

## INTRODUCCIÓ

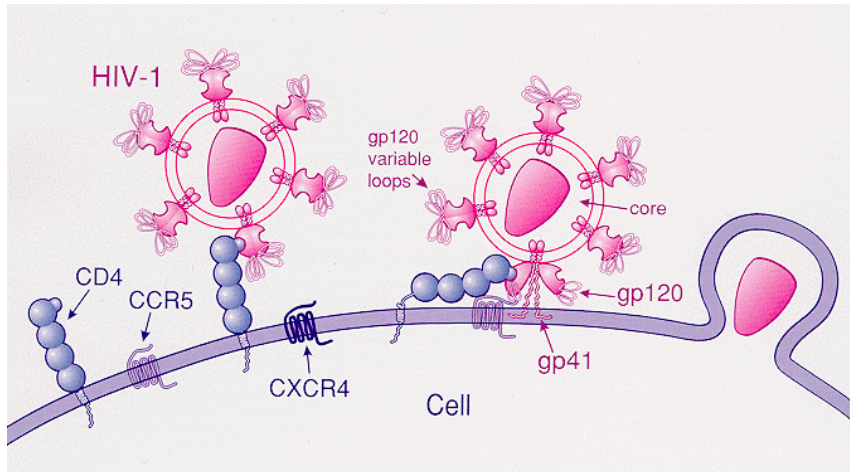
Les infeccions d'origen viral constitueixen actualment una causa molt important de malaltia i mortalitat en tot el món. Des de finals del segle XIX, la immunoteràpia activa representada per la vacunació ha constituït la primera resposta terapèutica eficaç contra la patogènesi viral, reportant nombrosos èxits en malalties com la verola, la poliomelitis, la grip o l'hepatitis B. Actualment però, aquesta aproximació immunoterapèutica es veu molt limitada. Es coneixen unes 200 espècies de virus patògens per a l'home, essent molt poc probable que a curt termini es puguin desenvolupar vacunes per a cadascun d'ells.

La diferència existent entre les funcions cel·lulars i les virals no es va conèixer fins la dècada dels seixanta. De llavors ençà, l'evolució en la comprensió dels mecanismes bioquímics implicats en la replicació dels virus, ha permès la utilització de fàrmacs sintètics per a tractar aquest tipus de malalties.

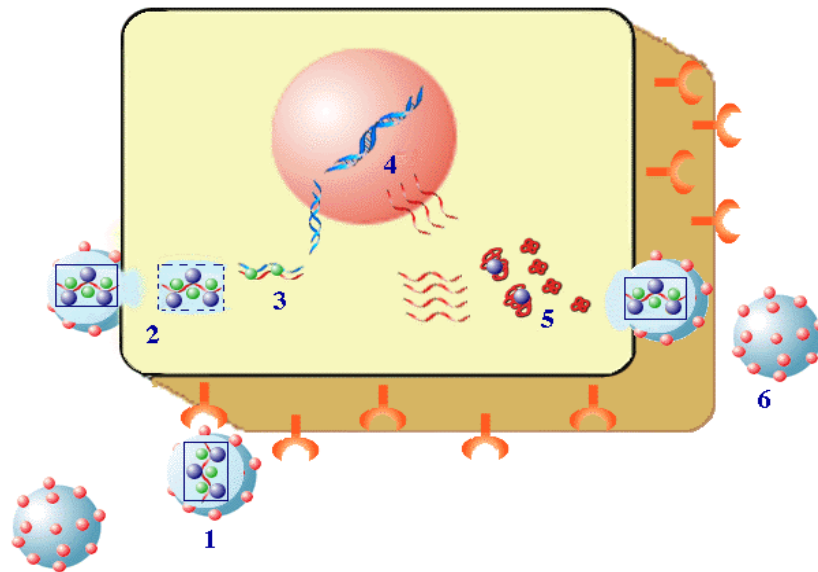
Un cas particular de virus és el dels retrovirus, en els quals la càrrega gènica està formada per ARN enlloc d'ADN i n'és un cas representatiu el VIH, responsable de la SIDA. Una diana terapèutica lògica en aquests virus és la transcriptasa inversa, enzim que permet la conversió de l'ARN en ADN. Durant els darrers anys s'ha arribat a conèixer d'una forma detallada el cicle del VIH, el que ha permès de trobar noves dianes per a combatre'l. Així, es coneix que el virus interacciona mitjançant la glicoproteïna gp120 amb el receptor cel·lular CD4 i els correctors CXCR4 i CCR5 (Figura 1.1). En aquest procés participa també la glicoproteïna gp41. Una vegada dins la cèl·lula el virus es desprèn de l'envolvent protèic i s'allibera l'ARN viral. Aleshores, l'ARN és convertit en ADN per la transcriptasa inversa (Figura 1.2), a continuació l'enzim integrasa integra l'ADN víric en l'ADN cel·lular. Després de la realització de les còpies d'ARN i de la producció de proteïnes, un nou enzim, la proteasa, talla polipèptids per tal d'obtenir les proteïnes funcionals del virus.

