90 (1 H, br s, NH), 7,48-7,34 (6H, m, 6-H, Bn), 6,27 (1 H, s, 1'-H), 4,72 (1 H, d, J 11,7), 4,66 (1 H, d, J 11,7), 4,56 (1 H, d, J 11,7), 4,48 (1 H, d, J 11,7), 4,48 (1H, dd, J'2,4, J''1,1, 2'-H), 4,25 (1H, d, J2,4, 3'-H), 4,10 (1H, d, J9,1), 4,05 (1H, d, J 9,0), 3,05, (3H, s, metanosulfonilo), 1,95 (3H, d, J 1,1, 5-CH<sub>3</sub>). δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 163,5 (C-6), 150,1 (C-2), 136,2, 135,5 (C-5, Bn), 128,7, 128,6, 128,1, (Bn), 109,9 (C-4), 90,0, 86,0, 81,7, 75,9, 73,2, 67,0, 65,1 (ribose, Bn), 37,5, (metanosulfonilo), 12,6 (5-CH<sub>3</sub>).

#### (1*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-Benciloxi-1-hidroximetil-3-(timin-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (11)

Se suspendió el compuesto 9 (1,8 g, 2,94 mmoles) en una solución acuosa 0,5 M de NaOH (1,4-dioxano(agua 1/1, 80 ml) y se calentó la mezcla a 90°C durante 48 horas. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en el vacío. Se purificó el producto final (compuesto 11, 800 mg, 76%) mediante cromatografía columna en gel de sílice utilizando una solución de etanol/diclorometano a un porcentaje del 1% al 4% como eluyente. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 9,38 (1 H, br s, NH), 7,52 (1 H, d, J 1,1, 6-H), 7,40-7,31 (5H, m, Bn), 6,24 (1H, s, 1'-H), 4,72 (1H, d, J 11,9), 4,65 (1H, d, J 11,9), 4,48 (1H, dd, J2,2, J'0,8, 2'-H), 4,22 (1H, d, J2,3, 3'-H), 4,08 (1H, d, J9,7), 4,05 (1H, d, J 12,3), 4,02 (1H, d, J9,8), 3,91 (1H, d, J 12,2), 1,92 (3H, d, J 1,1, 5-CH<sub>3</sub>). δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 164,0 (C-6), 150,3 (C-2), 136,6, 135,9 (C-5, Bn), 128,6, 128,3, 127,8 (Bn), 109,5 (C-4), 89,8, 88,5, 81,8, 76,0, 73,8, 72,9, 59,0 (ribose, Bn), 12,5 (5-CH<sub>3</sub>).

#### (1*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-Hidroxil-1-hidroximetil-3-(timin-1-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (12)

Se suspendió una mezcla del compuesto 11 (750 mg, 2,09 mmoles) y Pd/C al 10% (50 mg) en metanol (20 ml) y se añadió formato de sodio (700 mg, 11,1 mmoles). La reacción se sometió a reflujo durante 10 minutos y se enfrió hasta

## ES 2 269 113 T3

la temperatura ambiente. Se filtraron los catalizadores y se concentró la mezcla bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 12 (540 mg, 96%) en forma de material sólido blanco.

5  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 11,32 (1H, br s, NH), 7,64 (1H, s, 6-H), 6,09 (1H, s, 1'-H), 5,91 (1H, d,  $J$  3,1, 3'-OH), 4,94 (1H, br s, 5'-OH), 4,31, 4,17 (2 x s, 2'-H, 3'-H), 4,03 (2H, s, 1''-H), 3,71 (2H, s, 5'-H), 1,82 (3H, s, 5-CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO- $d_6$ ) 163,9 (C-6), 150,4 (C-2), 136,5 (C-5), 108,0 (C-4), 2 (ribosa), 12,3 (5-CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 9

10 *(1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-metanosulfonoximetil-3-(2-N-isobutirilguanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (13)*

15 Se disolvió el compuesto 4b (1g, 1,49 mmoles) en una mezcla de solución acuosa 0,5 M de NaOH/dioxano (1:1, 20 ml) y la solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió diclorometano (20 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 30 ml). Después de la separación se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía columna en gel de sílice utilizando metanol/diclorometano a un porcentaje del 0% al 4% como eluyente, proporcionando 620 mg (78%) del compuesto 13 en forma de material sólido blanco.

20  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 12,14 (1H, br s, NHCO), 9,51 (1H, br s, NH), 7,77 (1H, s, 8-H), 7,30-7,26 (5H, m, Bn), 5,84 (1H, s, 1'-H), 4,67 (1H, d,  $J$  11,5), 4,63 (1H, d,  $J$  12,0), 4,62 (1H, s, 2'-H), 4,62 (1H, d,  $J$  11,5), 4,56 (1H, d,  $J$  11,9), 4,50 (1H, s, 3'-H), 4,12 (1H, d,  $J$  8,0, 1''-H), 3,93 (1H, d,  $J$  7,9, 1''-H), 3,06 (3H, s, metanosulfonilo), 2,77 (1H, m, CHCO), 1,26 (6H, m, CH<sub>3</sub>).

25 *(1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-benzoiloximetil-3-(2-N-isobutirilguanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (14)*

30 Se suspendió una mezcla del compuesto 13 (600 mg, 1,26 mmoles) y benzoato de sodio (310 mg, 2,16 mmoles) en DMF anhidro (25 ml) y se calentó a 100°C durante 4 horas bajo agitación intensiva. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró a través de un filtro de cristal. Se lavó el filtrado con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto final mediante cromatografía columna en gel de sílice (metanol/diclorometano a un porcentaje del 1% al 2,5% como eluyente), proporcionando 560 mg (89%) del compuesto 14 en forma de material sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 12,12 (1H, br s, NHCO), 9,30 (1H, br s, NH), 7,92 (m, 2H, Bz), 7,72 (1H, s, 8-H), 7,57 (1H, m, Bz), 7,42 (2H, m, Bz), 7,24-7,20 (5H, m, Bn), 5,81 (1H, s, 1'-H), 4,80 (1H, d,  $J$  12,6), 4,66 (1H, s, 2'-H), 4,64 (1H, d,  $J$  12,0), 4,61 (1H, d,  $J$  12,7), 4,21 (1H, d,  $J$  8,1, 1''-H), 4,20 (1H, s, 3'-H), 4,00 (1H, d,  $J$  7,9, 1''-H), 2,77 (1H, m, CHCO), 1,27 (6H, m, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 178,8 (CHCO), 165,7 (Bz), 154,9, 147,8, 146,9 (guanina), 136,4, 135,3, 133,4 (guanina, Bn, Bz), 129,3, 129,0, 128,6, 128,5, 128,2, 128,7 (Bn, Bz), 121,0 (guanina), 86,2, 85,5, 77,1, 72,4, 72,1, 59,3 (ribosa, Bn), 36,2 (CHCO), 18,8 (CH<sub>3</sub>CH).

40 *(1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-hidroximetil-3-(2-N-isobutirilguanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (15)*

45 Se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (15,5 ml) a una solución del compuesto 14 (8,2 g, 14,7 mmoles) en etanol/piridina (8:1, 450 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (25 ml) a la mezcla de reacción y se eliminaron los solventes bajo presión reducida. Se cristalizó el residuo a partir de una solución acuosa de etanol al 20%, proporcionando 5,8 g (87%) del compuesto 15 en forma de material sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,05 (1H, s, 8-H), 7,33-7,26 (5H, m, Bn), 5,85 (1H, s, 1'-H), 5,17 (1H, t,  $J$  5,4, 5'-OH), 4,69 (1H, s, 2'-H), 4,64 (2H, s, Bn), 4,23 (1H, s, 3'-H), 3,95 (1H, d,  $J$  7,9, 1''-H), 3,83 (2H, m, 5'-H), 3,80 (1H, d,  $J$  8,0, 1''-H), 2,78 (1H, m, CHCO), 1,12 (6H, m, CH<sub>3</sub>)- $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 180,2 (CHCO), 154,8, 148,2, 147,7 (guanina), 137,9, 136,3, (guanina, Bn), 128,3, 127,6, 127,5 (Bn), 120,5 (guanina), 88,2, 85,2, 76,9, 72,1, 71,3, 56,7 (ribosa, Bn), 34,8 (CHCO), 18,9 (CH<sub>3</sub>CH).

50 *(1S,3R,4R,7S)-7-Hidroxi-1-hidroximetil-3-(2-N-isobutirilguanin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (16)*

55 Se añadió Pd/C (2 g) al 10% y ácido fórmico (3 ml) a una solución del compuesto 15 (5,8 g, 12,7 mmoles) en metanol (50 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de la columna de gel de sílice. Se lavó la columna con metanol (50 ml), se concentró todo el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 4,55 g (98%) del compuesto 16 en forma de un sólido cristalino.

### Ejemplo 10

60 *1-(2-O-acetil-3-O-bencil-4-C-metanosulfonoximetil-5-O-metanosulfonil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-6-N-benzoiloadenina (40)*

65 Se añadió BSA (5,9 ml, 23,8 mmoles) a una suspensión del compuesto 3 (4,8 g, 9,4 mmoles) y 6-N-benzoliadina (2,7 g, 11,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (40 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. A continuación se añadió triflato de trimetilsililo (2,6 ml, 14,3 mmoles), la reacción se sometió a reflujo durante más de 4 horas y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml), se concentró bajo presión reducida, y se purificó el producto mediante cromatografía columna en gel de sílice (metanol/diclorometano a un porcentaje del 1% al 3% como

## ES 2 269 113 T3

eluyente). Se proporcionaron 3,5 g (53%) del compuesto 40 en forma de espuma amarilla.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) 8,76 (1 H, s, 8-H), 8,12 (1H, s, 2-H), 8,02 (2H, m, Bz), 7,61 (1 H, m, Bz), 7,51 (2H, m, Bz), 7,40-7,34 (5H, m, Bn), 6,23 (1H, d, J3,5, 1'-H), 6,08 (1H, dd, J'5,9, J''3,5, 2'-H), 5,12 (1H, d, J 6,0, 3'-H), 4,68 (1H, d, J 11,1), 4,67 (1H, d, J 11,6), 4,64 (1H, d, J 11,0), 4,44 (1H, d, J 10,8), 4,39 (1H, d, J 11,7), 4,36 (1H, d, J 11,0), 3,03, 2,87 (2 x 3H, 2 s, metanosulfonilos), 2,13 (3H, s, acetilo).  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) 169,5 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 164,5 (Bz), 152,5, 150,9, 149,7, 142,4 (adeninilo), 136,3, 133,2, 132,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,9, 127,8 (Bn, Bz), 123,5 (adeninilo), 87,8, 84,1, 77,3, 74,6, 73,4, 67,3, 67,2 (ribosa, Bn), 37,6, 37,3 (metanosulfonilos), 20,5 (acetilo).

