



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2019 00316**

(22) Data de depozit: **30/05/2019**

(41) Data publicării cererii:  
**30/12/2020** BOPI nr. **12/2020**

(71) Solicitant:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF  
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **TĂNASE CONSTANTIN,  
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,  
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ  
NR.14, BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **MIHAI ELENA, ALEEA FIZICIENILOR,  
NR.8, BL.3D, ET.3, AP.73, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **ANALOGI NOI 1 - HOMOCARBONUCLEOZIDICI CU UN  
FRAGMENT RIGIDIZAT BICICLO (2.2.1) HEPTANIC**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la analogi de 1'-homocarbociclo-nucleozide optic active sau racemice cu acțiune anti-virală și/sau antitumorală. Derivații, conform invenției, conțin ca bază heterociclică o pirimidină, 6-clorpurină, adenină sau adenină substituită în poziția 6, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare

specifică, legat de atomul de azot N<sup>1</sup> sau N<sup>6</sup> al bazei prin intermediul grupei metilenice exociclice, având formula generală I, în care R<sup>1</sup> este H sau o grupare protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.

Revendicări: 8



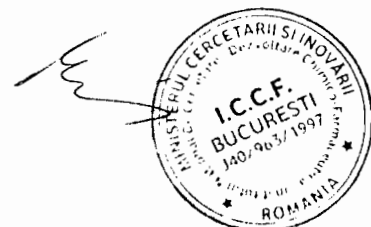
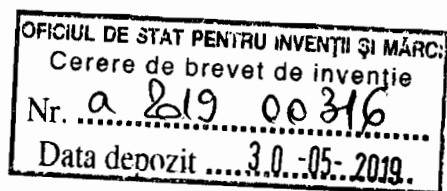
Invenția se referă la nucleozide carbociclice 1'-homo ce conțin un fragment biciclo[2.2.1]heptanic funcționalizat, iar ca bază heterociclică, o baza pirimidinică, adenină, adenină N<sup>6</sup>-substituită sau purină cu o grupă 6-clor și 6-alcileter și la un procedeu de obținere a acestora.

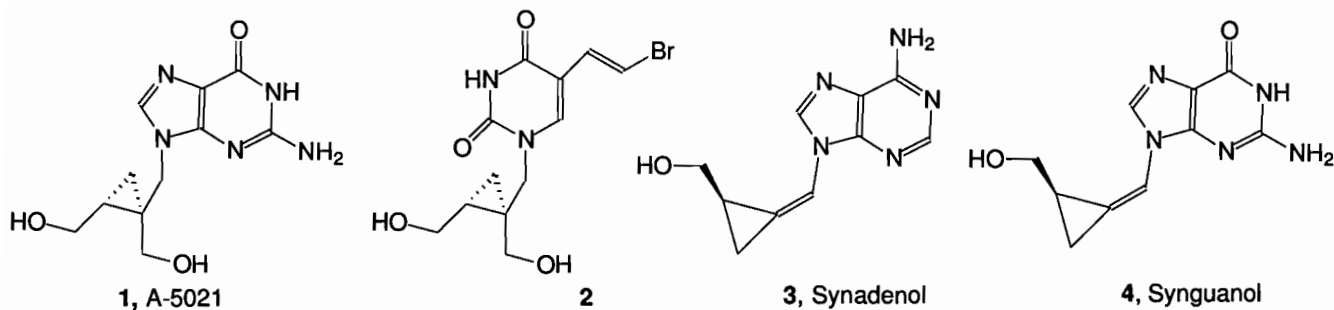
Se cunoaște că medicamentele utilizate în tratamentul bolilor virale și anticanceroase sunt din clase chimice numeroase, cele din clasa nucleozidelor avînd o pondere de ~50 %. Deși utilizate de multă vreme, toxicitatea acestora și rezistența dobîndită în timp la utilizarea pe termen lung au impus extinderea cercetărilor pentru obținerea de analogi noi mai activi și mai selectivi pentru anumite boli virale sau tumorale, dar și cu efecte secundare cît mai scăzute. Cercetarile au fost orientate către modificarea *radicalului glicozidic*, inclusiv cu înlocuirea grupei enol-eterice cu o grupă metilen, care au mărit stabilitatea compușilor în sistemul enzimatic (în special fosforilaze și hidrolaze), funcționarea inelului ciclopentanic rezultat sau înlocuirea acestuia cu alte fragmente structurale mono-, bi- sau policiclice. Deasemenea către *modificarea nucleobazei* sau substituția acesteia, sau către modificari combinate, radical glicozidic-nucleobază. Rezultatele au fost spectaculoase, molecule noi au devenit medicamente recunoscute cu activitate antivirală sau antitumorală (Blagosklonny, M. V. *Cell Cycle* **2004**, 3:5, 1035-1042, Shelton, J. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (23), 14379–14455, De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1438–1450, Seley-Radtke, K. L. *Antiviral Res.* **2018**, 154, 66–86).

O altă direcție de cercetare constă în introducerea unei grupe metilenice între nucleobază și fragmentul glicozidic, modificat sau substituit, cu formarea unei "1'-homonucleozide". Aceasta conferă moleculei cîteva proprietăți: 1) grupa metilen permite o rotație liberă între nucleobază și radicalul "glicozidic", care este benefică pentru legarea moleculei în pocketul enzimei/proteinei, 2) interacțiunile sterice și electronice între nucleobază și radicalul "glicozidic" sunt mai reduse, 3) distanța între 5'-OH și atomul de azot N<sup>1</sup> sau N<sup>9</sup> al nucleobazei este mai mare și de multe ori este considerat motivul pentru activitatea biologică sau lipsa acesteia, 4) lipofilitatea moleculei este ușor mai mare și aceasta ajută la transferul substanței active prin peretele celular în interiorul celulei, etc. (Wroblewski, A. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 118, 121-142).

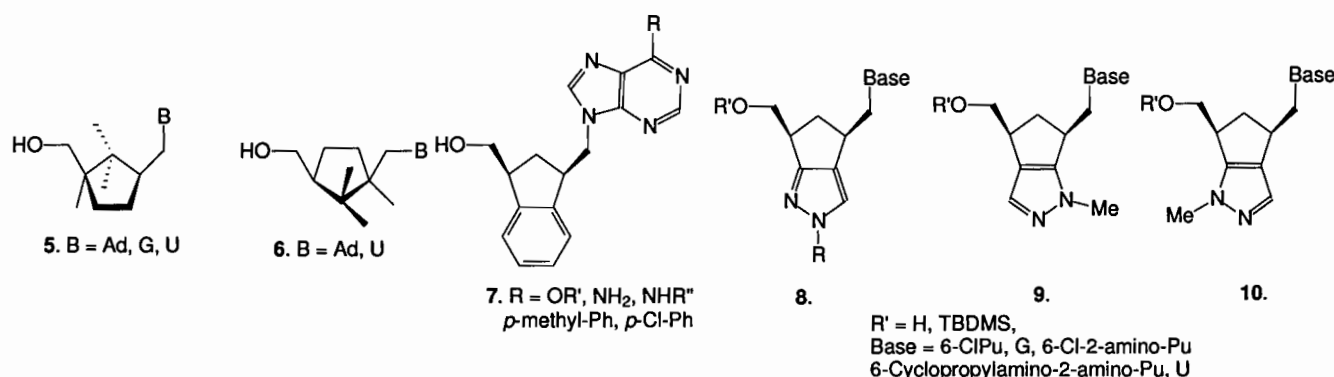
În cazul nucleozidelor cu un fragment glicozidic "tetrahidrofuranic", 1'-homonucleozidele au avut, de regulă, activitate mai mică decît a nucleozidelor fără grupa metilenică. Dar pentru 1'-homocarbanucleozide, introducerea grupei metilenice a fost benefică, astfel:

-O grupă *ciclopropil* a conferit compusului **1** activitate antiherpetică importantă, iar compusului **2** o activitate anti-VZV mare (Onishi, T. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 278-282), iar compușilor **3** și **4** activitate antivirală foarte mare împotriva virușilor HCM și EpsteinBarr (Qiu, Y. L. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 10–23, Baldanti, F. *Antivir. Res.* **2002**, 56, 273–278).



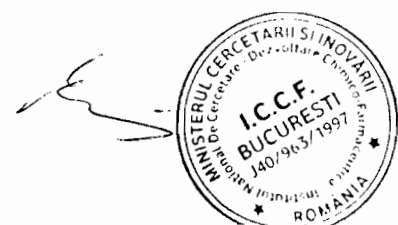


-Un radical *2,2,3-trimetilciclopentanol* în compusul **5** a conferit activitate antivirală împotriva HIV-1, HIV-2 sau anticanceroasă pe liniile celulare canceroase Molt4/C8, L1210/0 (Blanco, J. M. *Nucleoside, Nucleotides*, **1997**, *16*, 159-171, Nieto, Nieto, M. J. *Nucleoside, Nucleotides*, **1998**, *17*, 1255-1266) unora dintre analogii cu nucleobază 6-Cl-purină, dar inversia conformației restului ciclopentanic a redus activitatea biologică a compusului **6** (M. J. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, **2002**, *21*, 243-255).