En aquest context, els enzims transcriptasa inversa, integrasa i proteasa apareixen com dianes claus per a l'atac al virus. Als darrers anys una nova estratègia d'atac al virus ha estat dirigida a inhibir la seva entrada a la cèl·lula, havent-se abordat per diferents camins: Cercant

compostos que interaccionin fortament amb la gp120, o la gp41, o bé amb compostos que bloquegin els receptors CD4 i els coreceptors.



**Figura 1.1:** Introducció del VIH en la cèl·lula hoste.



**Figura 1.2:** Cicle de vida del VIH. (1) El virus VIH es fusiona a la membrana cel·lular; (2) L'ARN viral és introduït dins la cèl·lula; (3) La transcriptasa inversa transforma l'ARN víric de cadena senzilla en una doble cadena d'ADN; (4) L'ADN entra al nucli i s'insereix a l'ADN propi de la cèl·lula hoste; (5) La cèl·lula comença a fabricar còpies dels components del VIH mentre que una proteasa ajuda a madurar les noves partícules víriques; (6) Els nous components virals es congreguen a la superfície de la cèl·lula i els nous virus emergeixen a l'exterior a través de la membrana cel·lular.

La transcriptasa inversa fou la primera diana estudiada i avui en dia la major part dels compostos autoritzats per el tractament del virus VIH, ataquen aquest enzim. Existeixen dos tipus de compostos que bloquegen l'acció de la transcriptasa inversa, els agents nucleosídics i els no-nucleosídics.

## Els nucleòsids com agents antivírics

Els anàlegs de nucleòsids ocupen un lloc preponderant en la llista de molècules aprovada per la FDA americana (*food and drug administration*) per a ser utilitzades en clínica humana.<sup>1</sup> La majoria d'aquests compostos són metabolitzats, *in vivo*, als corresponents 5'-trifosfats, que són les entitats actives que poden interaccionar més o menys selectivament amb els enzims vírics. Malauradament, el potencial terapèutic d'aquests fàrmacs ve acompanyat d'un alt grau de citotoxicitat per a la cèl.lula hoste.<sup>2</sup> De fet, durant els darrers quinze anys s'han sintetitzat nombrosos anàlegs nucleosídics, potencials agents antivirals, però pocs han permès la seva utilització clínica.

En els darrers anys han sorgit noves aproximacions basades en la utilització d'àcids nucleics com a supressors gènics, essent la tecnologia *antisense* la que més s'ha estudiat<sup>3,4</sup>. El disseny d'oligonucleòtids antisentit per a la inactivació de gens específics, tant cel.lulars com virals, ha dinamitzat també enormement la síntesi de nous anàlegs de nucleòsids. Les molècules *antisense* poden incorporar nucleòsids modificats, tractant-se d'una tecnologia terapèutica de gran especificitat.

---

<sup>1</sup> a) H. Mitsuya, R. Yarchoan, S. Broder, *Science* **1990**, 249, 1533. b) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745. c) E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2491. d) E. De Clercq, *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 229. e) S. Manfredini, *Science and Technology* **1996**, 78, 831. f) M. I. Johnston, D. F. Hoth, *Science* **1993**, 260, 1286. g) A. Eschenmoser, E. Loewenthal, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 1.

<sup>2</sup> a) G. M. Blackburn, M. J. Gait, a *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, IRL PRESS at Oxford University Press, pp. 160-161 (**1992**). b) K. L. Dueholm, E. B. Pedersen, *Synthesis* **1991**, 1.

<sup>3</sup> G. M. Blackburn, M. J. Gait, a *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, IRL PRESS at Oxford University Press, **1992**, p. 121.

<sup>4</sup> A. Berzal Herranz, A. Barroso del Jesús, M. Pérez Ruiz, a *RANN 1 (Reunión de ácidos nucleicos y nucleósidos)* **1997**.