### (1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-metanosulfonoximetil-3-(adenin-9-il)-2,5-dioxabicyclo-[2.2.1]heptano (18)

Se añadió hidróxido de amonio concentrado (30%, 20 ml) a una solución del compuesto 40 (2,5 g, 3,6 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml). La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con una solución acuosa de NaOH (2 M, 5 ml). 30 minutos más tarde se eliminaron los solventes bajo presión reducida y se suspendió el residuo en diclorometano (100 ml), se lavó con  $\text{NaCHO}_3$  saturado (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró hasta proporcionar una espuma sólida. Finalmente, se purificó el producto mediante cromatografía columna en gel de sílice utilizando metanol en diclorometano a un porcentaje del 2% al 5% como eluyente, proporcionando 1,26 g (78%) del compuesto 18 en forma de material sólido amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) 8,30 (1 H, s, 8-H), 7,90 (1 H, s, 2-H), 7,31-7,27 (5H, m, Bn), 6,04 (1 H, s, 1'-H), 4,93 (1 H, s, 2'-H), 4,68 (1 H, d, J 11,7), 4,60 (1H, d, J 11,7), 4,59 (1H, d, J 11,7), 4,57 (1H, d, J 11,9), 4,35 (1H, s, 3'-H), 4,19 (1H, d, J7,9, 1''-H), 4,02 (1H, d, J7,9, 1''-H), 3,03 (3H, s, metanosulfonilo).  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) 155,4 (C-6), 152,9 (C-2), 148,6 (C-4), 138,0 (C-8), 136,4, 128,4, 128,2, 127,8 (Bn), 119,7 (C-5), 86,6, 85,1, 77,5, 76,8, 72,4, 72,2, 64,4 (ribosa, Bn), 37,7 (metanosulfonilo).

### (1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-benzoiloximetil-3-(adenin-9-il)-2,5-dioxabicyclo-[2.2.1]heptano (19)

Se añadió benzoato de sodio (0,77 g, 5,38 mmoles) a una solución del compuesto 18 (1,2 g, 2,69 mmoles) en DMF anhidro (50 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de cristal. Se diluyó el filtrado con diclorometano (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto deseado en cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano a un porcentaje del 1,5% al 4%) y se cristalizó a partir del etanol, proporcionando 1,04 g (82%) del compuesto 19 en forma de material sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO/metanol 1/10) 8,16 (1H, s, 8-H), 8,03 (1H, s, 2-H), 8,02 (2H, m, Bz), 7,63 (1H, m, Bz), 7,47 (2H, m, Bz), 7,29-7,18 (5H, m, Bn), 6,07 (1H, s, 1'-H), 4,87 (1H, s, 2'-H), 4,83 (1H, d, J 12,8), 4,71 (1 H, d, J 11,9), 4,70 (1H, d, J12,8), 4,62 (1 H, d, J 11,9), 4,47 (1H, s, 3'-H), 4,23 (1H, d, J 8,0, 1''-H), 4,05 (1 H, d, J 7,9, 1''-H).

### (1S,3R,4R,7S)-7-Hidroxi-1-hidroximetil-3-(6-N-benzoiloadenin-9-il)-2,5-dioxabicyclo-[2.2.1]heptano (20)

Se suspendió una mezcla del compuesto 19 (0,95 g, 2,01 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 1 g) en metanol/ciclohexano (1:1, 20 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de una columna de Celite™ y se concentró bajo presión reducida. Se coevaporó el residuo con piridina anhidra (2 x 200 ml), se disolvió en piridina anhidra, y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de benzoilo (1,15 ml, 10 mmoles) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se enfrió la reacción añadiendo agua helada (40 ml), y se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se concentraron bajo presión reducida, se volvieron a disolver en piridina/metanol (1:2, 30 ml), y se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (5 ml). Después de 15 minutos, se neutralizó la mezcla con ácido acético (5 ml) y se eliminaron los solventes, proporcionando un residuo aceitoso. Este último se suspendió en metanol/diclorometano al 5%, se aplicó a una columna en gel de sílice y se eluyó mediante metanol/diclorometano a un porcentaje del 5% al 15% como solvente. Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto 20, proporcionando 0,54 g (70%) de un material sólido cristalino con la misma movilidad cromatográfica que el compuesto auténtico.

## 50 Ejemplo 11

### Preparación de diol 104

Se suspendió hidruro de sodio (1,15 g con una dispersión del 60% en aceite mineral, 28,75 mmoles) en DMF seco (10 ml) bajo  $\text{N}_2$  y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una mezcla de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-alofurano 101 (5,0 g, 19,21 mmoles) y 4-(clorometil)-bifenilo (4,67 g, 23,04 mmoles, Fluka, > 97%) en THF seco (50 ml) gota a gota a lo largo de 45 minutos. Se eliminó el baño refrigerante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se enfrió la mezcla marrónacea en un baño de hielo y se añadió agua (20 ml) muy cuidadosamente. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con éter (50 ml). Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con agua (2 x 50 ml) y con una solución hipersalina (50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida. Se añadió ácido acético al 80% (40 ml) al aceite marrón resultante, el cual cristalizó en suspensión, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se extrajo la mezcla con éter de petróleo ligero (2x 25 ml) y se evaporó el ácido acético bajo presión reducida seguido de coevaporación con el etanol. Se partió el residuo entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con una solución hipersalina (50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida, proporcionando una espuma amarillo-pálido pegajosa (6,9 g). Se disolvió este producto 5,6-diol crudo 103 (16,9 g) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (50% v/v, 100 ml) y se añadió  $\text{NaIO}_4$  (4,6 g, 21,51 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos y se filtró el lodo líquido blanco espeso resultante. Se lavó el

## ES 2 269 113 T3

precipitado formado con éter (100 ml) y se extrajeron los filtrados agrupados con éter (200 ml). Se lavaron las capas agrupadas con agua (2 x 100 ml) y con una solución hipersalina (100 ml). Se eliminaron los solventes bajo presión reducida y se añadió *p*-dioxano (40 ml) a este producto aldehído crudo. Se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (4,0 ml) a la solución agitada seguido de la adición de una solución acuosa 2 M de NaOH (18 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió la solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron bajo presión reducida. Se recristalizó el material sólido amarillo-pálido residual a partir del éter, proporcionando diol 104 en forma de material sólido blanco (3,7 g). El material restante en el licor madre no se repurificó por el momento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,65 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,61 (1H, "d", *J* 12,08, H-1''a), 3,81 (1H, d, *J* 12,10, H-1''b), 3,91 (1H, d, *J* 10,78, H-5'a), 3,96 (1H, d, *J* 10,78, H-5'b), 4,26 (1H, d, *J* 5,31, H-3'), 4,61 (1 H, d, *J* 11,72, fenilbencilo-CHa), 4,68 (1 H, dd, *J* 4,03 y 5,13, H-2'), 4,84 (1 H, d, *J* 11,72, fenilbencilo-CHb), 5,78 (1 H, d, *J* 3,84, H-1'), 7,36-7,58 (5H, m, Ar), 7,59-60 (4H, m, Ar). <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 25,78, 26,45 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isopropilideno), 63,13, 64,14, 72,30, 77,22, 78,31 (C-1'', C-5', CH<sub>2</sub>-fenilbencilo, C-3', C-2'), 86,16 (C-4'), 104,32 (C-1'), 113,40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 126,96, 127,17, 127,29, 128,14, 128,66, 136,08, 140,53, 141,00 (Ar).

### Preparación de bis-mesilato 105

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,86 ml, 24,03 mmoles) a una solución agitada de diol 104 (3,69 g, 9,55 mmoles) en piridina seca (25 ml) bajo N<sub>2</sub> a una temperatura de 0°C a 5°C gota a gota. Se eliminó el baño refrigerante y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se diluyó la mezcla con éter (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 ml), 1 M NaOH (2 x 30 ml), agua (30 ml) y una solución hipersalina (30 ml). Se secó la solución orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. Se eliminó la piridina residual mediante coevaporación con tolueno y mediante secado bajo alto vacío durante la noche. Se utilizó el producto bis-miselato 5 (4,75 g, rendimiento del 95%, espuma amarilla) sin purificaciones adicionales.

### Preparación de bis-acetilo 106

Se disolvió bis-miselato crudo 105 (4,75 g, 8,75 mmoles) en una mezcla de ácido acético (70 ml) y anhídrido acético (7,0 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,07 ml) a la solución agitada y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla en agua (150 ml) que contenía algo de hielo y se agitó durante 20 minutos. A continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el aceite marrón restante mediante cromatografía columna en sílice: se empaquetó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 0% al 2% v/v, proporcionando el compuesto bis-acetilato 106 (3,91 g, rendimiento del 76%) en forma de espuma blanca.

### Preparación de nucleósido 107

Se disolvió una mezcla anomérica 106 (3,91 g, 6,65 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN<sub>4</sub> seco (40 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió uracilo (894 mg, 7,98 mmoles) seguido de la adición de *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (8,3 g, 33,58 mmoles). Se calentó la solución ligeramente turbida hasta los 40°C y se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. Se enfrió la solución amarillo-claro hasta la temperatura ambiente y se añadió triflato de trimetilsililo (1,54 ml, 7,97 mmoles) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó bajo presión reducida. Se sometió el residuo a la cromatografía columna en sílice: se empaquetó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 1% al 2% v/v, proporcionando el producto acoplado 107 (2,99 g, rendimiento del 70%) en forma de espuma amarillo-pálido.