-Un radical *hydroxymetyl indan* în compușii **7** cu purină substituită în poziția 6 cu o grupă *p*-Cl-fenil sau *p*-metilfenil, ca nucleobază, au conferit activitate antitumorală mare pe celulele canceroase L1210/0, Molt4/C8 (IC<sub>50</sub> = 1.4-5.7 μg/mL) și CEM (IC<sub>50</sub> = 0.63-3.3 μg/mL) (Fernandez, F. *Synthesis*, **2002**, *21* 1084-1090).

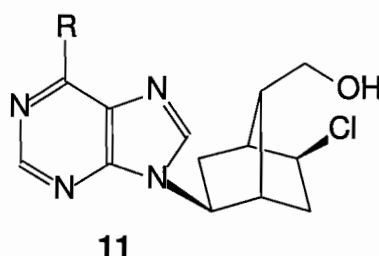
- Un radical ciclopenta[*c*]pirazol (Garcia, M. D. et al *Synthesis*, **2005**, 925-932) sau ciclopenta[*d*]pirazol (Garcia, M. D. et al *Synthesis*, **2006**, 73-80, *Synthesis*, **2006**, 3967-3972) în compușii cu structura **8** și **9** au condus la candidați homocarbacionucleozidici potențiali. Astfel, activitatea antivirală împotriva tulpinii virale VSV/TK<sup>-</sup> (EC<sub>50</sub> = 1.5, respectiv 2.1 μmol) a acestor compuși a fost mai mare decât cea a aciclovirului (EC<sub>50</sub> = 27 μmol) consacrat ca medicament, utilizat ca martor în experimente. Compușii au fost la fel de activi și împotriva tulpinelor de virusuri cytomegalovirus AD169 și DAVIS 07/1 (EC<sub>50</sub> = 0.50 and 0.50 μmol pentru analogii cu nucleobază adenină și EC<sub>50</sub> = 0.44 and 0.39 μmol pentru analogii cu nucleobaza 6-Cl-2-amino-purină), valori foarte apropiate cu cele ale medicamentului ganciclovir, utilizat ca standard în experimente (EC<sub>50</sub> = 0.25-0.40 μmol). Analogii structurali **9** (nucleobaza: 6-Cl-purină și 6-Cl-2-amino-purină, uracil) și **10** au avut activitate antitumorală mare pe celulele tumorale L1210/0, Molt4/C8 and CEM cell lines



( $IC_{50} = 3.2-11 \mu\text{g/mL}$ ) (Garcia, M. D. et al, *Synthesis*, **2005**, 925-932, *Synthesis*, **2006**, 73-80, *Synthesis*, **2006**, 3967-3972).

Alte fragmente structurale mono-bi- sau policiclice nu au fost utilizate sau nu au condus la compuși activi.

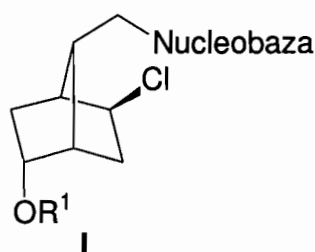
În lucrările noastre anterioare (Tănase, C. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **22** (1), **2014**, 513-522, *Bioorg. Med. Chem.*, **23** (19), **2015**, 6346-6354, *Patent pending RO 141479 A2/13.05.2015*) am utilizat un fragment optic activ biciclo[2.2.1]heptanic pentru obținerea nucleozidelor carbociclice **11**, dintre care compușii cu R= amino și ciclopropilamino au avut activitate antivirală ridicată împotriva virusului influenza, iar compusul cu R = fenilalaninol, împotriva virusului coxsackie B4 ( $EC_{50} = 0.6 \mu\text{g/mL}$  și indexul de selectivitate de 141), valori similare cu cele ale nucleozidelor ce conțin un fragment norbornanic în moleculă.



Invenția se referă la compuși noi 1'-homocarbociclonucleozide, ce conțin același fragment biciclo[2.2.1]heptanic, dar nucleobaza este legată la grupa metilenică exociclică printr-o alchilare ce utilizează în acest scop grupa hidroximetil.

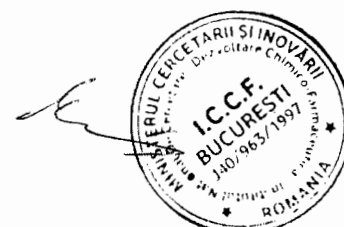
#### DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbociclonucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I, ce conțin ca bază heterociclică o pirimidină, 6-cloropurină, adenină sau adenină substituită în poziția 6, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare specifică, legat de atomul de azot N<sup>1</sup> sau N<sup>9</sup> al bazei prin intermediul grupei metilenice exociclice:



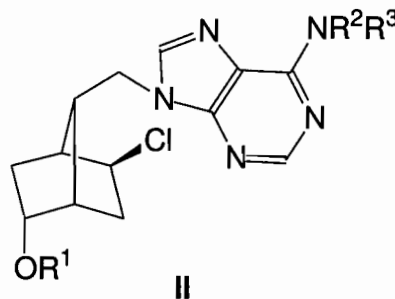
în care:

-R<sup>1</sup>= este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.



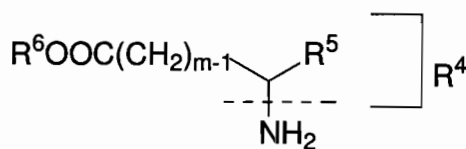
-Nucleobaza este o baza pirimidinică, uracil, uracil substituit în poziția 5 cu un atom de halogen (Cl, F, Br, I), de preferat fluor (5-fluorouracil), o grupa CF<sub>3</sub>, 2-bromovinil, timină, citosină, 5-fluoro-citosină, 6-aza-uracil, 6-aza-citosină, etc.

-Nucleobaza este adenină (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H) sau adenină substituită în poziția 6, conform formulei II,

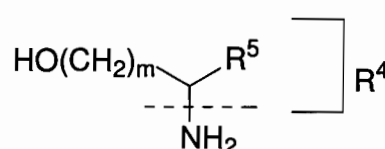


în care:

-R<sup>2</sup> este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, etc., un radical ciclic cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R<sup>4</sup> al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



**Ester de aminoacid**

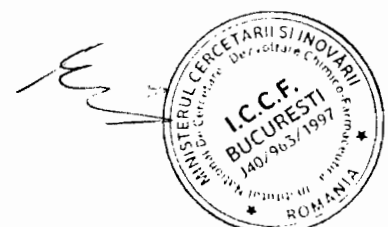


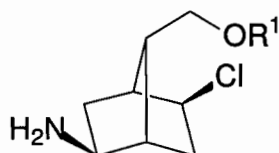
**Aminoalcool obținut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid**

în care:

- R<sup>4</sup> este fragmentul corespunzător de aminoacid
- R<sup>6</sup> este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon
- m = 1 la 6

un radical aminic norbornanic III:





III

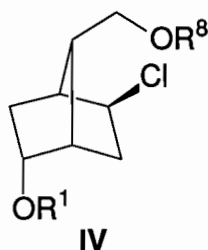
-  $R^3$  este identic cu  $R^2$  sau diferit sau  $R^2R^3N$  pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon.

Deasemenea invenția se referă la derivați de 1'-homocarbacionucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală II, ce conțin ca bază heterocyclică 6-cloropurină IIa sau 6-alcoxipurină  $OR^7$  IIb,

în care:

$R^7$  este un radical alchil sau ramificat cu unul la 20 atomi de carbon.

Compușii cu formula I și compusul cu formula II ( $NR^2R^3 = Cl$ ) se obțin prin alchilarea compușilor cu formula IV:



IV

în care:

$R^1$  este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,

$R^8$  este H, o grupa mesil, tosil, triflat, sau  $OR^8$  este Cl, Br, I.

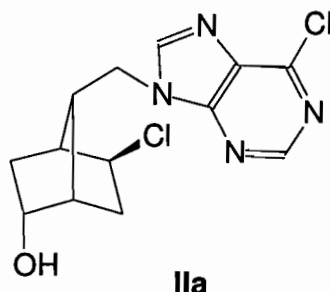
-printr-o reacție Mitsunobu a compușilor IV, cu  $R^8 = H$ , iar  $R^1$  cu semnificația de mai sus, cu o nucleobază pirimidinică neprotejată sau protejată la  $N^3$  sub formă de benzoat, acetat, etc, de preferat benzoat, respectiv 6-Cl-purină, o fosfină trisubstituită (trifenilfosfină, tributilfosfină), de preferat trifenilfosfină, și un azodicarboxilat (de etil, isopropyl, etc.) într-un solvent inert (tetrahidrofuran, dioxan, toluen, de preferat tetrahidrofuran), în atmosferă inertă, la temperaturi cuprinse între  $-20^\circ C$  și  $70^\circ C$ , sau

-printr-o reacție de alchilare a nucleobazei pirimidinice cu un compus IV, cu o grupă ușor substituibilă  $R^8 =$  mesil, tosil, triflat sau halogen, în prezența unei baze ca  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , într-un solvent anhidru, ca DMF, toluen, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxi-etan, la temperaturi cuprinse între  $70$  și  $120^\circ C$ , pentru un timp de reacție determinat prin CSS.



În cazul în care  $R^8$  este o grupă protectoare, amestecul de reacție este purificat sau introdus direct la reacția specifică de deprotejare.