L'estudi de les triples hèlixs<sup>5</sup> ha suscitat recentment un gran interès per la seva possible implicació en diversos mecanismes de la bioquímica de l'ADN, i la seva aplicació terapèutica en tècniques de control de l'expressió gènica. L'estabilitat d'aquests complexos en el medi fisiològic sol ser baixa, aspecte que es prova de millorar modificant químicament l'esquelet d'oligonucleòtid, en concret incidint-se en l'estructura dels nucleòsids.<sup>6</sup>

De les diferents modificacions que es solen dur a terme de cara a l'obtenció de nous anàlegs nucleosídics destaquen:

- i. **Modificació de la base nitrogenada.** Aquesta estratègia es basa fonamentalment en augmentar la superfície de la base,<sup>7</sup> o bé addicionar substituents a les bases pirimidíniques,<sup>8</sup> per tal de millorar les interaccions  $\pi$ - $\pi$ .
- ii. **Modificació de l'anell de furanosa.** A la Figura 1.3 es mostren algunes de les modificacions més freqüents. S'inclourien en aquest apartat:
  - a) La preparació de 2',3'-didesoxinucleòsids (**a**, Figura 1.3).
  - b) La preparació de tionucleòsids via substitució de l'oxigen endocíclic per un sofre (**b**, Figura 1.3). Entre ells destaca l'antibiòtic natural albomicina  $\delta_1$ .<sup>9</sup>
  - c) La substitució d'un grup CH<sub>2</sub> per un àtom d'oxigen<sup>10</sup> (**c**, Figura 1.3), com és el cas del dioxolà T.
  - d) L'obtenció de carbacilonucleòsids via substitució de l'oxigen endocíclic per un grup CH<sub>2</sub> (**d**, Figura 1.3). D'entre aquest tipus de compostos destaquen el

<sup>5</sup> J. Robles, L. W. McLaughlin, a *RANN 1 (Reunión de ácidos nucleicos y nucleósidos)* **1997**.

<sup>6</sup> a) P. Herdewijn, *Liebigs Ann.* **1996**, 1337. b) E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1473.

<sup>7</sup> a) A. J. Gutiérrez, T. J. Terhorst, M. D. Matteucci, B. C. Froehler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5540. b) H. Inoue, A. Imura, E. Ohtsuka, *Nucleic Acids Res.* **1985**, 13, 7119. c) K. Y. Lin, R. J. Jones, M. Matteucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3873.

<sup>8</sup> a) B. C. Froehler, S. Wadwani, T. J. Terhorst, S. R. Gerrard, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5307. b) I. Sagi, A. Szemzo, K. Ebinger, A. Szaboks, G. Sagi, E. Ruff, L. Otvos, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2191.

<sup>9</sup> a) G. Benz, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1399. b) G. Benz, L. Born, M. Brieden, R. Grosser, J. Kurz, H. Paulsen, V. Sinnwell, B. Weber, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1408.

<sup>10</sup> D. W. Norbeck, S. Spanton, S. Broder, H. Mitsuya, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6263.

Carbovir<sup>11</sup> i l'Abacavir (ABC)<sup>12</sup> potents i selectius agents anti-VIH. Tot i això, els derivats carbocíclics han resultat ser en general decepcionants agents anti-VIH.

- e) l'obtenció d'isonucleòsids per transposició del punt d'ancoratge de la base nitrogenada del carboni anomèric a un altre carboni del sucre (**e**, Figura 1.3).
- f) La síntesi de nucleòsids ramificats per introducció de ramificacions en l'anell de carbohidrat (**f**, Figura 1.3).
- g) La preparació de biclilonucleòsids per tal de restringir la seva mobilitat conformacional (**g**, Figura 1.3).
- h) La preparació de nucleòsids acíclics (**h**, Figura 1.3). L'any 1977 es va descobrir l'aciclovir<sup>13</sup> un important fàrmac antiherpètic que ha motivat la investigació de cara a l'obtenció de nous aciclonucleòsids amb activitat biològica com són: el ganciclovir,<sup>14</sup> el famciclovir<sup>15</sup> i el penciclovir,<sup>16</sup> que presenten un ampli espectre d'activitat.

<sup>11</sup> a) R. Vince, M. Hua, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17. b) C. Williamson, M. F. Jones, C. L. Mo, P. L. Myers, I. L. Paternoster, R. Storer, Presentació al "International Symposium on Antiviral Chemotherapy", Porto Cervo, Cerdanya, Itàlia, Octubre de **1989**.