### Preparación de nucleósido ciclizado 108

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (953 mg, 22,7 mmoles) a una solución de nucleósido 107 (2,9 g, 4,5 mmoles) en THF (25 ml) y agua (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el solvente orgánico bajo presión reducida y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó la espuma amarilla restante mediante cromatografía columna en sílice: se empaquetó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 0% al 1% v/v, proporcionando el producto ciclizado 108 (1,64 g, rendimiento del 73%) en forma de espuma blanco-sucio.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,06 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,91 (1 H, d, *J* 7,87, H-1''a), 3,94 (1H, s, H-3'), 4,12 (1H, d, *J* 8,06, H-1''b), 4,58 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4,59 (1H, d, *J* 12,81, H-5'a), 4,67 (1H, s, H-2'), 4,70 (1H, d, *J* 11,53, H-5'b), 5,67 (1H, s, H-1'), 5,75 (1 H, d, *J* 8,24, H-5), 7,33-7,45 (5H, m, fenilbencilo), 7,56-7,59 (5H, m, fenilbencilo, H-6), 9,32 (1H, bs, NH). <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 37,76 (CH<sub>3</sub>), 63,94 (C-5'), 71,61, 72,10, 76,25, 76,56 (C-2', C-3', C-1'', CH<sub>2</sub>), 85,61, 87,68 (C-1', C-4'), 102,12 (C-5), 126,91, 127,17, 127,36, 128,27, 128,67, 135,24 (Ar), 138,31 (C-6), 140,28, 141,20 (Ar), 149,54 (C-2), 162,94 (C-4).

## ES 2 269 113 T3

### Preparación de benzoato 109 y 5'-alcohol 110

Se disolvió el nucleósido 108 (1,56 g, 2,11 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida seca (40 ml) bajo  $N_2$ , y se añadió benzoato de sodio (2,25 g, 15,61 mmoles). Se calentó el lodo líquido hasta los 100°C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Se filtró la mezcla a través de una placa de Celite™, la cual se lavó con una cantidad grande de  $CH_2Cl_2$ . Se diluyeron los filtrados agrupados con  $CH_2Cl_2$  (150 ml) y se lavaron con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (3 x 50 ml), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida. Se pasó el material restante a través de una pequeña columna de sílice; se eluyó con MeOH en  $CH_2Cl_2$  a un porcentaje del 0% al 1% v/v, proporcionando un sirope incoloro claro. Se disolvió este material en una cantidad mínima de EtOH caliente al 96%, y tras refrigerarse se formó un producto cristalino blanco, el cual se aisló mediante filtración y se secó bajo alto vacío, proporcionando el benzoato 109 (1,41 g, 86%).

Se desbenzoilizó una muestra analítica 109 mediante tratamiento con  $NH_4OH$  en MeOH, proporcionando el 5'-alcohol 110 en forma de polvo blanco después de la recrystalización a partir de EtOH/agua (1:1, v/v).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 3,72 (1H, d, *J* 7,88, H-1''a), 3,81 (2H, d, *J* 5,31, H-5'a + b), 3,89 (1 H, d, *J* 7,88, H-1''b), 3,97 (1 H, s, H-3'), 4,50 (1H, s, H-2'), 4,66 (2H, s,  $CH_2$ , fenilbencilo), 5,31 (1H, t, *J* 5,50, 5'-OH), 5,51 (1 H, s, H-1'), 5,64 (1 H, d, *J* 8,06, H-5), 7,34-7,45 (m, 5H, fenilbencilo), 7,48-7,67 (m, 4H, fenilbencilo), 7,76 (1 H, d, *J* 8,24, H-6), 11,38 (1 H, s, NH),  $^{13}C$  RMN (RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 56,05 (C-5'), 70,89, 71,65, 75,93, 76,56 (C-2', C-3',  $CH_2$ , C-1''), 86,55, 88,38 (C-1', C-4'), 100,95 (C-5), 126,60, 126,68, 127,46, 128,08, 128,96, 137,15 (Ar), 139,07 (C-6), 139,52, 139,91 (Ar), 150,04 (C-2), 163,37.

### Preparación de 3'-alcohol 111 y mono LNA-U 112

Se añadió  $FeCl_3$  anhidro (Aldrich, 99,99 + %, 560 mg, 3,45 mmoles) a una solución agitada del nucleósido 109 (910 mg, 1,73 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  seco (20 ml) bajo  $N_2$ . Se agitó la mezcla de reacción (inicialmente una solución marrón-negro-claro. Después de ca. durante 30 minutos se apreció un precipitado marrón, el cual cambió a azul-verde después de otros 30 minutos) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción añadiendo agua (10 ml) y se diluyó con  $CH_2Cl_2$ . Se filtró la mezcla a través de una placa fina de Celite™, la cual se lavó con  $CH_2Cl_2$  y con MeOH. Se lavaron los filtrados agrupados con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (2 x 50 ml), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía columna en sílice: se empaquetó en MeOH en  $CH_2Cl_2$  al 1% v/v, y se eluyó con MeOH en  $CH_2Cl_2$  a un porcentaje del 2% al 5% v/v, proporcionando el 3'-alcohol 111 (344 mg, rendimiento del 56%) en forma de sólido material blanco.

Se desbenzoilizó una cantidad analítica del compuesto 111 mediante tratamiento con  $NH_4OH$  en MeOH proporcionado LNA-U-diol 112 en forma de polvo blanco después de la recrystalización a partir de MeOH.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 3,62 (1 H, d, *J* 7,87, H-1''a), 3,75 (2H, bd, *J* 4,39, H-5'a+b), 3,83 (1H, d, *J* 7,87, H-1''b), 3,87 (1 H, bd, *J* 2,75, H-3'), 4,14 (1H, s, H-2'), 5,14 (1 H, bt, *J* 4,95, 5'-OH), 5,42 (1H, s, H-1'), 5,62 (1H, d, *J* 8,06, H-5), 5,66 (1 H, bd, *J* 3,66, 3'-OH), 7,75 (1 H, d, *J* 8,24, H-6), 11,34 (1 H, bs, NH),  $^{13}C$  RMN (RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 56,03 (C-5'), 68,71, 71,07, 78,96 (C-2', C-3', C-1''), 86,43, 88,93 (C-1', C-4'), 100,89 (C-5), 139,20 (C-6), 150,04 (C-2), 163,31 (C-4).

### Ejemplo 12

#### Preparación de nucleósido 4C

Se añadió *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (25,0 ml, 102,25 mmoles, Fluka, 97%) a una suspensión agitada de bismesilato 3 (13,0 g, 24,47 mmoles) y  $N_4$ -acetilcitosina (6,24 g, 40,75 mmoles) en  $CH_3CN$  seco (250 ml) bajo  $N_2$ . Se calentó la mezcla hasta los 40°C y se agitó a esa temperatura hasta proporcionar una solución transparente (ca. 20 minutos). Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió triflato de trimetilsililo (10,0 ml, 55,34 mmoles) gota a gota. Se calentó la reacción resultante hasta reflujo y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (100 ml). Se filtró el material sólido formado y se lavó con  $CH_2Cl_2$  (60 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con  $CH_2Cl_2$  (100 ml). Se diluyeron las capas orgánicas agrupadas con  $CH_2Cl_2$  (250 ml) y se lavaron con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (2 x 100 ml), se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida. Se sometió el residuo (aceite amarillo) a cromatografía columna en sílice: se empaquetó en MeOH en  $CH_2Cl_2$  al 1% v/v, se eluyó con MeOH en  $CH_2Cl_2$  a un porcentaje del 1% al 2% v/v, proporcionando el compuesto del título 4C (9,16 g, rendimiento del 60%) en forma de una espuma amarillo-pálido.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s,  $CH_3$  (Ac)), 2,26 (3H, s,  $CH_3$  (Ac)), 3,00 (3H, s,  $CH_3$  (Ms)), 3,01 (3H, s,  $CH_3$  (Ms)), 4,35-4,80 (8H, m, H-2', H-3', H-1''a+b, H-5'a+b,  $CH_2$ -bencilo), 5,72-5,73 (2H, m, H-1', H-5), 7,27-7,42 (5H, m, Ar), 7,70 (1 H, d, *J* 7,50, H-6), 9,50 (1 H, bs, NH),  $^{13}C$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20,66, 24,86 (2 x  $CH_3$  (Ac)), 37,40, 37,51 (2 x  $CH_3$  (Ms)), 67,67, 68,05, 73,84, 74,35, 77,89 (C-2', C-3', C-5', C-1''),  $CH_2$  (Bn)), 84,62 (C-4'), 94,58 (C-1'), 96,88 (C-5), 128,24, 128,27, 128,47, 136,59 (Ar), 146,72 (C-6), 154,25 (C-2'), 163,19 (C-4), 169,75, 170,59 (2 x CO).

## ES 2 269 113 T3

### Preparación de nucleósido 5C

Se disolvió el nucleósido 4C (5,6 g, 9,28 mmoles) en THF/H<sub>2</sub>O (90 ml, 1/1, v/v), y se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (2,34 g, 55,76 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró la mezcla bajo presión reducida hasta ca. 50 ml. Se partió el residuo entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Se extrajo la capa acuosa amarillo-brillante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Se añadió MeOH a las capas orgánicas agrupadas que contenían el producto precipitado, hasta que se obtuvo una solución transparente, la cual se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó bajo presión reducida. El material sólido amarillo-pálido restante se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto 5aC (3,75 g, rendimiento del 95%), el cual se utilizó sin purificaciones adicionales. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,15 (3H, s, CH<sub>3</sub> (Ms)), 3,89 (1 H, d, J 8, 06, H-1''a), 3,92 (1 H, s, H-3'), 4,06 (1 H, d, J 7, 87, H-1''b), 4,52 (1 H, s, H-2'), 4,56 (1 H, d, J 11, 54, CHaHb (Bn)), 4,60 (1H, d, J 2, 93, H-5'a), 4,64 (1 H, d, J 2,38, H-5'b), 4,67 (1 H, d, J 12,08, CHaHb (Bn)), 5,63 (1 H, s, H-1'), 5,89 (1 H, d, J 7, 51, H-5), 7,28-7,32 (5H, m, Ar), 7,70 (1 H, d, J 7,69, H-6), <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 35,53 (CH<sub>3</sub> (Ms)), 64,19, 70,97, 71,32, 75,31, 76,25 (C-2', C-3', C-5', C-1'', CH<sub>2</sub> (Bn)), 84,98 (C-4'), 87,56 (C-1'), 93,88 (C-5), 127,22, 127,32, 127,57, 136,53 (Ar), 139,05 (C-6), 155,61 (C-2), 165,81 (C-4).