Compușii II (cu excepția Ila și I Ib) se obțin prin alchilarea compușilor 6-halopurinici cu formula generală Ila:



-cu *ammoniac* apos, 25-30%, în metanol, la 70-80 °C, în vas de presiune, sau cu  $NH_3$  în metanol, a tc, în vas de presiune, pentru obținerea compusului cu baza adenină II ( $R^1=R^2=H$ ).

-cu *amine primare*  $R^2NH_2$ ,

în care:

-  $R^2$  are semnificația de mai sus

-sau cu *amine secundare*  $R^2R^3NH$

în care:

-  $R^2$  are semnificația de mai sus

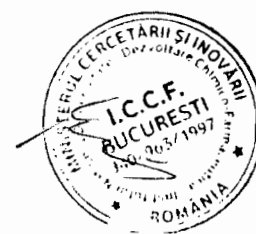
- $R^3$  este identic sau diferit de  $R^2$ , în acest caz fiind un radical dintre cei mențioați la  $R^2$ , sau  $R^2, R^3N$  pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon,

într-un *solvent inert*, ca de ex.: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamidă, dicloretan, metanol, etanol, *n*-propanol sau isopropanol, *n*- sau *i*-butanol, etc.,

în prezența unei *baze cuaternare*, ca de ex.: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină, etc., pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență sau absență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C.

Compușii I Ib, în care  $-NR^2R^3$  este o grupă eterică  $OR^7$ , se obțin prin alchilarea compusului Ila cu un alcool  $R^7OH$ , în prezența alcoxidului alcalin  $R^7OMetal$  format in situ cu metalul alcalin: litiu, sodiu sau potasiu, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori, pînă la 110 °C.

Derivații de 1'-homocarbacionucleozide cu formula generala I și II prezintă activitate antivirală și/sau antitumorală.



Invenția se referă la un procedeu (Procedeu 1) de transformare a intermediarului optic activ **IV** în compușii de 1'-homocarbociclonucleozide cu formula generală **I** (nucleobază pirimidinică) și intermediarul cheie **Ila** pentru obținerea derivaților de 1'-homocarbanucleozide cu formula generală **II** (fără **Ila**).

Invenția se referă deasemenea la un procedeu (Procedeu 2) de transformare a intermediarului cheie optic activ **Ila** în derivații de 1'-homocarbanucleozide cu formula generală **II** (fără **Ila**) prin alchilare cu amine  $HNR^2R^3$ ,

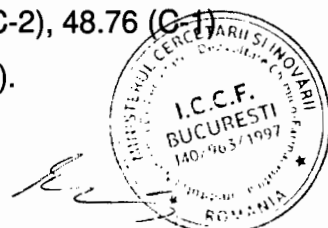
în care  $R^2$  și  $R^3$  au semnificația de mai sus,

sau în derivați de 6-alcoxizi cu formula generală **Ilb**, prin reacție cu  $R^7OH$  în prezența de  $R^7ONa$  (catalizator basic).

În continuare invenția va fi ilustrată prin următoarele exemple de realizare, care, pentru o persoana cu cunoștințe în domeniu, nu pot limita în nici un fel invenția la aceste exemple. Compușii intermediari și produșii finali sunt purificați prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel sau prin cristalizare, pentru compușii solizi.

Exemplul 1. Sinteza compusului **4a**, 1-(((1S,2S,4S,7R)-2-cloro-5-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-5-fluoropirimidină-2,4(1H,3H)-dionă

În 120 mL tetrahidrofuran anhidru s-au introdus 2.62 g 5-fluorouracil (20 mmol) și 5.246 g trifenilfosfină ( $Ph_3P$ ) (20 mmol) s-a agitat 20 min la temperatura camerei sub argon anhidru, apoi s-a răcit la 0 °C pe o baie de gheață. S-au adăugat în picături 4.16 mL DIAD (20 mmol). După o oră, s-a adăugat o soluție de 1.766 g diol 2 (10 mmol) în 80 mL tetrahidrofuran în 50 min și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei, controlând sfârșitul reacției prin CSS ( $I$ ,  $R_{f2} = 0.43$ ,  $R_{f4a} = 0.55$ ). S-a distilat solventul la evaporatorul rotativ (sub vid), iar reziduiul a fost purificat prin cromatografie rapidă sub presiune (CP) pe o coloană de silicagel (eluent, diclormetan-metanol, 9:1). S-a obținut o fracție pură de 587 mg (20.3 %) compus 1'-homocarbanucleozidic **4a**, cu p.t = 212.3-213.7 °C (EtOH),  $[\alpha]_D^{25} = 39.4$  ° (1% EtOH), IR: 3377s, 3170w, 3045w, 2962w, 2878w, 2819w, 1762w, 1703s, 1663vs, 1475w, 1434w, 1375m, 1339m, 1237s, 1113m, 1077m, 1006m, 900w, 817m,  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 11.77 (d, 1H, NH, 4.8), 8.10 (d, 1H, H-6,  $J_{H-F} = 2.8$  Hz), 4.73 (brs, 1H, OH) deuterabile, 4.21 (dd, 1H, H-8, 11.0, 14.0), 4.08 (brdd +TFA, 1H, H-2, 3.0, 8.1), 3.92 (brd+TFA, 1H, H-5, 9.6), 3.62 (dd, 1H, H-8, 3.6, 14.0), 2.66 (dd, 1H, H-3, 8.0, 13.7), 2.26 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.13 (s, 1H, H-4), 2.11 (brd, 1H, H-3, 13.4), 2.01-1.94 (m, 2H, H-6, H-7), 0.79 (dd+TFA, 1H, H-6, 2.2, 13.4),  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 157.48 (d, C-4',  $J = 24.8$  Hz), 149.72 (C-2'), 139.67 (d, C-5,  $J = 227.3$  Hz), 130.13 (d, C-6,  $J = 33$  Hz), 68.11 (C-5), 61.48 (C-2), 48.76 (C-1) din COSY și HMBC, 47.99 (C-7), 44.37 (C-8), 45.01 (C-4), 38.78 (C-6), 32.14 (C-3).





Exemplul 2. Sinteza compusului **4b**, 1-(((1S,2S,4S,5R,7R)-2-cloro-5-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)pirimidine-2,4(1H,3H)-dionă.

În condițiile de reacție menționate la exemplul 1, pornind de la 10 mmol diol **2** și 20 mmol (2.24 g) uracil, s-a obținut o fracție pură de 935 mg (34.5 %) produs **4b**, sub formă de spumă cu p.t. = 202.2-204.5 °C (EtOH),  $[\alpha]_D^{25} = 35.0^\circ$  (1% EtOH), **4b**, IR: 3353m, 3194w, 3103w, 2968w, 2881w, 1700s, 1657vs, 1461m, 1337m, 1241m, 1073m, 1007w, 814m, 612m, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 11.25 (1H, NH), 7.68 (d, 1H, H-6', 7.8), 5.55 (d, 1H, H-5', 7.8), 4.73 (d, 1H, OH, 3.7), 4.20 (dd, 1H, H-8, 10.4, 13.8), 4.09 (brd, 1H, H-2, 7.9), 3.92 (brd, 1H, H-5, 5.8), 3.70 (dd, 1H, H-8, 4.2, 13.8), 2.70 (dd, 1H, H-3, 7.9, 14.0), 2.26 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.11 (s, 1H, H-4), 2.09 (brd, 1H, H-3, 14.0), 2.02-1.93 (m, 2H, H-6, H-7), 0.79 (dd, 1H, H-6, 2.3, 13.3), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 163.75 (C-4'), 151.06 (C-2'), 145.70 (C-6'), 100.96 (C-5'), 68.06 (C-5), 61.44 (C-2), 48.59 (C-1), 48.14 (C-7), 46.09 (C-8), 45.05 (C-4), 38.82 (C-6), 32.18 (C-3).

Exemplul 3. Sinteza compusului homonucleozidic **4c**, 1-(((1S,2S,4S,7R)-2-cloro-5-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-5-metilpirimidine-2,4(1H,3H)-dionă,

În condițiile de reacție menționate la exemplul 1, pornind de la 10 mmol diol **2** și 2.522 g (20 mmol) timină, s-a obținut o fracție pură de 1.043 g (36.6 %) compus homonucleozidic **4c**, sub formă de spumă,  $R_f = 0.50$  (I); o probă a fost cristalizată din etanol și produsul cristalizat a avut p.t. = 211.3-212.0°C (dec.),  $[\alpha]_D^{25} = 43.2^\circ$  (1% EtOH), IR: 3390s, 3188m, 3064m, 2891m, 2815w, 1679vs, 1660m, 1335m, 1249w, 1125w, 1004m, 833m, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 11.23 (1H, NH), 7.56 (s, 1H, H-6'), 4.72 (d, 1H, OH, 3.4), 4.20 (dd, 1H, H-8, 10.8, 13.9), 4.09 (brd, 1H, H-2, 4.5, 8.0), 3.91 (brd, 1H, H-5, 6.1), 3.64 (dd, 1H, H-8, 3.3, 13.9), 2.67 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.7), 2.26 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.12-2.10 (m, 2H, H-4, H-3), 2.02-1.92 (m, 2H, H-6, H-7), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.79 (dd, 1H, H-6, 2.2, 13.3), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 164.33 (C-4'), 151.00 (C-2'), 141.46 (C-6'), 108.60 (C-5), 68.10 (C-5), 61.44 (C-2), 48.67 (C-1), 48.21 (C-7), 45.84 (C-8), 45.03 (C-4), 38.81 (C-6), 32.20 (C-3), 11.98 (CH<sub>3</sub>).

Exemplul 4. Sinteza compusului homonucleozidic **4d**, 4-amino-1-(((1S,2S,4S,7R)-2-cloro-5-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)pirimidin-2(1H)-onă.

În condițiile de reacție menționate la exemplul 1, s-a pornit de la 5 mmol diol **2**, 10 mmol (2.623 g) Ph<sub>3</sub>P, 2.152 g (10 mmol) benzoat de N<sup>4</sup>-citosină și 10 mmol (2.1 mL) DIAD în 90 mL tetrahidrofuran. Produsul brut a fost hidrolizat printr-o reacție de transesterificare cu 100 mL MeONa 1M și 100 mL metanol (agitare peste noapte), controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1,  $R_f$  **4d** = 0.30). Amestecul de reacție a fost neutralizat cu HCl 32%, s-au adăugat 10 g silicagel, metanolul a fost distilat sub vid, coevaporat cu diclormetan, reluat cu diclormetan și introdus într-o coloană de silicagel formată în diclormetan și eluată cu sistemul de solvenți diclormetan-metanol, 9:1. S-a obținut o fracție pură de 317 mg (23.5 %) compus



homonucleozidic **4d**, sub formă de spumă, cu p.t. = 225°C (desc.),  $[\alpha]_D = 33.2^\circ$  (1% EtOH), IR: 3532m, 3335s, 3209m, 3100m, 2959m, 2874w, 1629vs, 1605vs, 1523m, 1480vs, 1436s, 1381s, 1270s, 1196m, 1074m, 994m, 784m,  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz): 7.61 (d, 1H, H-6', 7.1), 7.01 (s, 2H, NH), 5.64 (d, 1H, H-5', 7.1), 4.72 (d, 1H, OH, 3.2), 4.15 (dd, 1H, H-8, 10.0, 13.5), 4.09 (brdd, 1H, H-2, 3.1, 8.0), 3.88 (brd, 1H, H-5, 6.5), 3.69 (dd, 1H, H-8, 4.2, 13.5), 2.66 (dd, 1H, H-3, 8.0, 13.5), 2.23 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.11 (brd, 1H, H-3, 13.5), 2.09 (s, 1H, H-4), 2.00-1.93 (m, 2H, H-6, H-7), 0.78 (dd, 1H, H-6, 1.9, 13.1),  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 165.89 (C-4'), 155.85 (C-2'), 146.04 (C-6'), 93.22 (C-5'), 68.13 (C-5), 61.54 (C-2), 48.49, 48.38 (C-1, C-7), 47.18 (C-8), 45.00 (C-4), 38.82 (C-6) în DMSO, 32.30 (C-3).

Exemplul 5. Sinteza intermediarului cheie **5**, (1*S*,4*S*,5*S*,7*R*)-5-cloro-7-((6-cloro-9*H*-purin-9-*il*)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

Compusul **5** a fost sintetizat în condițiile de reacție menționate la exemplul 1, ușor modificate. La o soluție de 10.49 g (40 mmol) 6-cloropurină și Ph<sub>3</sub>P în 280 mL tetrahidrofuran anh., răcită la -6°C, s-au picurat 8.3 mL (40 mmoli) DIAD în 40 min. și apoi s-a agitat 1 h la -6°C pentru perfectarea formării complexului betainic. S-a picurat apoi o soluție de 3.53 g (20 mmol) diol **2** în 160 mL tetrahidrofuran în 1 h și s-a continuat agitarea 72 h, controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (eluent: diclormetan-metanol, 9:1,  $R_f$  6-ClPu = 0.39,  $R_f$  2 = 0.43,  $R_f$  5 = 0.55). Solventul a fost distilat la presiune redusă, concentratul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent: diclormetan-metanol, 9:1). Frațiile ce conțin produs au fost purificate apoi prin cristalizare din diclormetan-hexan, rezultînd 4.24 g (67.7 %) produs pur **5**, p.t. = 198.0-199.0 °C (>200.5 °C dec.),  $[\alpha]_D = 7.35^\circ$  (1% EtOH), IR: 3394m, 3312m, 3076w, 2956w, 2899w, 1596s, 1563s, 1444m, 1402m, 1335vs, 1262m, 1212m, 1168m, 1079m, 1045m, 935s, 640m,  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.79 (s, 1H, H-8'), 8.77 (s, 1H, H-2'), 4.74 (d, 1H, OH, 3.1), 4.73 (dd, 1H, H-8, 11.0, 14.2), 4.49 (dd, 1H, H-8, 5.0, 14.2), 4.16 (brdd, 1H, H-2, 3.1, 7.6), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.75 (dd, 1H, H-3, 7.6, 14.2), 2.36 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.30-2.22 (m, 2H, H-3, H-7), 2.05-1.94 (m, 2H, H-6, H-4), 0.82 (dd, 1H, H-6, 2.0, 13.3),  $^{13}\text{C-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 151.98 (C-6'), 151.52 (C-2'), 148.99 (C-4'), 147.44 (C-8'), 130.73 (C-5'), 67.89 (C-5), 61.25 (C-2), 48.48 (2C, C-1, C-7), 45.32 (C-8), 42.64 (C-4), 38.84 (C-6), 32.16 (C-3).

Procedeu general pentru obținerea 1'-homonucleozidelor carbociclice **6a-6k**.

La intermediarul cheie **5** (0.4 sau 0.8 mmol) a fost adăugată cantitatea de amină menționată în exemplele de mai jos. La unele amine s-au adăugat etanol (3.5-7 mL) ca solvent și trietilamină, ca bază organică, și s-a agitat la temperatura camerei pentru un timp, menționat la fiecare exemplu. Solventul și amina volatile au fost îndepărtate la evaporatorul rotativ, concentratul a fost reluat cu diclormetan, soluția obținută a fost spălată cu apă, uscată (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrată și concentrată la sec. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă sub presiune pe o coloană de silicagel



(CP), obținând produsul pur sub formă de spumă sau ulei vâcos. Unii compuși au fost cristalizați din solventul/ții menționați în fiecare caz.

Exemplul 6. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6a** (1S,4S,5S,7R)-7-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

Într-un vas de presiune s-au introdus 0.8 mmol intermediar cheie **5** 40 mL 25% NH<sub>4</sub>OH și 20 mL metanol și amestecul de reacție s-a încălzit la 80-90 °C timp de 24 h, controlând sfârșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.29). După distilarea solventilor la presiune redusă, produsul brut a fost purificat prin CP, cristalizat din etanol, rezultând 197 mg (83.8 %) produs cristalizat **6a**, p.t = 223.0-223.5 °C, [α]<sub>D</sub> = 1.3 ° (0.5 % EtOH), IR: 3307s, 3163s, 2991m, 2961w, 2916w, 2880w, 1730w, 1651vs, 1583vs, 1514m, 1452w, 1328m, 1302m, 1241m, 1200w, 1172w, 1076m, 1002m, 894m, 647m, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 8.19 (s, 1H, H-8'), 8.14 (s, 1H, H-2'), 7.22 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.72 (d, 1H, OH, 3.5), 4.59 (dd, 1H, H-8, 10.1, 14.1), 4.31 (dd, 1H, H-8, 5.1, 14.1), 4.15 (dd, 1H, H-2, 3.6, 7.8), 3.87 (m, 1H, H-5), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.33 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.26-2.18 (m, 2H, H-3, H-7), 2.01 (m, 1H, H-4), 1.98 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 9.9, 13.5), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.2, 13.5), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 156.42 (C-6'), 152.92 (C-2'), 149.96 (C-4'), 141.17 (C-8'), 119.03 (C-1'), 68.40 (C-5), 61.76 (C-2), 49.38 (C-7), 48.80 C-1), 45.74 (C-4), 42.14 (C-8), 39.17 in DMSO (C-6), 32.18 (C-3).

Exemplul 7. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6b**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.8 mmol) s-au adăugat 2 mL ciclopropilamină și s-a agitat 72 h la tc; CSS (dicloretan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.39), purificare prin CP (diclormetan-metanol, 95:5). Au rezultat 252 mg (94.4 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6b**, sub formă de spumă, [α]<sub>D</sub> = -15.0 ° (1% EtOH), IR: 3256brm, 3089w, 3035m, 2962s, 1613vs, 1476m, 1450m, 1348m; 1295m, 1260s, 1082s, 1009vs, 793s, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 8.25 (s, 1H, H-2'), 8.19 (s, 1H, H-8'), 7.88 (brs, NH), 4.72 (d, 1H, OH, 3.5), 4.60 (dd, 1H, H-8, 10.1, 14.0), 4.32 (dd, 1H, H-8, 5.1, 14.0), 4.14 (brdd, 1H, H-2, 3.3, 8.0), 3.85 (m, 1H, H-5), 3.03 (m, 1H, H-1''), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.32 (d, 1H, H-1, 4.4), 2.26-2.20 (m, 2H, H-3, H-7), 2.02-1.93 (m, 2H, H-6, H-4), 0.81 (brd, 1H, H-6, 2.0, 14.0), 0.73-0.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 155.53 (C-6'), 152.39 (C-2'), 148.95 (C-4'), 140.58 (C-8'), 118.95 (C-5'), 67.96 (C-5), 61.33 (C-2), 48.96 (C-7), 48.36 C-1), 45.31 (C-4), 41.70 (C-8), 38.66 in DMSO (C-6), 32.20 (C-3), 23.91 (C-1''), 6.42 (C-2'', C-3'').