### Preparación de benzoato 5aC y 3'-alcohol 6aC

Se disolvió mesilato crudo 5C (3,75 g, 8,86 mmoles) en DMF seco (100 ml) bajo N<sub>2</sub> y se añadieron benzoato de sodio (3,88 g, 26,58 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,33 g, 13,29 mmoles). Se calentó la suspensión hasta los 50°C y se agitó a esta temperatura durante 17 horas. El lodo sólido amarillo-pálido muy grueso resultante se diluyó con DMF (100 ml), y se añadió más benzoato de sodio (2,6 g, 18,04 mmoles) y se incrementó la temperatura hasta los 65°C. Se continuó agitando durante 5 horas a esta temperatura. A continuación se añadió más Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 g) y se agitó la mezcla durante otras 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se partió el residuo entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 ml) y se lavaron las capas orgánicas agrupadas con una solución hipersalina (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía columna en sílice: se empaquetó en MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2% v/v, y se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 2% al 4% v/v, proporcionando benzoato 5aC (3,35 g, 84%) en forma de material sólido amarillo-pálido.

Se añadió hidróxido de paladio (carbono húmedo al 20%, 174 mg) a una solución agitada del nucleósido 5aC (694 mg, 1,54 mmoles) en etanol (15 ml) y ciclohexano (6 ml). Se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó a esta temperatura durante 6 horas. Se añadió más hidróxido de paladio (87 mg) y más ciclohexano (3 ml) y se continuó agitando hasta reflujo durante 17 horas. A continuación se añadió más hidróxido de paladio (68 mg) y más ciclohexano (2 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 horas más. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se filtraron los catalizadores a través de una placa pequeña de Celite™. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida, proporcionando el 3'-alcohol libre 6aC (416 mg, rendimiento del 75%) en forma de material sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,96 (1H, d, J 8,97, H-1''a), 4,12 (1H, s, H-3'), 4,13 (1H, d, J 9, 00, H-1''b), 4,39 (1H, s, H-2'), 4,73 (1H, d, J 9,83, H-5'a), 4,84 (1 H, d, J 9,85, H-5'b), 5,59 (1 H, s, H-1'), 5,76 (1 H, d, J 7,41, H-5), 7,56-7,72 (3H, m, Ar), 7,75 (1H, d, J 7,45, H-6), 8,07-8,10 (2H, m, Ar), <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 59,27, 69,12, 70,55, 78,80 (C-5', C-3', C-2', C-1''), 85,92, 87,26 (C-1', C-4'), 93,54 (C-5), 128,02, 128,69, 128,98, 132,82 (Ar), 139,04 (C-6), 155,56 (C-2), 165,16 (C-4), 165,74 (CO).

### Preparación de diol 7aC

Se coevaporó el nucleósido 6aC (390 ml, 1,08 mmoles) con piridina seca (3x) y se redisolvió en piridina seca (5,0 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió cloruro de benzoilo (0,25 ml, 2,15 mmoles) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió MeOH (20 ml) seguido de la adición de 2 M NaOH (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 0°C y 5°C durante 20 minutos, a continuación se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó bajo presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía columna en sílice: se empaquetó en MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2% v/v, y se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 5% al 7% v/v, proporcionando el nucleósido protegido 7aC (97 mg, rendimiento del 25%) en forma de material sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3,71 (1 H, d, J 7,69, H-1''a), 3,79-3,82 (2H, m, H-5'a+b), 3,87-3,89 (2H, m, H-1''b, H-3'), 4,24 (1H, s, H-2'), 5,17 (1H, t, J 5,67, OH), 5,53 (1H, s, H-1'), 5,68 (1H, d, J 7,48, H-5), 7,40-7,65 (3H, m, Ar), 7,99 (2H, d, J 7,33, Ar), 8,25 (1 H, d, J 7, 51, H-6), 11,26 (1 H, bs, NH), <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 56,31, 68,53, 71,20, 78,69 (C-1'', C-2', C-3', C-5'), 87,50, 89,25 (C-1', C-4'), 96,03 (C-5), 128,52, 132,83 (Ar), 144,31 (C-6), 163,35 (C-4).

### Ejemplo 13

#### *1-(2-O-acetil-3-O-bencil-4-C-methansulfoniloximetil-5-O-metanosulfonil-β-D-ribofuranosil)-6-N-benzoiloadenina (4D)*

Se secó 6-N-Benzoiloadenina (11,02 g.; 46,1 mmoles) en el vacío durante la noche. Se coevaporó 1,2-Di-O-acetil-3-O-bencil-4-C-methansulfoniloximetil-5-O-metanosulfonil-D-ribofuranosa (19,6 g.; 38,4 mmoles) (3) en acetonitrilo anhidro (3 x 50 ml) y se secó en el vacío durante la noche. Se redisolvió en 1,2-dicloroetano anhidro (almacenados sobre filtros moleculares) (175 ml), se añadió 6-N-benzoiloadenina seguido de *N,O*-bistrimetilsililacetamida (25,1 ml,

## ES 2 269 113 T3

101,3 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió TMS-trifilato (13,9 ml, 76,8 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se sometió a reflujo por encima de 24 horas (solución marrón-rojo) y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se vertió la solución en una solución acuosa saturada helada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y se agitó durante 5 horas. Se filtró el precipitado, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 150 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía columna en sílice (con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 1% al 1,55%), proporcionando el compuesto 4D en forma de sólido ligeramente amarillo en un porcentaje del 68% (18,0 g). El RMN resultó compatible con los datos descritos en una patente anterior.

(1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-benciloxi-1-metanosulfoniloximetil-3-(6-*N*-benzoil-adenina-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (5*D*)

Se disolvió el compuesto 4D (17,9 g.; 26,1 mmoles) en THF (160 ml) y agua (110 ml). Se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (5,5 g.; 131 mmoles) y se agitó la mezcla durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó la solución con ACOH (~6 ml), proporcionando un precipitado. Se filtró el precipitado y se lavó con agua, proporcionando 5D en forma de sólido blanco-sucio con un rendimiento del 80% (11,6 g). Se aisló el compuesto 5D adicional a partir del licor madre mediante filtración en forma de sólido amarillo (940 mg; 6%). δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>): 8,63 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,04 (2H, m), 7,53-7,42 (3H, m), 7,25-7,21 (5H, m), 6,10 (1H, s), 4,82 (1H, s), 4,67-4,56 (4H, m), 4,41 (1H, s), 4,11 (1H, d, *J*= 7,9 Hz), 3,96 (1H, d, *J*=8,1 Hz), 3,04 (s, 3H), δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>): 165,5, 151,5, 150,8, 150,1, 140,6, 136,6, 133,1, 132,0, 128,2, 128,0, 127,9, 127,6, 127,3, 124,5, 86,0, 84,8, 78,1, 76,6, 71,8, 71,7, 64,7, 37,1.

(1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Benciloxi-1-benzoiloximetil-3-(6-*N*-benzoil-adenina-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (28)

Se disolvió (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Benciloxi-1-metanosulfoniloximetil-3-(6-*N*-benzoil-adenina-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (5D) (11,5 g.; 20,8 mmoles) en DMF anhidro (450 ml). Se añadió benzoato de sodio (5,40 g.; 37,4 mmoles) y se calentó la mezcla hasta los 90°C durante 7 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, se evaporizó y se coevaporizó con AcCN. Se redisolvió el residuo en diclorometano (150 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) y una solución hipersalina (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó proporcionando 12,5 g de un sólido amarillento. Se recristalizó a partir de EtOH:H<sub>2</sub>O (1250 ml; 1:1 v/v), proporcionando el compuesto 28 con un rendimiento del 88% (10,63 g). δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11,2 (1H, br s), 8,72 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,06 (2H, m), 7,94 (2H, m), 7,66 (2H, m), 7,54 (4H, m), 7,36-7,26 (5H, m), 6,11 (1 H, s), 4,97 (1 H, s), 4,82 (2H, s), 4,77 (1 H, s), 4,75 (1 H, d, *J*= 12,4 Hz), 4,69 (1H, d, *J*=11,9 Hz), 4,19 (1H, d, *J*=8,0 Hz), Hz), δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 165,3, 150,5, 141,9, 137,7, 133,7, 132,5, 129,3, 129,1, 128,9, 128,6, 128,5, 128,3, 127,7, 127,6, 125,7, 85,9, 85,3, 77,9, 77,1, 72,0, 71,3, 60,6.

(1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Benciloxi-1-hidroximetil-3-(adenin-9-il)-2,5-dioxabicyclo-[2.2.1]heptano (27)

Se suspendió el compuesto 28 (10,6 g.; 18,4 mmoles) en una mezcla de MeOH (100 ml) y hidróxido de amonio (250 ml). Se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente y se añadió más hidróxido de amonio (100 ml). Se añadió más hidróxido de amonio (50 ml) y después de 7 horas se agitó la mezcla durante la noche. Se volvió a añadir más hidróxido de amonio (50 ml) y se agitó la mezcla durante la noche, se filtró y se secó, proporcionando el compuesto 27 (6,12 g.; 90%) en forma de sólido blanco-sucio. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,19 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,33-7,30 (5H, m), 5,97 (1H, s), 5,19 (1H, t), 4,74 (1H, s), 4,63 (2H, s), 4,36 (1H, s), 3,96 (1H, d), 3,83 (3H, m), δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 88,0, 85,4, 77,3, 77,0, 72,1, 71,3, 56,8.

(1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Hidroxil-1-hidroximetil-3-(adenin-9-il)-2,5-dioxabicyclo-[2.2.1]heptano (30)

Se suspendió el compuesto 27 (6,0 g.; 16,2 mmoles) en MeOH (100 ml). Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>-C (2g) seguido de formato de amonio (8,2 g.; 130 mmoles) y se calentó la solución hasta los 60°C. Después de 3 horas se añadió más cantidad de catalizador (1 g.) seguido de formato de amonio (2 g). Después de 4 horas más, se filtró la solución caliente a través de un papel fino y se lavó con MeOH hirviendo (500 ml). Se agitó el catalizador en MeOH (200 ml) durante la noche y se filtró y a continuación se hirvió en MeOH:H<sub>2</sub>O (200 ml; 1:1 v/v). La evaporación proporcionó el compuesto 30 (~4 g.; 88%). δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,22 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,30 (2H, br s), 5,89 (1H, s), 5,68 (1 H, d, *J*=4,2 Hz), 5,05 (1H, t, *J*=5,8 Hz), 4,41 (1H, s), 4,25 (1H, d, *J*=3,7 Hz), 3,92 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 3,82 (2H, m), 3,76 (2H, d, *J*=7,9 Hz), δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 88,6, 85,4, 79,3, 71,5, 70,0, 56,8.