Exemplul 8. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6c**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.8 mmol) s-au adăugat 2,2 mL ciclopentilamină și s-a agitat 72 h la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.60), purificare prin CP (diclormetan-metanol, 95:5). Au rezultat 234.5 mg (81.0 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6c**, sub formă de spumă, [α]<sub>D</sub> = -18.3 °



(1% EtOH), IR: 3319brm, 2955m, 2868w, 1613vs, 1534m, 1477w, 1333m, 1296m, 1083w, 1002w, 854w, 647w,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.37 (s, 1H, H-2'), 7.94 (s, 1H, H-8c'), 5.96 (brs, 1H, NH), 4.61 (dd, 1H, H-8, 8.2, 14.3), 4.57 (m, 1H, H-1'') from Hetcor, 4.54 (dd, 1H, H-8, 7.8, 14.3), 4.14-4.11 (m, 2H, H-2, H-5), 2.97 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.4), 2.34 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.33-2.28 (m, 2H, H-4, H-7), 2.21-2.02 (m, 4H, H-6, H-4, 2H-2''), 1.80-1.65 (m, 4H, H-3''), 1.56 (m, 2H, H-2''), 0.96 (brd, 1H, H-6, 14.0),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 155.54 (C-6'), 152.19 (C-2'), 148.74 (C-4'), 139.65 (C-8'), 119.53 (C-5'), 69.24 (C-5), 60.55 (C-2), 52.40 (C-1'), 49.07 (C-7), 48.03 (C-1), 45.73 (C-4), 42.59 (C-8), 39.36 (C-6), 33.40 (C-2''), 32.73 (C-3), 23.66 (C-3'').

Exemplul 9. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6d**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.8 mmol) s-au adăugat 4.8 mL ciclohexilamină și s-a agitat 6 zile la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1,  $R_f = 0.55$ ), purificare prin CP (diclormetan-metanol, 95:5). Au rezultat 286 mg (95.1 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6d**, sub formă de spumă,  $[\alpha]_D = 2.9^\circ$  (1% EtOH), IR: 3320brm, 2926s, 2852m, 1612vs, 1474m, 1446m, 1331m, 1295m, 1253m, 1083m, 1001w, 895w, 646w,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.35 (s, 1H, H-2'), 7.84 (s, 1H, H-8'), 5.89 (brs, 1H, NH), 4.61 (dd, 1H, H-8, 8.2, 14.4), 4.54 (dd, 1H, H-8, 8.0, 14.4), 4.14-4.11 (m, 2H, H-2, H-5), 2.97 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.5), 2.41-2.28 (m, 3H, H-1, H-4, H-7), 2.17 (brd, 1H, H-3, 14.5), 2.10-2.05 (m, 3H, H-6, 2H-2''), 1.80-1.75 (m, 2H, H-4''), 1.48-1.24 (m, 6H, 2H-2'', 4H-3''), 0.95 (brd, 1H, H-6, 13.2),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 154.10 (C-6'), 153.19 (C-2'), 148.83 (C-4'), 139.66 (C-8'), 119.41 (C-5'), 69.17 (C-5), 60.58 (C-2), 50.43 (C-1'), 49.05 (C-7), 48.00 (C-1), 45.73 (C-4), 42.57 (C-8), 39.38 (C-6), 33.30 (C-2''), 32.74 (C-3), 26.88 (C-3''), 24.79 (C-4'').

Exemplul 10. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6e**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) s-au adăugat 165 mg fenilalanilol (1 mmol), 4 mL etanol, 0.3 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  și s-a agitat 72 h la  $60^\circ\text{C}$ ; CSS (diclormetan-metanol, 9:1,  $R_f = 0.29$ ), purificare prin CP (diclormetan-metanol, 95:5). Au rezultat 161 mg (94.1 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6e**, sub formă de masă sticloasă,  $[\alpha]_D = -89.9^\circ$  (1% EtOH), IR: 3297brs, 2956brm, 1810w, 1695w, 1610vs, 1477m, 1447m, 1330m, 1296m, 1260m, 1079m, 1002m, 896w, 734m, 644w,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.32 (s, 1H, H-2'), 7.88 (s, 1H, H-8'), 7.30-7.21 (m, 5H, H-Ar), 6.49 (brs, 1H, NH), 4.60 (dd, 1H, H-8, 7.8, 14.3), 4.57 (m, 1H, H-2''), 4.53 (dd, 1H, H-8, 8.0, 14.3), 4.16-4.10 (m, 2H, H-5, H-2), 3.88 (dd, 1H, H-1'', 2.0, 10.9), 3.74 (dd, 1H, H-1'', 5.4, 10.9), 3.04 (d, 2H, H-3'', 7.1), 2.95 (dd, 1H, H-3, 8.2, 14.7), 2.39 (d, 1H, H-1, 4.3), 2.31-2.27 (m, 2H, H-4, H-7), 2.19 (brdt, 1H, H-3, 14.7), 2.06 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 10.3, 13.5), 0.94 (brd, 1H, H-6, 2.5, 13.5),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 9.65 (d, 1H, NH, 9.3), 8.68 (s, 1H, H-2'), 8.33 (s, 1H, H-8'), 7.24-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.85 (dd, 1H, H-8, 7.0, 14.3), 4.78 (dd, 1H, H-8, 8.2, 14.3), 4.61 (m, 1H, H-2''), 4.34 (m, 1H, H-2-0.5)



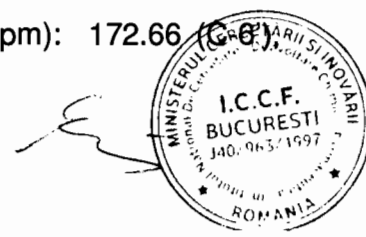
4.23-4.13 (m, 2H, H-1"), 3.93 (t, 1H, H-5 or 2, 11.4), 3.11 (dd, 1H, H-3", 5.3, 14.2), 3.02 (dd, 1H, H-3", 9.0, 14.2), 2.88 (dd, 1H, H-3, 8.0, 15.2), 2.51 (s, 1H, H-1), 2.44 (d, 1H, H-4, 4.2), 2.30 (m, 1H, H-7), 2.26 (brdt, 1H, H-3, 15.2), 2.14 (ddd, 1H, H-6, 4.9, 10.4, 14.4), 1.06 (brd, 1H, H-6, 2.4, 14.4), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 154.58 (C-6'), 152.72 (C-2'), 149.03 (C-4'), 140.05 (C-8'), 137.89 (Cq-Ar), 129.29 (C-m Ar), 128.56 (C-o Ar), 126.57 (C-p Ar), 119.46 (C-1'), 69.35 (C-5), 64.49 (C-1"), 60.49 (C-2), 54.57 (C-2"), 49.03 (C-7), 47.93 C-1), 45.72 (C-4), 42.60 (C-8), 39.44 (C-6), 37.60 (C-3"), 32.74 (C-3).

Exemplul 11. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6f**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.8 mmol) s-au adăugat 2 mL N-metil-piperazină, 8 mL etanol, 0.6 mL Et<sub>3</sub>N și s-a agitat 72 h la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.35). După prelucrare, produsul brut a fost cristalizat din diclormetan-hexan, rezultând 258.5 mg (74.7 %) compus 1'-homonucleozidic **6f** sub formă de ace, p.t. = 172.9-174.0 °C (desc.) [Purificarea prin CP (diclormetan-metanol, 9:1) a compusului rămas în soluțiile mume, s-au mai obținut 82 mg compus pur **6f** sub formă de spumă, randament total: 90.3 %, [α]<sub>D</sub> = 18.4 ° (1% EtOH), IR: 3317s, 3002m, 2970m, 2933m, 2864m, 2796m, 2471w, 2057w, 1917w, 1657w, 1584vs, 1565vs, 1442s, 1365m, 1294s, 1248s, 1140m, 1078m, 996s, 851w, 646m, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 8.31 (s, 1H, H-2'), 7.89 (s, 1H, H-8'), 4.59 (dd, 1H, H-8, 7.8, 14.3), 4.52 (dd, 1H, H-8, 8.4, 14.3), 4.33 (brs, 4H, H-1" +TFA), 4.14-4.08 (m, 2H, H-5, H-2), 2.92 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.5), 2.57 (t, 4H, H-2", 4.5), 2.37-2.27 (m, 6H, H-1, H-4, H-7, CH<sub>3</sub>), 2.15 (brdt, 1H, H-3, 4.7, 14.5), 2.03 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 10.0, 13.4), 0.92 (brd, 1H, H-6, 1.8, 13.4), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 153.78 (C-6'), 152.22 (C-2'), 150.82 (C-4'), 138.99 (C-8'), 119.98 (C-1'), 69.27 (C-5), 60.56 (C-2), 54.98 (C-2"), 48.90 (C-7), 47.87 C-1), 46.00 (C-4), 45.74 (CH<sub>3</sub>-N), 44.78 (C-1"), 42.45 (C-8), 39.57 (C-6), 32.74 (C-3).

Exemplul 12. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6g**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.8 mmol) s-au adăugat 0.22 mL 4-metil-1-amino-piperazina, 7 mL etanol, 0.6 mL Et<sub>3</sub>N și s-a agitat 72 h la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.08), purificare prin CP (diclormetan-metanol 4:1 cu 0.5 mL Et<sub>3</sub>N/100 mL sistem). Au rezultat 193 mg (49.2 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6f**, sub formă de spumă, [α]<sub>D</sub> = -14.3 ° (1% EtOH), IR: 3374brs, 3211s, 3073m, 2961s, 2859m, 1711w, 1607vs, 1592vs, 1516m, 1444m, 1410s, 1334m, 1299s, 1263s, 1237m, 1087m, 1008m, 992m, 796w, 649m, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 8.71 (s, 1H, NH), 8.22, 8.20 (s, 1H, H-2', H-8"), 4.59 (dd, 1H, H-8, 10.0, 14.0), 4.32 (dd, 1H, H-8, 5.1, 14.0), 4.15 (dd, 1H, H-2, 3.7, 8.0), 3.84 (m, 1H, H-5), 2.84 (m, 4H, H-1"), 2.74 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.0), 2.47-2.40 (m, 5H, H-4, 4H-2"), 2.35 (d, 1H, H-1, 4.6), 2.28-2.15 (m, 5H, H-3, H-7, CH<sub>3</sub>), 2.10 (m, 2H, H-4, H-6), 0.83 (dd, 1H, H-6, 2.2, 13.7), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 172.66 (C-6'),



153.59 (C-4'), 152.40 (C-2'), 140.89 (C-8'), 117.66 (C-5'), 67.94 (C-5), 61.32 (C-2), 54.44 (C-1"), 48.94 (C-7), 48.36 C-1), 45.58 (CH<sub>3</sub>N), 45.55 (C-2"), 45.31 (C-4), 41.67 (C-8), 38.75 in DMSO (C-6), 32.18 (C-3).

Exemplul 13. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6h**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.8 mmol) s-au adăugat 4 mL morfolină și s-a agitat 72 h la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.29). După prelucrare, produsul brut a fost cristalizat din diclormetan-hexan, rezultând 283.5 mg (66.1 %) compus 1'-homonucleozidic **6h** sub formă de ace, p.t. = 162.3-163.2 °C [Purificarea prin CPL (diclormetan-metanol, 9:1) a compusului rămas în soluțiile mume, s-au mai obținut 75 mg compus pur **6h**, randament total: 91.9 %], [α]<sub>D</sub> = -15.8 ° (1% THF), IR: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 9.9 (brs, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, H-2'), 7.90 (s, 1H, H-8'), 4.62 (dd, 1H, H-8, 7.6, 14.0), 4.54 (dd, 1H, H-8, 8.3, 14.0), 4.30 (brs, 4H, H-1"), 4.17-4.09 (m, 2H, H-5, H-2), 3.99 (t, 4H, H-1" 4.6.), 3.82 (t, 4H, H-2", în morfolina, 4.4), 3.23 (t, 8H, H-1", 4.6), 2.93 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.4), 2.38 (d, 1H, H-1, 5.0), 2.34 (d, 1H, H-4, 5.9), 2.30 (t, 1H, H-7, 8.3), 2.17 (brdt, 1H, H-3, 4.1, 14.4), 2.06 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 10.1, 13.6), 0.92 (brdd, 1H, H-6, 2.4, 13.6), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 153.90 (C-6'), 152.24 (C-2'), 150.82 (C-4'), 138.99 (C-8'), 119.98 (C-5'), 69.44 (C-5), 67.01 (C-2"), 63.73 (C-2" în morfolina), 60.51 (C-2), 48.91 (C-7), 47.88 C-1), 45.71 (C-4), 45.56 (C-1" în morfolina), 43.24 (C-1"), 42.46 (C-8), 39.55 (C-6), 32.72 (C-3).

Exemplul 14. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6i**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-((4-hidroxifenetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) s-au adăugat 140 mg clorhidrat de tiramină (0.8 mmol), 3.5 mL etanol, 0.3 mL Et<sub>3</sub>N și s-a agitat 6 zile la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.49), purificare prin CP (diclormetan-metanol, 9:1). Au rezultat 151,5 mg (91.5 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6i**, sub formă de spumă, [α]<sub>D</sub> = 6.4 ° (1% EtOH), IR: 3268br, 2934m, 2805w, 2678w, 2593w, 1890w, 1616vs, 1542w, 1512m, 1482m, 1446m, 1338m, 1298m, 1228s, 1170w, 1082m, 1050w, 900w, 648w, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + trases CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 9.18 (s, 1H, OH), 8.23 (s, 1H, H-2'), 8.17 (s, 1H, H-8'), 7.72 (brs, 1H, NH), 7.05 (d, 2H, H-*o*, 7.8), 6.98 (d, 2H, H-*m*, 7.8), 4.71 (brs, 1H, 5-OH), 4.59 (dd, 1H, H-8, 10.0, 14.0), 4.32 (dd, 1H, H-8, 4.7, 14.0), 4.14 (m, 1H, H-2), 3.84 (m, 1H, H-5), 3.63 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 2.79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph, 7.6), 2.73 (dd, 1H, H-3, 7.8, 13.9), 2.33 (d, 1H, H-1, 4.4), 2.26-2.21 (m, 2H, H-3, H-7), 2.03 (brs, 1H, H-4), 1.98 (m, 1H, H-6), 0.81 (d, 1H, H-6, 13.2), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 155.60 (C-*p* Ar), 154.42 (C-6'), 152.48 (C-2'), 148.70 (C-4'), 140.47 (C-8'), 129.52 (2C-C-*o*), 118.94 (C-5'), 115.11 (2C, C-*m*), 67.95 (C-5), 61.30 (C-2), 48.95 (C-7), 48.35 C-1), 45.30 (C-4), 41.70 (C-8), 39.47 (C-6), 32.19 (C-3).

Exemplul 15. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6j**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-((4-hidroxifenetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.



La intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) s-au adăugat 121 mg 4-metoxifenetilamină (0.8 mmol), 3.5 mL etanol, 0.3 mL Et<sub>3</sub>N și s-a agitat 6 zile la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.68), purificare prin CP (diclormetan-metanol, 9:1). Au rezultat 134.4 mg (78.5 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6j**, sub formă de spumă, [α]<sub>D</sub> = -4.0 ° (1% EtOH), IR: 3400m, 3293m, 2997m, 2939m, 2872m, 2834m, 1969w, 1704w, 1614vs, 1576s, 1510m, 1463m, 1440m, 1333s, 1294s, 1236s, 1079m, 1003w, 896w, 644w, NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 8.39 (s, 1H, H-2'), 7.86 (s, 1H, H-8'), 7.72 (brs, 1H, NH), 7.17 (d, 2H, H-*o*, 8.2), 6.85 (d, 2H, H-*m*, 8.2), 5.90 (brs, 1H, 5-OH), 4.62 (dd, 1H, H-8, 8.0, 14.3), 4.55 (dd, 1H, H-8, 8.3, 14.0), 4.17-4.10 (m, 2H, H-2, H-5), 3.89 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.96 (m, 1H, H-3), 2.93 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph, 7.0), 2.40 (d, 1H, H-1, 4.4), 2.18 (brdt, 1H, H-3, 14.6), 2.36-2.30 (m, 2H, H-4, H-7), 2.07 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.7), 0.91 (brd, 1H, H-6, 13.7), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 158.24 (C-*p* Ar), 154.79 (C-6'), 153.06 (C-2'), 149.16 (C-4'), 140.01 (C-8'), 130.80 (C-1Ar), 130.80 (2C-C-*o*), 129.75 (C-*o*), 119.70 (C-5'), 114.03 (2C, C-*m*), 69.40 (C-5), 60.54 (C-2), 55.26 CH<sub>3</sub>O), 49.05 (C-7), 47.95 C-1), 45.73 (C-4), 42.55 (C-8), 42.10 (CH<sub>2</sub>NH), 39.51 (C-6), 35.00 (CH<sub>2</sub>-Ph), 32.71 (C-3).

Exemplul 16. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **6k**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-fenetilamino)-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

La intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) s-au adăugat 1 mL fenetilamină (0.8 mmol), 3.5 mL etanol, 0.3 mL Et<sub>3</sub>N și s-a agitat 6 zile la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R<sub>f</sub> = 0.54), purificare prin CPL (diclormetan-metanol, 9:1). Au rezultat 124 mg (77.9 %) compus 1'-homonucleozidic pur **6k**, sub formă de spumă, [α]<sub>D</sub> = -25.8 ° (1% EtOH), IR: 3268brm, 3029m, 2952m, 1616vs, 1538w, 1483m, 1448m, 1332m, 1296m, 1226m, 1082m, 1001m, 900w, 647w, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 8.39 (s, 1H, H-8'), 7.85 (s, 1H, H-2'), 7.33-7.22 (m, 5H, H-Ar), 6.01 (s, 1H, NH), 4.62 (dd, 1H, H-8, 8.1, 14.2), 4.54 (dd, 1H, H-8, 8.1, 14.2), 4.17-4.08 (m, 2H, H-5, H-2), 3.97-3.86 (m, 2H, H-1'), 2.99 (m, 1H, H-3), 2.95 (t, 2H, H-2'', 8.3, 16.0), 2.40 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.35-2.30 (m, 2H, H-4, H-7), 2.30 (t, 1H, H-7, 8.3), 2.18 (brdt, 1H, H-3, 4.1, 17.6), 2.06 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 10.1, 13.8), 0.93 (brd, 1H, H-6, 2.2, 13.8), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 154.75 (C-6'), 153.05 (C-2'), 148.91 (C-4'), 139.92 (Cq-Ar), 138.82 (C-8'), 128.80 (2C-C-*m*), 128.60 (2C, C-*o*), 119.66 (C-5'), 69.31 (C-5), 60.54 (C-2), 49.03 (C-7), 47.95 C-1), 45.72 (C-4), 42.56 (C-8), 41.80 (C-1''), 39.47 (C-6), 35.88 (C-2''), 32.72 (C-3).