(1*R*,3*R*,4*R*,7*S*)-3-(6-*N*-Benzoiloadenina-9-il)-1-(4,4'-Dimetoxitriptyloximetil)-7-Hidroxil-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (31)

Se coevaporó el compuesto 30 (~4 g.; 14,3 mmoles) varias veces con piridina anhidra. Se resuspendió el compuesto en piridina anhidra (70 ml). Se añadió DMTCI (6,78g.; 20 mmoles), NEt<sub>3</sub> (2,8 ml; 20 mmoles) y DMAP (44 mg; 0,36 mmoles). Después de 4,5 horas a temperatura ambiente de añadió TMSCI (9,1 ml; 71,5 mmoles). Después de 45 minutos más se añadió BzCl (8,3 ml; 71,5 mmoles) y se agitó la mezcla durante la noche, se enfrió hasta la temperatura de 0°C seguido de la adición de agua (18 ml). Después de 5 minutos, se añadió hidróxido de amonio ((solución acuosa) del 25% al 32%) (35 ml). Se eliminó el baño refrigerante y se agitó al mezcla durante 35 minutos y se evaporó. Se redisolvió el residuo en diclorometano (150 ml) y en una solución hipersalina (150 ml). Se separaron las fases y se lavó

## ES 2 269 113 T3

la fase orgánica en una solución hipersalina (150 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó (2 veces) mediante cromatografía columna en gel de sílice (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a un porcentaje del 0,5% al 2,5% con NEt<sub>3</sub> al 0,5%), proporcionando el compuesto 31 en forma de sólido ligeramente amarillo, el cual se disolvió en diclorometano (5 ml) y se precipitó en hexanos de vórtice rápido (400 ml) y se filtró. Rendimiento (7,0 g.; 63% a partir del compuesto 27). El RMN resultó compatible con datos anteriormente descritos (A. A. Koshkin, S. K. Singh, P. Nielsen, V. K. Rajwanshi, R. Kumar, M. Meldgaard, C. E. Olsen y J. Wengel; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3607-3630).

### Ejemplo 14

#### 10 *9-(2-O-acetil-3-O-bencil-4-C-metanosulfonoximetil-5-O-metanosulfonil-β-D-ribofuranosil)-hipoxantina (4E)*

Se añadió BSA (5,3 ml, 21,8 mmoles) a una mezcla del compuesto 3 (4,65 g, 9,13 mmoles) e hipoxantina (1,5 g, 10,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (45 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se añadió triflato de trimetilsililo (1,8 ml, 10,0 mmoles) gota a gota, la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (50 ml), se lavó la solución con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía columna en gel de sílice (metanol/diclorometano al porcentaje del 1,4% al 6% como eluyente), proporcionando 4,5 g (84%) de material sólido blanco que consistía de dos isómeros (ca. una relación 1:4 mediante <sup>1</sup>H-MR), el cual se utilizó síntesis posteriores sin purificación adicional. Para el compuesto 4E:

20  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 12,83 (1 H, br s, NH), 8,32, 7,95 (2H, 2 x s, 8-H, 2-H), 7,40-7,31 (5H, m, Bn), 6,18 (1H, d, *J*3,5,1'-H), 6,00 (1H, dd, *J*'5,9, *J*'3,5, 2'-H), 5,03 (1H, d, *J*6,0,3'-H), 4,65 (2H, s), 4,64 (1 H, d, *J* 11,0), 4,47 (1H, d, *J* 10,6), 4,42 (1H, d, *J* 10,5), 4,39 (1H, d, *J*11,4), 3,03, 2,96 (2 x 3H, 2 s, metanosulfonilos), 2,11 (3H, s, acetilo),  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 169,5 (CH<sub>3</sub>CO), 158,4 (C-6), 148,0 (C-4), 145,8 (C-2), 139,6 (C-8), 136,4, 128,5, 128,4, 128,3, (Bn), 125,4 (C-5), 25 87,8, 84,2, 77,6, 74,6, 73,8, 67,6, 67,4 (ribosa, Bn), 37,6, 37,4 (metanosulfonilos), 20,5 (acetilo).

#### *(1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-metanosulfonoximetil-3-(hipoxantin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (21)*

30 Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH a una solución del compuesto 4E en 1,4-dioxano (80 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió ácido acético (20 ml), se concentró la solución bajo presión reducida hasta ca. la mitad de su volumen y se enfrió en un baño de hielo. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua helada y se secó en el vacío. Rendimiento: 2,4 g (73%) de material sólido blanco que consistía de dos isómeros (ca. 1:10 mediante <sup>1</sup>H-RMN). Para el compuesto 21:

35  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl/DMSO-d<sub>6</sub>) 12,31 (1 H, br s, NH), 7,92, 7,86 (2H, 2 x s, 8-H, 2-H), 7,32-7,28 (5H, m, Bn), 6,02 (1 H, s, 1'-H), 4,75 (1 H, s, 2'-H), 4,65 (2H, s), 4,63 (1 H, d, *J* 7,5), 4,60 (1 H, d, *J* 7,2), 4,31 (1 H, s, 3'-H), 4,18 (1 H, d, *J* 8,1), 4,01 (1H, d, *J* 8,1), 3,08 (3H, 2 s, metanosulfonilo),  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl/DMSO-d<sub>6</sub>) 156,7 (C-6), 146,6 (C-4), 144,9 (C-2), 136,4, 136,3, 127,9, 127,6, 127,3, (C-8, Bn), 125,0 (C-5), 85,9, 84,7, 77,0, 76,7, 71,8, 71,7, 64,5 (ribosa, Bn), 37,1, (metanosulfonilo).

#### 40 *(1S,3R,4R,7S)-1-Benzoiloximetil-7-benciloxi-3-(hipoxantin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (22)*

45 Se agitó una mezcla del compuesto 21 (dos isómeros; 1,95 g, 4,36 mmoles) y benzoato de sodio (0,94 g, 6,54 mmoles) en DMF anhidro (100 ml) a 80°C durante 24 horas. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró en un aceite. Se separó el residuo mediante cromatografía columna en gel de sílice (metanol/diclorometano al porcentaje del 2% al 3,5% como eluyente), proporcionando 1,5 g (73%) del compuesto 22 en forma de material sólido blanco.

50  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 13,08 (1 H, br s, NH), 8,23, (1 H, s 8-H), 7,98 (2H, m, Bz), 7,89 (1 H, s, 2-H), 7,60 (1H, m, Bz), 7,46 (2H, m, Bz), 7,25-7,23 (5H, m, Bn), 6,05 (1H, s, 1'-H), 4,83 (1 H, s, 2'-H), 4,80 (1H, d, *J* 12,6), 4,68 (1H, d, *J* 11,9), 4,67 (1H, d, *J* 12,8), 4,57 (1H, d, *J* 11,7), 4,28 (1H, d, *J*8,2), 4,27 (1H, s, 3'-H), 4,10 (1H, d, *J*7,9),  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 165,7 (Bz), 158,8 (C-6), 147,6 (C-4), 145,3 (C-2), 137,2 (C-8), 136,4, 133,4, 129,4, 129,0, 128,5, 128,4, 128,1, 127,7 (Bz, Bn), 125,1 (C-5), 86,6, 85,8, 77,1, 77,0, 72,5, 72,4, 59,6 (ribosa, Bn).

#### 55 *(1S,3R,4R,7S)-7-Benciloxi-1-hidroximetil-3-(hipoxantin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (23)*

Se añadió NaOH 2M (2 ml) a una solución del compuesto 22 en metanol (20 ml) y 15 minutos más tarde se añadió ácido acético (2 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en el vacío. Rendimiento: 0,69 g (85%) del compuesto 23 en forma de material sólido blanco.

60  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,16, (1H, s 8-H), 8,06 (1H, s, 2-H), 7,30-7,20 (5H, m, Bn), 5,95 (1H, s, 1'-H), 4,69 (1H, s, 2'-H), 4,63 (2H, s, Bn), 4,28 (1 H, s, 3'-H), 3,95 (1 H, d, *J* 7,7), 3,83 (3H, m),  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 156,6 (C-6), 147,3 (C-4), 146,1 (C-2), 137,9 (C-8), 137,3, 128,3, 127,6, 127,5 (Bn), 124,5 (C-5), 88,2, 85,4, 77,0, 72,1, 71,3, 56,7 (ribosa, Bn).

#### 65 *(1R,3R,4R,7S)-1-(4,4'-Dimetoxitriptyloxyetil)-7-benciloxi-3-(hipoxantin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (24)*

Se añadió cloruro-DMTF (0,7 g, 2,07 mmoles) a una suspensión del compuesto 23 en piridina anhidra y se agitó la mezcla a 80°C (baño de aceite) durante 2 horas. Se diluyó la solución con acetato de etilo (150 ml), se lavó con

## ES 2 269 113 T3

NaHCO<sub>3</sub> (200 ml), agua (2x200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC en gel de sílice (metanol/diclorometano al porcentaje del 1% al 4% como eluyente conteniendo piridina al 0,5%), proporcionando 1,02 g (92%) del compuesto 24 en forma de material sólido blanco.

5  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 13,15 (1H, br s, NH), 8,23, (1 H, s 8-H), 8,15 (1H, s, 2-H), 7,45 (m, 2H, DMT), 7,36-7,12 (12H, m, Bn, DMT), 6,86-6,80 (m, 4H, DMT), 6,07 (1H, s, 1'-H), 4,71 (1H, s, 2'-H), 4,56 (1H, d, *J* 11,7, Bn), 4,61 (1H, d, *J* 11,7, Bn), 4,32 (1 H, s, 3'-H), 4,03 3,95 (1H, d, *J* 7,8), 3,95 (1 H, d, *J* 7,8), 3,78, 3,77 (6H, 2 x s, DMT), 3,58 (1 H, d, *J* 10,9), 3,45 (1 H, d, *J* 11,0),  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 159,1, 158,5, 147,6, 145,1, 144,2, 137,5, 136,7, 135,3, 135,2, 129,9, 129,8, 128,9, 128,3, 128,1, 127,9, 127,6, 126,9, 125,2, 113,2 (DMT, Bn, hipoxantina), 4 (ribosa, Bn), 55,1 (DMT).