Procedeu general pentru obținerea analogilor homonucleozidici 6-alcoxipurinici.

25 mg Sodiu metallic a fost reacționat cu metanol sau etanol (3.5 mL), s-a adăugat intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) și s-a agitat 4 zile la tc, controlând sfârșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1). Alcoxidul a fost neutralizat cu HCl 1M, soluția s-a concentrat sub vid la sec și produsul a fost purificat prin CP (eluent: diclormetan-metanol, 9:1).

Exemplul 17. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **7a**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-metoxi-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.



Intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) a fost introdus în soluția de metoxid de sodiu, s-a agitat 4 zile la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1  $R_f = 0.50$ ). Prin purificare cromatografică CP, s-au obținut 87.6 mg (70.9 %) produs cristalizat **7a**, p.t. = 196.2-197.2 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexane),  $[\alpha]_D = 25.2^\circ$  (1% EtOH), IR: 3328m, 3072w, 3006w, 2964w, 2940w, 2874w, 2142w, 1812w, 1596vs, 1478m, 1417w, 1374m, 1315s, 1231s, 1083s, 1003m, 960m, 892w, 647w,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.54 (s, 1H, H-2'), 8.44 (s, 1H, H-8'), 4.72 (d, 1H, OH, 2.8), 4.70 (dd, 1H, H-8, 10.3, 14.2), 4.42 (dd, 1H, H-8, 5.2, 14.2), 4.15 (brdd, 1H, H-2, 3.1, 8.0), 4.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (m, 1H, H-5), 2.74 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.2), 2.34 (d, 1H, H-1, 4.6), 2.25 (d, 1H, H-3, 14.2), 2.23 (m, 1H, H-7), 2.04-1.94 (m, 2H, H-6, H-4), 0.82 (brdd, 1H, H-6, 2.2, 13.3),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 160.27 (C-6'), 152.06 (C-2'), 151.50 (C-4'), 136.00 (C-8'), 120.45 (C-5'), 67.97 (C-5), 62.25 (C-2), 53.90 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.74 (C-7), 48.41 C-1), 45.30 (C-4), 42.16 (C-8), 38.90 (C-6) în DMSO, 32.17 (C-3).

Exemplul 18. Sinteza compusului 1'-homonucleozidic **7b**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((6-etoxi-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

Intermediarul cheie **5** (0.4 mmol) a fost introdus în soluția de etoxid de sodiu, s-a agitat 4 zile la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1  $R_f = 0.59$ ). Prin purificare cromatografică CP, s-au obținut 108 mg (83.6 %) produs pur **7b** sub formă de spumă,  $[\alpha]_D = 11.6^\circ$  (1% EtOH), IR: 3317brm, 2962m, 2728w, 1907w, 1598vs, 1508w, 1456s, 1412m, 1317s, 1223s, 1145w, 1053s, 1002m, 900w, 648m,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.51 (s, 1H, H-2'), 8.05 (s, 1H, H-8'), 4.73-4.59 (m, 3H, H-8, 2H-1"), 4.58 (dd, 1H, H-8, 7.9, 14.8), 4.18-4.11 (m, 1H, H-2, H-5), 3.85 (m, 1H, H-5), 2.96 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.6), 2.41 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.25 (d, 1H, H-3, 14.2), 2.35-2.30 (m, 2H, H-4, H-7), 2.21 (brt, 1H, H-3, 4.2, 14.9), 2.07 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 10.0, 13.8), 0.95 (brdd, 1H, H-6, 2.2, 13.8),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 160.88 (C-6'), 152.04 (C-4'), 151.96 (C-2'), 142.32 (C-8'), 121.44 (C-5'), 69.43 (C-5), 63.16 (C-1"), 60.44 (C-2), 49.08 (C-7), 48.03 C-1), 45.76 (C-4), 42.82 (C-8), 36.51 (C-6), 32.67 (C-3), 14.52 (C-2").

Pentru a pune în evidență activitatea antiherpetică a compușilor care fac obiectul acestei invenții, s-a determinat "in silico" activitatea de inhibare a enzimei Thymidine kinase (TK) de către compușii descriși în exemplele 1-18.

Au fost realizate studii de andocare moleculară (molecular docking), cu ajutorul software CLC Drug Discovery Workbench 2.4. Simularea de andocare computerizată a fost realizată pentru a determina afinitatea și orientarea compușilor, precum și modul de legare al acestora de un receptor (Thymidine kinase) care a fost selectat din Protein Data Bank, ID: **2KI5**. ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)). Studiile de andocare au fost efectuate comparativ cu un medicament antiherpetic consacrat *aciclovir* (co-cristalizat), dar utilizat și în tratamentul altor boli virale.

Cu ajutorul softului CLC Drug Discovery au fost calculate scorurile de andocare și de asemenea au fost calculați o serie de parametri, printre care și cei incluși în regula lui Lipinski





Regula lui Lipinski (Lipinski's rule of five) descrie proprietățile moleculare pe care trebuie să le aibă un medicament pentru a avea un profil farmacocinetic bun:

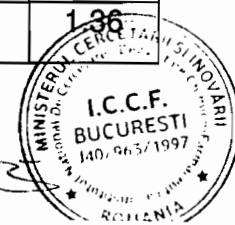
- numărul de atomi donori de hidrogen trebuie să fie mai mic decât 5 (numărul total de legături azot-hidrogen și oxigen-hidrogen);
- numărul de atomi acceptori de hidrogen trebuie să fie mai mic decât 10 (numărul total de atomi de oxigen și azot);
- masa molară mai mică decât 500 Da;

Scorurile de andocare sunt predicții legate de afinitatea fiecărei orientări a ligandului atunci când acesta se leagă de proteină. Orientarea care prezintă cel mai bun scor de andocare, are probabilitatea cea mai ridicată de a forma un complex între ligand și receptor.

Rezultatele studiului de andocare moleculară sunt prezentate în Tabelul Nr. 1:

**Tabel Nr. 1 Scorul de andocare și Proprietățile moleculare ale liganzilor calculate cu CLC Drug Discovery Workbench 2.4**

Compus	Score	RMSD*	Nr. atomi	Masa	Legături flexibile	Lipinski violations	HD	HA	Log P
Aciclovir	-49.29	0.71	26	224.20	4	0	3	8	0.50
4a	-63.16	0.01	33	288.70	2	0	2	5	2.68
4b	-59.49	0.008	33	270.71	2	0	2	5	2.58
4c	-62.37	0.02	36	284.74	2	0	2	5	2.94
4d	-65.53	0.01	34	269.73	2	0	4	5	2.76
5	-58.79	0.03	34	313.18	2	0	3	6	2.02
6a	-59.37	0.02	36	293.75	2	0	3	6	0.71
6b	-51.59	0.06	43	333.82	4	0	2	6	1.93
6c	-38.45	0.02	49	361.87	4	0	2	6	2.64
6d	-39.94	0.13	52	375.90	4	0	2	6	3.19
6e	-55.54	0.29	56	427.93	7	0	3	7	2.71
6f	-26.86	0.02	51	376.88	3	0	1	7	1.33
6g	-19.26	0.02	53	391.90	4	0	2	8	1.42
6h	-32.12	0.47	47	363.84	3	0	1	7	1.14
6i	-70.21	0.09	53	413.90	6	0	3	7	2.97
6j	-62.08	1.57	56	427.93	7	0	2	7	3.30
6k	-70.07	0.07	52	397.90	6	0	2	6	3.33
7a	-57.27	0.02	38	308.76	3	0	1	6	1.36



7b	-53.11	0.55	41	322.79	4	0	1	6	1.73
----	--------	------	----	--------	---	---	---	---	------

\* RMSD: root-mean-square deviation (*Abaterea standard a unei mulțimi de numere este rădăcina medie pătrată (RMS)*)

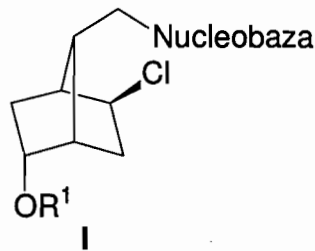
Scorul de andocare prezintă valori mai mari decât ale aciclovirului (medicament antiherpetic consacrat) pentru majoritatea derivaților de 1'-homocarbacilonucleozide, cu excepția compușilor **6c-6d**, **6f-6h**, care arata ca acesti compusii prezinta actiune virala potentiala.