10 (1*R*,3*R*,4*R*,7*S*)-1-(4,4'-Dimetoxitriptyloxyetil)-7-hidroxi-3-(hipoxantin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (25)

Se añadió formato de sodio (1,2 g) a una mezcla del compuesto 24 (1,02 g, 0,52 mmoles) y Pd/C (10%, 0,5 g) en metanol (20 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando un material sólido blanco, el cual se cristalizó a partir de etanol/agua al 50%, proporcionando 680 mg (77%) del compuesto 25.

20  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,12, (1H, s 8-H), 8,09 (1H, s, 2-H), 7,43-7,24 (m, 9H, DMT), 6,90 (m, 4H, DMT), 5,97 (1H, s, 1'-H), 4,44 (1H, s, 2'-H), 4,33 (1 H, s, 3'-H), 3,97 (1H, d, *J* 7,5, Bn), 3,91 (1 H, d, *J* 7,7), 3,74 (6H, s, DMT), 3,55 (1 H, d, *J* 10,6),  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 158,2, 156,6, 147,3, 146,1, 144,8, 137,1, 135,5, 135,3, 129,8, 127,9, 127,7, 126,8, 124,6, 113,3 (DMT, hipoxantina), 87,1, 85,6, 79,3, 71,8, 70,5, 59,9 (ribosa), 55,1 (DMT).

25 (1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-1-Benzoiloximetil 7-benciloxi-3-(6-cloropurin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (26)

Se añadieron cloruro de tionilo (2,1 ml, 29 mmoles) y DMF (1 ml) a una solución del compuesto 22 (1,24 g, 2,62 mmoles) en diclorometano. Se agitó la mezcla a 30°C (baño de aceite) durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, 100 ml) y con agua (2 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró bajo presión reducida. Se purificó un residuo sólido blanco mediante cromatografía columna en gel de sílice utilizando metanol/diclorometano al porcentaje del 0% al 2% como eluyente. Rendimiento: 1,2 g (93%) del compuesto 26 en forma de material sólido blanco.

35  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 8,69 (1H, s, 8-H), 8,16 (1H, s, 2-H), 7,95 (2H, m, Bz), 7,62 (1H, m, Bz), 7,46 (2H, m, Bz), 7,25-7,20 (5H, m, Bn), 6,11 (1H, s, 1'-H), 4,93 (1H, s, 2'-H), 4,82 (1H, d, *J* 12,7), 4,68 (1H, d, *J* 11,9), 4,65 (1H, d, *J* 12,7), 4,57 (1H, d, *J* 11,9), 4,31 (1H, d, *J* 8,0), 4,26 (1H, s, 3'-H), 4,12 (1H, d, *J* 8,0),  $\delta_{\text{C}}$  (CD<sub>3</sub>Cl) 165,7 (Bz), 152,0, 151,3, 150,1, 142,4, 136,2, 133,5, 132,0, 129,4, 129,0, 128,5, 128,4, 128,2, 127,7, 86,9, 86,0, 77,1, 76,7, 72,6, 72,4, 59,5.

(1*S*,3*R*,4*R*,7*S*)-7-Benciloxi-1-hidroximetil-3-(adenin-9-il)-2,5-dioxabicyclo[2.2.1]heptano (27)

40 Se añadió NH<sub>4</sub>OH al 32% (20 ml) a una solución del compuesto 26 (1,2 g, 2,43 mmoles) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron parcialmente los solventes bajo presión reducida (ca. la mitad del volumen) y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se recogió el precipitado y se recrystalizó a partir de agua, proporcionando el compuesto 27 (450 mg, 50,3%) en forma de material sólido blanco.

45  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,17, (1H, s 8-H), 8,13 (1H, s, 2-H), 7,30-7,20 (5H, m, Bn), 5,95 (1 H, s, 1'-H), 5,15 (1H, t, *J* 5,1, 5'-OH), 4,72 (1H, s, 2'-H), 4,61 (2H, s, Bn), 4,34 (1H, s, 3'-H), 3,94 (1H, d, *J* 7,7), 3,81 (3H, m),  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 156,0 (C-6), 152,7 (C-4), 148,6 (C-2), 137,9 (C-8), 128,2, 127,6, 127,5 (Bn), 119,0 (C-5), 77,0, 72,0, 71,2, 56,8 (ribosa, Bn).

50

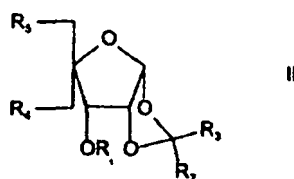
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de un nuevo intermediario con la fórmula general II:



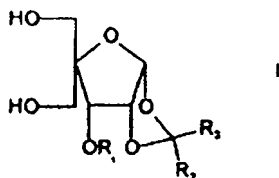
15 en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

20 cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, o  $R_2$  y  $R_3$  representen conjuntamente alquilenos  $C_{3-7}$ ; a condición de que  $R_2$  y  $R_3$  no sean ambos hidrógeno y

25 cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente  $R'SO_2O-$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

comprendiendo dicho procedimiento la etapa siguiente:

30 tratamiento de un compuesto (en lo sucesivo denominado "material de partida") con la fórmula general I:



35 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal como se ha indicado anteriormente;

con la fórmula  $R'SO_2X$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre bencilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, 4-fenilbencilo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoilo y fenilo.

40 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  se selecciona de entre bencilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, 4-fenilbencilo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoilo y fenilo.

45 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  representa independientemente hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, o  $R_2$  y  $R_3$  representan conjuntamente 1,5-pentileno.

50 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  representa independientemente hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo o feniletilo.

55 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R'$  se selecciona de entre metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, nonafluorobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, bencilo, *o*-, *m*- o *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, fenilo, *o*-, *m*- o *p*-bromofenilo, *p*-nitrofenilo, y  $X$  se selecciona de entre halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo y yodo.

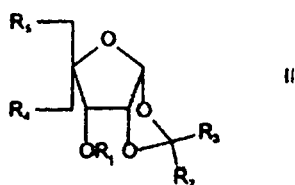
60 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que  $R'SO_2X$  se selecciona de entre cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, 2,2,2-cloruro de trifluoroetanosulfonilo, cloruro de propanosulfonilo, cloruro de *iso*-propanosulfonilo, cloruro de butanosulfonilo, cloruro de nonafluorobutanosulfonilo, cloruro de ciclopentanosulfonilo, cloruro de hexanosulfonilo, cloruro de ciclohexanosulfonilo, cloruro de  $\alpha$ -toluenosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de *p*-bromobenzenosulfonilo y cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo.

65 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que  $R'SO_2X$  se selecciona de entre cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, 2,2,2-cloruro de trifluoroetanosulfonilo, cloruro de nonafluorobutanosulfonilo, cloruro de  $\alpha$ -toluenosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que  $R'SO_2X$  es cloruro de metanosulfonilo.

## ES 2 269 113 T3

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la proporción entre el compuesto I y  $R'SO_2X$  se encuentra comprendida en el intervalo entre 1:2 y 1:10.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la proporción entre el compuesto I y  $R'SO_2X$  se encuentra comprendida en el intervalo entre 1:2 y 1:5.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la proporción entre el compuesto I y  $R'SO_2X$  se encuentra comprendida en el intervalo entre 1:2 y 1:4.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la proporción entre el compuesto I y  $R'SO_2X$  se encuentra comprendida en el intervalo entre 1:2,5 y 1:3,5.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto I se trata posteriormente con dos haluros de sulfonilo diferentes,  $R^{III}SO_2X$  y  $R^{IV}SO_2X$ , en los que  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  se seleccionan independientemente de entre el grupo de sustituyentes definidos para  $R'$ , a condición de que  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  no representen el mismo grupo, y X sea un halógeno.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto I se trata primero con  $R^{III}SO_2X$  en la proporción 1:1 a 1:1,5, proporcionando el compuesto II, en el que  $R_4$  es  $R^{III}SO_2O-$  y  $R_5$  es hidróxilo, y a continuación, el compuesto II formado se trata con  $R^{IV}SO_2X$  en la proporción 1:1 a 1:2,5, proporcionando el compuesto II en el que  $R_4$  es  $R^{III}SO_2O-$  y  $R_5$  es  $R^{IV}SO_2O-$ .
15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo en presencia de una base, tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina e hidróxido de sodio.
16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo en presencia de piridina, 4-dimetilamino-piridina.
17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo en presencia de piridina.
18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo en presencia de un solvente seleccionado de entre, piridina, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, benceno, éter, acetato de etilo, acetonitrilo, trietilamina, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, y 1,2-dicloroetano.
19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que la base y el solvente están constituidos por la misma sustancia.
20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre  $-30^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ .
21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre  $-5^\circ\text{C}$  y  $30^\circ\text{C}$ .
22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el tratamiento del compuesto I con el haluro de sulfonilo se lleva a cabo preferentemente a una temperatura comprendida entre  $0^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ .
23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que  $R_1$  es bencilo.
24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, fenilo, bencilo, feniletilo, o  $R_2$  y  $R_3$  representan conjuntamente 1,5-pentileno.
25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que  $R_2$  y  $R_3$  representan ambos metilo.
26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que  $R_1$  representa bencilo y  $R_2$  y  $R_3$  representan ambos metilo.
27. Compuesto con la fórmula general II:



## ES 2 269 113 T3

en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

5 cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, o  $R_2$  y  $R_3$  representen conjuntamente alquileo  $C_{3-7}$ ; a condición de que  $R_2$  y  $R_3$  no sean ambos hidrógeno y

10 cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente  $R'SO_2O-$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que  $R_1$  se selecciona de entre bencilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, tetrahidropirano, benzoilo y fenilo.

15 29. Compuesto según la reivindicación 28, en el que  $R_1$  representa bencilo.

30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  representa independientemente hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, o  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan conjuntamente de entre 1,3-propileno, 1,4-butileno y 1,5-pentileno.

20 31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo y feniletilo.

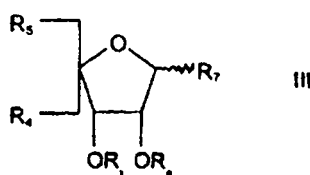
25 32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_2$  y  $R_3$  es metilo.