Revendicări: 8.

## REVENDICĂRI

1. Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbacionucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I, **caracterizați prin aceea că** conțin ca bază heterociclică o pirimidină, 6-clorpurină, adenină sau adenină substituită în poziția 6, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare specifică, legat de atomul de azot N<sup>1</sup> sau N<sup>9</sup> al bazei prin intermediul grupei metilenice exociclice:

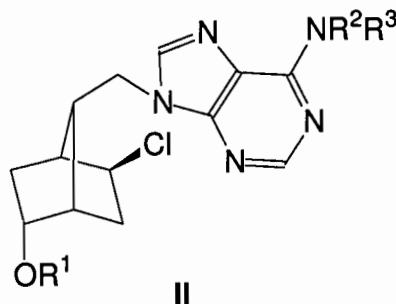


în care:

-R<sup>1</sup>= este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.

2. Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbacionucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I, **caracterizați prin aceea că** conțin ca nucleobază, o baza pirimidinică, uracil, uracil substituit în poziția 5 cu un atom de halogen (Cl, F, Br, I), de preferat fluor (5-fluorouracil), o grupa CF<sub>3</sub>, 2-bromovinil, timină, citosină, 5-fluoro-citosină, 6-aza-uracil, 6-aza-citosină, etc.

3. Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbacionucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I, **caracterizați prin aceea că** conțin ca nucleobază adenină (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H) sau adenină substituită în poziția 6, conform formulei generale II,

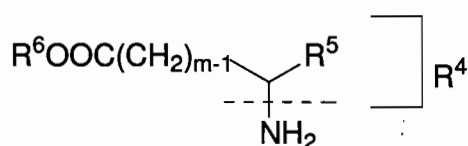


în care:

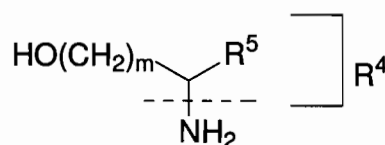
-R<sup>2</sup> este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro,



amino, etc., un radical ciclic cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R<sup>4</sup> al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



Ester de aminoacid

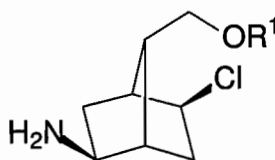


Aminoalcool obținut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid

în care:

- R<sup>4</sup> este fragmentul corespunzător de aminoacid
- R<sup>6</sup> este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon
- m = 1 la 6

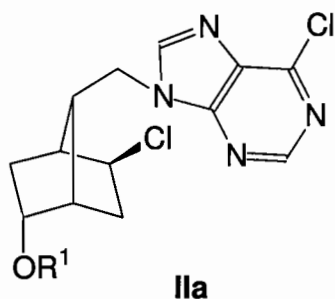
un radical aminic norbornanic III:



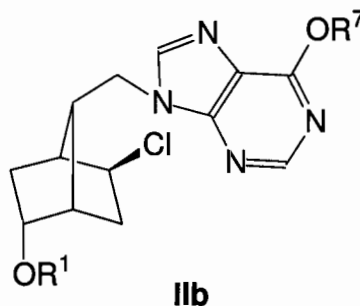
III

- R<sup>3</sup> este identic cu R<sup>2</sup> sau diferit sau R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon.

4. Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbacionucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală II, **caracterizați prin aceea că** conțin ca bază heterociclică 6-cloropurină, IIa, sau 6-alcopurină OR<sup>7</sup>, IIb:

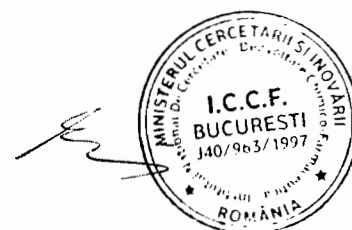


IIa



IIb

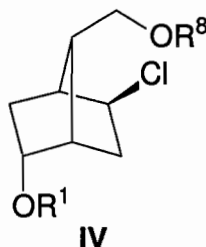
în care:



-R<sup>1</sup> = este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.

-R<sup>7</sup> este un radical alchil sau ramificat cu unul la 20 atomi de carbon.

5. Un procedeu de obținere a intermediarului cheie **Ila** și a derivaților de 1'-homocarbanucleozide cu formula generală **I** cu baza heterociclică 6-cloropurină sau pirimidină, **caracterizați prin aceea că** sunt sintetizați prin alchilarea 6-cloropurinei sau a bazei pirimidinice cu un intermediar optic activ cu formula **IV**:



în care:

R<sup>1</sup> este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,

R<sup>8</sup> este H, o grupa mesil, tosil, triflat, sau OR<sup>8</sup> este Cl, Br, I.

care cuprinde etapele de sinteză:

etapa 1:

- reacția Mitsunobu de alchilare a compușilor **IV**, cu R<sup>8</sup> = H, iar R<sup>1</sup> cu semnificația de mai sus, cu o nucleobaza pirimidinică neprotejată sau protejată la N<sup>3</sup> sub formă de benzoat, acetat, etc, de preferință benzoat, respectiv nucleobază 6-Cl-purină, o fosfină trisubstituită (trifenilfosfină, tributilfosfină), de preferință trifenilfosfină, și un azodicarboxilat (de etil, isopropyl, etc.) într-un solvent inert (tetrahidrofuran, dioxan, toluen, de preferat tetrahidrofuran), în atmosferă inertă, la temperaturi cuprinse între -20°C și 70°C, sau

-reacția de alchilare a nucleobazei pirimidinice cu un compus **IV**, cu o grupă substituibilă R<sup>8</sup> = mesil, tosil, triflat sau halogen, în prezența unei baze ca Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, într-un solvent anhidru, ca DMF, toluen, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxi-etan, la temperaturi cuprinse între 70 și 120°C, pentru un timp de reacție determinat prin CSS.

etapa 2:

-deprotejarea grupei esterice de la N<sup>1</sup> (benzoat, acetat, etc) concomitent cu grupa protectoare esterică R<sup>8</sup> (când este esterică); dacă nu sunt grupe protectoare esterice la N<sup>1</sup> și R<sup>8</sup> = H, nu mai este necesară această etapă.

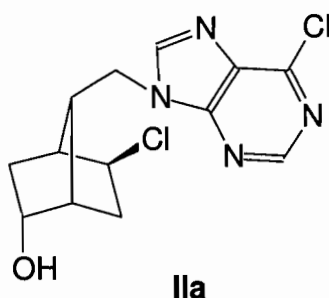
-deprotejarea grupei eterice sau silil-eterice, în cazul în care R<sup>8</sup> este o grupare de acest tip, iar la N<sup>1</sup> nu există grupă esterică protectoare.



etapa 3, în cazul în care la N<sup>1</sup> este o grupă esterică protectoare, iar R<sup>8</sup> este o grupa eterica sau silil-eterică protectoare

-deprotejarea grupei esterice sau a grupei eterice sau silil-eterice se efectuează secvențial, întâi deprotejarea esterica, apoi cea eterică sau silil-eterică, sau invers, de preferat în această ordine.

6. Un procedeu de obținere a derivaților de 1'homocarbancucleozide **II** (cu excepția **Ila** și **Ilb**) cu baza heterociclică adenina sau adenina substituită în poziția 6, **caracterizat prin aceea ca sunt sintetizați prin alchilarea intermediarului cheie cu formula **Ila** cu:**



-cu *ammoniac* apos, 25-30%, în metanol, la 70-80 °C, în vas de presiune, sau cu NH<sub>3</sub> în metanol, la tc, în vas de presiune, pentru obținerea compusului cu baza adenină **II** (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H).

-cu *amine primare* R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>,

în care:

- R<sup>2</sup> are semnificația de mai sus

-sau cu *amine secundare* R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NH

în care:

- R<sup>2</sup> are semnificația de mai sus

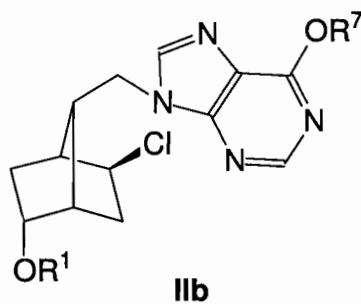
-R<sup>3</sup> este identic sau diferit de R<sup>2</sup>, în acest caz fiind un radical dintre cei menționați la R<sup>2</sup>, sau R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon,

într-un *solvent inert*, ca de ex.: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamidă, dicloretan, metanol, etanol, *n*-propanol sau isopropanol, *n*- sau *i*-butanol, etc.,

în prezența unei *baze cuaternare*, ca de ex.: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină, etc., pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență sau absență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C.

7. Un procedeu de obținere a derivaților de 1'homocarbancucleozide **Ilb** cu baza heterociclică 6-alcoxipurină:





**caracterizați prin aceea că** sunt sintetizați prin alchilarea intermediarului cheie cu formula **IIa** cu un alcool  $R^7OH$ , în prezența alcoxidului alcalin de litiu, sodiu sau potasiu, de preferință  $R^7ONa$ .

8. O compoziție farmaceutică ce conține un derivat de 1'-homocarbacionucleozide cu formula generală **I, II**, inclusiv **IIa, IIb**, descrisă în revendicarile 1-4, utilizată în tratamentul bolilor virale și/sau antitumorale.