30 33. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  se selecciona de entre metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, propanosulfonilo, *iso*-propanosulfonilo, butanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, pentanosulfonilo, ciclohexanosulfonilo, hexanosulfonilo, ciclohexanosulfonilo,  $\alpha$ -toluenosulfonilo, 2-cloro- $\alpha$ -toluenosulfonilo, *o*-, *m*-, *p*-toluenosulfonilo, benzenosulfonilo, *o*-, *m*-, *p*-bromobenzenosulfonilo, y *o*-, *m*-, *p*-nitrobenzenosulfonilo.

35 34. Compuesto según la reivindicación 33, en el que cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  se selecciona de entre metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, y *p*-bromobenzenosulfonilo.

35. Compuesto según la reivindicación 34, en el que los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  son metanosulfonilo.

40 36. Compuesto con la fórmula general III:



50 en la que  $R_1$  se selecciona de entre arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-2-ilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

55 cada uno de los sustituyentes  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente  $R'SO_2O-$ , en la que  $R'$  se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; y

$R_6$  se selecciona de entre hidrógeno, carbonilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y tri(alquil/aril) sililo; y

60  $R_7$  se selecciona de entre carbonilo (alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, halógeno, ariltio opcionalmente sustituido, alquiltio  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, y ariloxi opcionalmente sustituido.

37. Compuesto según la reivindicación 36, en el que  $R_1$  se selecciona de entre bencilo, *o*-, *m*-, y *p*-metilbencilo, 2-clorobencilo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoilo, fenilo.

65 38. Compuesto según la reivindicación 31, en el que  $R_1$  es bencilo.

## ES 2 269 113 T3

39. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en el que cada uno de los sustituyentes R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se selecciona de entre metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, 2,2,2-trifluoroetanosulfoniloxi, propanosulfoniloxi, *iso*-propanosulfoniloxi, butanosulfoniloxi, nonafluorobutanosulfoniloxi, pentanosulfoniloxi, ciclopentanosulfoniloxi, hexanosulfoniloxi, ciclohexanosulfoniloxi,  $\alpha$ -toluenosulfoniloxi, 2-cloro- $\alpha$ -toluenosulfoniloxi, *o*-, *m*-, *p*-toluenosulfoniloxi, benzenosulfoniloxi, *o*-, *m*-, *p*-bromobenzenosulfoniloxi, y *o*-, *m*-, *p*-nitrobenzenosulfoniloxi.

40. Compuesto según la reivindicación 39, en el que cada uno de los sustituyentes R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se selecciona de entre metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, y *p*-bromobenzenosulfoniloxi.

41. Compuesto según la reivindicación 40, en el que los sustituyentes R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son metanosulfoniloxi.

42. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, en el que R<sub>6</sub> representa acetilo, benzoilo, *m*-trifluorometilbenzoilo y bencilo.

43. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 36 a 42, en el que R<sub>7</sub> representa acetiloxi, metoxi, etoxi, cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro y -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

44. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 36 a 43, en el que R<sub>1</sub> representa bencilo y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan ambos de entre metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, 2,2,2-trifluoroetanosulfoniloxi, butanosulfoniloxi, nonafluorobutanosulfoniloxi,  $\alpha$ -toluenosulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, benzenosulfoniloxi, *p*-bromobenzenosulfoniloxi, y *p*-nitrobenzenosulfoniloxi.

45. Compuesto según la reivindicación 44, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan ambos de entre metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi y *p*-bromobenzenosulfoniloxi.

46. Compuesto según la reivindicación 45, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan ambos de entre metanosulfoniloxi y *p*-toluenosulfoniloxi.

47. Compuesto según la reivindicación 46, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan ambos metanosulfoniloxi.

48. Compuesto según la reivindicación 46, en el que R<sub>1</sub> representa bencilo, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan metanosulfoniloxi, R<sub>6</sub> representa acetilo, y R<sub>7</sub> representa acetiloxi.

49. Utilización del compuesto de la fórmula II, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 27 a 35, para la preparación de [2.2.1]biciclo nucleósidos y derivados de los mismos.

50. Utilización del compuesto de la fórmula III, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 36 a 48, para la preparación de [2.2.1]biciclo nucleósidos y derivados de los mismos.

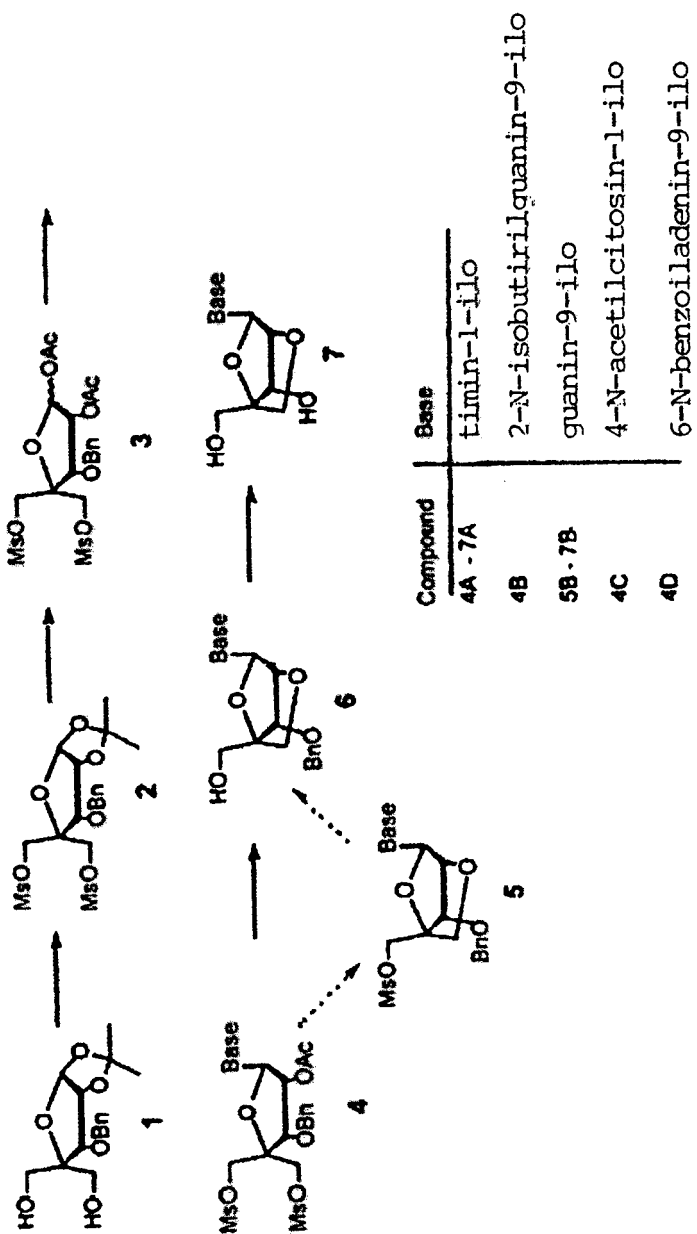


Fig. 1

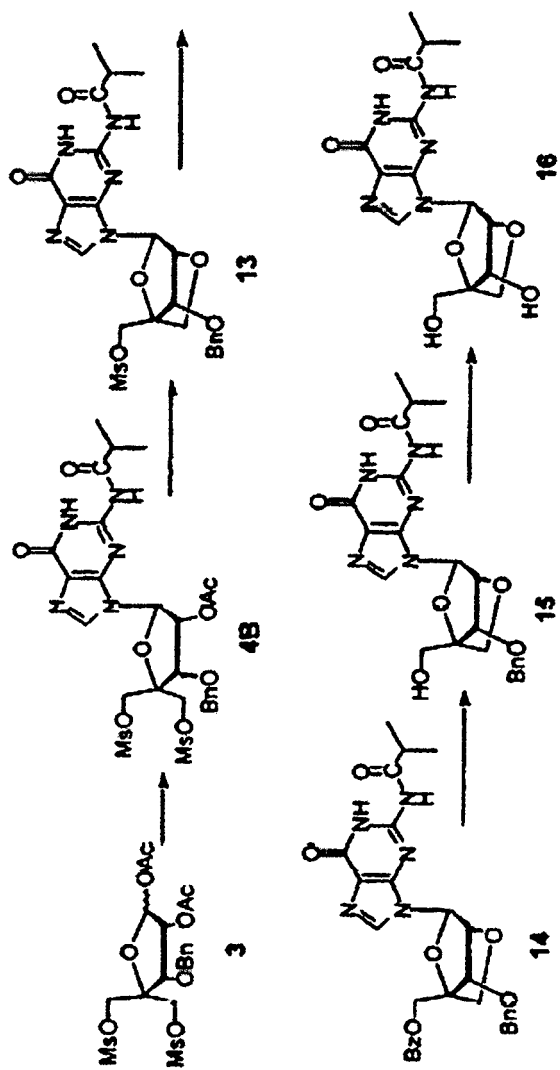


Fig. 2

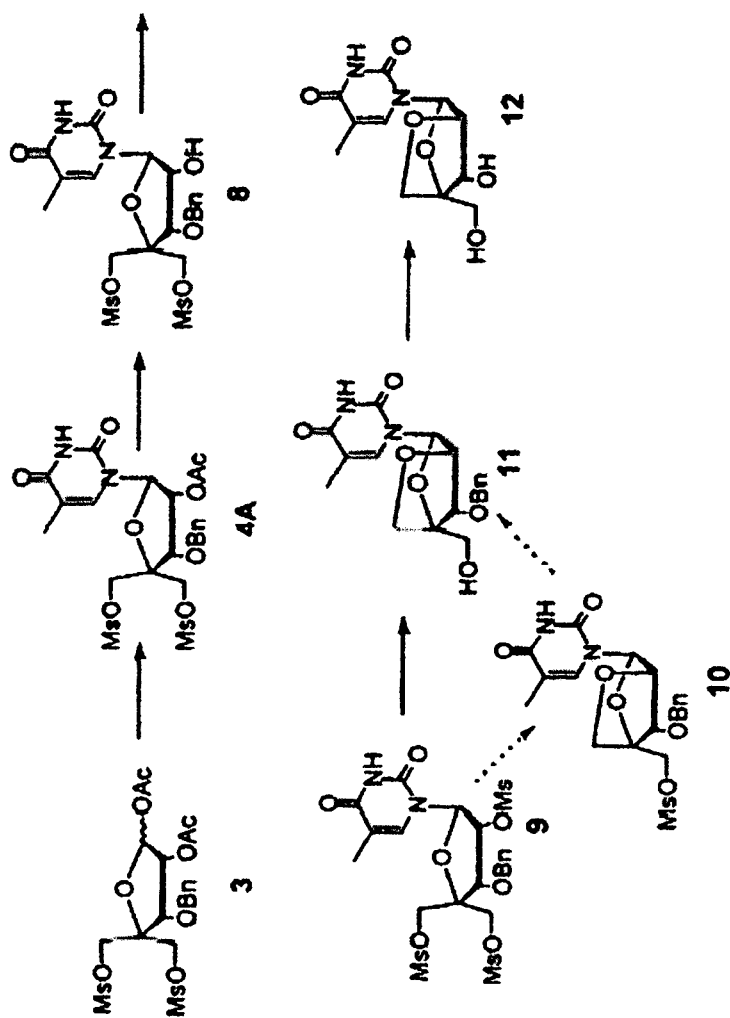


Fig. 3

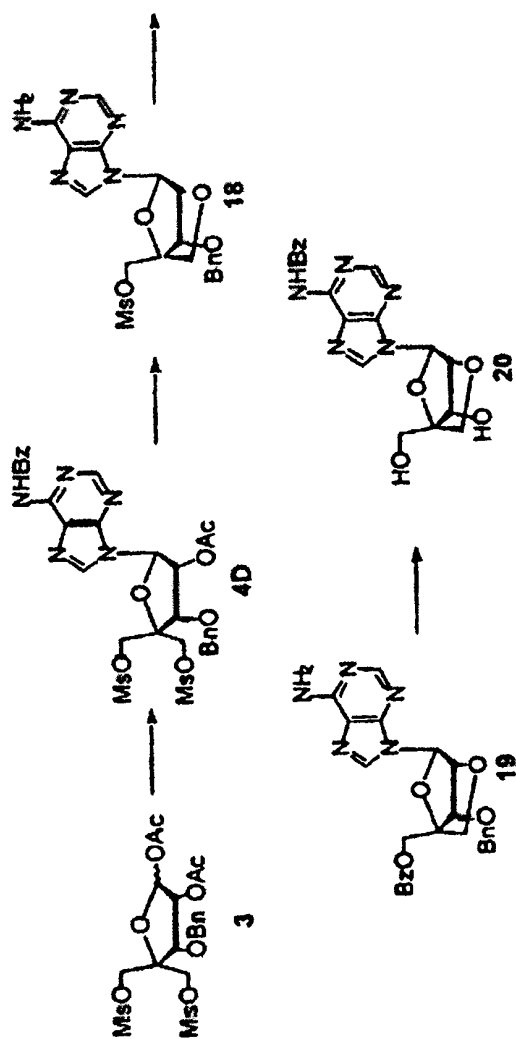


Fig. 4

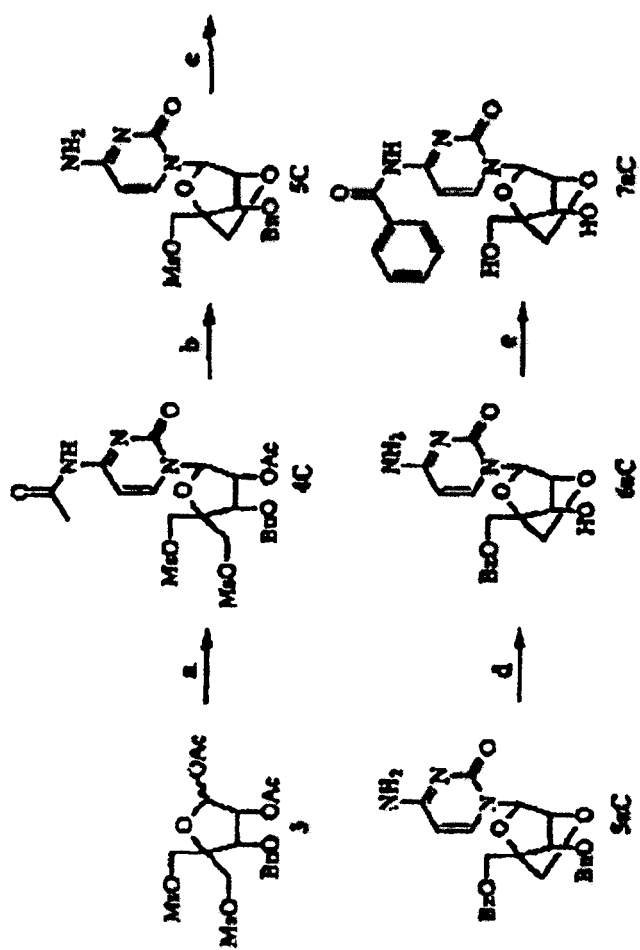


Fig. 5

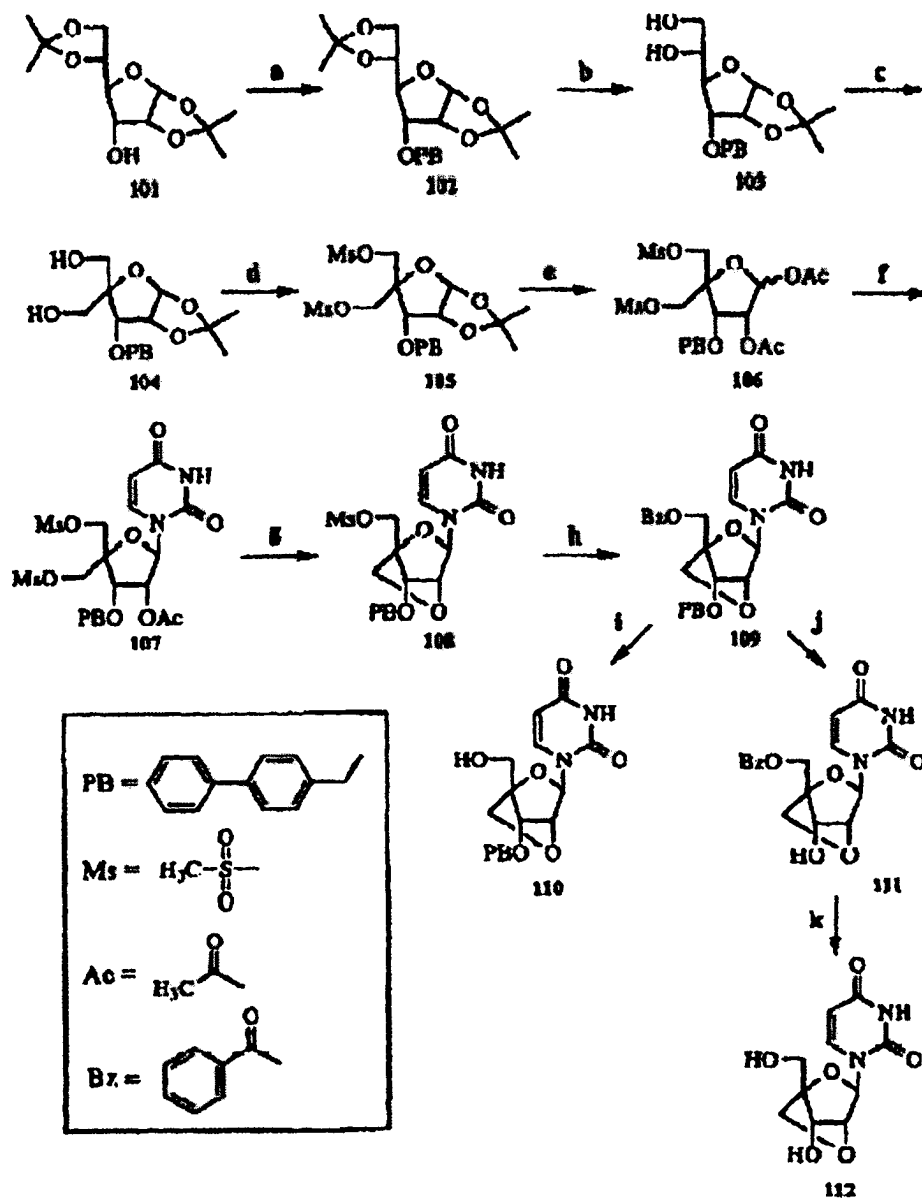


Fig. 6

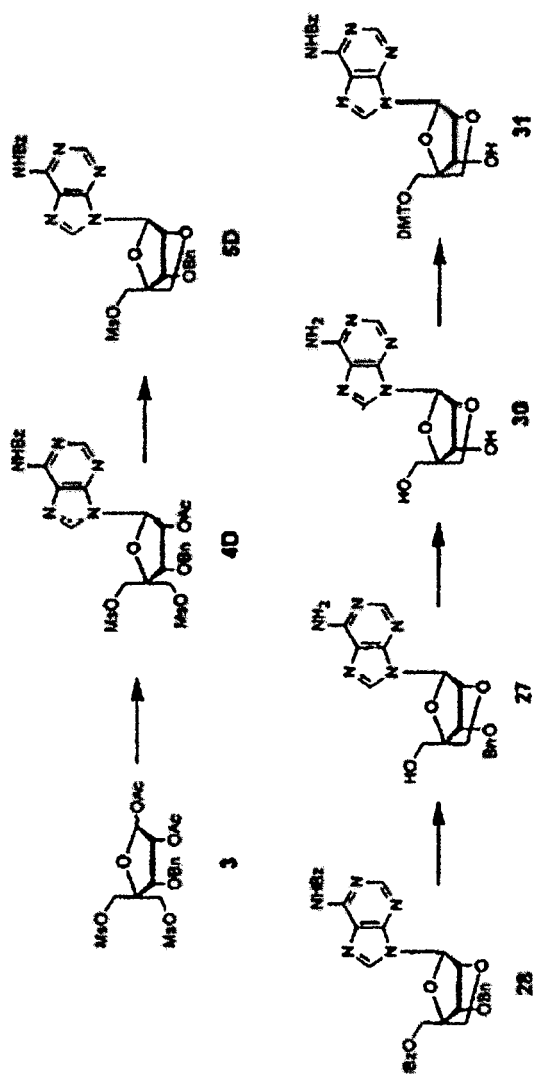


Fig. 7