<sup>12</sup> a) S. M. Daluge "Therapeutic Nucleosides" *U. S. Patent* 5.034.394, **1991**. b) S. M. Daluge, S. S. Good, M. B. Faletto, W. H. Miller, M. H. St. Clair, L. R. Boone, M. Tisdale, N. Parry, J. Reardon, R. E. Dornsife, D. R. Averett, T. A. Krenitsky, *Antimicrob. Agents Chem.* **1997**, 41, 1082. c) S. M. Daluge, M. T. Martin, B. R. Sickles, D. A. Livingston, *Nucleosides & Nucleotides* **2000**, 19, 297.

<sup>13</sup> a) G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. de Miranda, L. Beauchamp, H. J. Schaeffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, 74, 5716. b) H. J. Schaeffer, L. Beauchamp, P. de Miranda, G. B. Elion, D. J. Bauer, P. Collins, *Nature (London)* **1978**, 272, 583. c) *The Proceeding of a Symposium of Aciclovir, Am. J. Med.* **1982**, 73 (1H). d) H. Gao, A. K. Mitra, *Synthesis* **2000**, 329.

<sup>14</sup> a) E. K. Field, M. E. Davies, C. DeWitt, H. C. Perry, R. Liou, J. Germershausen, J. D. Karkas, W. T. Ashton, D. B. R. Johnston, R. L. Tolma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1983**, 80, 4139. b) J. C. Martin, C. A. Dvorak, D. F. Smee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 759. c) D. F. Smee, J. C. Martin, J. P. H. Verheyden, T. R. Matthews, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, 23, 676. d) K. K. Biron, P. J. Stenbuck, J. B. Sorrell, *Herpesvirus*; Ed. F. Rapp, New York **1984**, 677. e) A. T. Cohen, J. G. O'Grady, S. Sutherland, R. Sallie, K. C. Tam, R. Williams, *J. Med. Virol.* **1993**, 40, 5. f) H. Gao, A. K. Mitra, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1131.

<sup>15</sup> R. A. Vere Hodge, D. Sutton, M. R. Boyd, M. R. Hamden, R. L. Harvest, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 1765.

<sup>16</sup> a) M. R. Hamden, R. L. Javest, T. H. Bacon, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1636. b) R. A. V. Hodge, R. M. Perkins, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 223.

- i) L'obtenció de nucleòsids L (i, Figura 1.3). Sempre s'ha pensat que els enzims solament interaccionen efectivament amb un únic enantiòmer o substrat quiral. Tanmateix, algunes excepcions a aquesta regla han estat identificades entre els enzims involucrats en la síntesi i polimerització dels desoxiribonucleòtids.<sup>17</sup> De fet, s'ha demostrat que les timidina-quinases (TKs) dels virus herpes, la TK mitocondrial humana, la desoxicitidina-quinasa cel·lular (dCK), les mono i difosfat-desoxinucleòsid-quinases humanes i moltes DNA-polimerases cel·lulars i virals són capaces de reconèixer i metabolitzar els L-nucleòsids i L-nucleòtids.<sup>18</sup> Aquestes observacions han conduït al desenvolupament d'un nou tipus d'anàlegs de nucleòsids antivirals o anticancerígens, caracteritzats per la inversió de configuració de l'anell de carbohidrat.<sup>19</sup> El 3TC,<sup>20</sup> l'FTC<sup>21</sup> i el L-FMAU<sup>22</sup> en són exemples.

<sup>17</sup> S. Spadari, G. Maga, A. Verri, F. Foche, *Expert Opin. Invest. Drugs* **1998**, *7*, 1285.

<sup>18</sup> a) S. Spadari, G. Maga, F. Foche, G. Ciarrocchi, R. Manservigi, F. Arcamone, M. Capobianco, A. Carcuro, F. Colonna, S. Iotti, A. Garbesi, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4214. b) A. Verri, G. Priori, S. Spadari, L. Tondelli, F. Foche, *Biochem. J.* **1997**, *328*, 317.

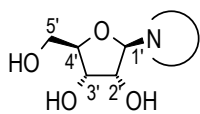
<sup>19</sup> a) J. Balzarini, E. De Clercq, E. Baumgartner, M. Bodenteich, H. Griengl, *Mol. Pharmacol.* **1990**, *37*, 395. b) A. Verri, F. Foche, G. Priori, G. Gosselin, J. L. Imbach, M. Capobianco, A. Garbesi, S. Spadari, *Mol. Pharmacol.* **1997**, *51*, 132. c) G. Gosselin, R. F. Schinazi, J. P. Sommadossi, C. Mathé, M. C. Bergogne, A. M. Aubertin, A. Kim, J. L. Imbach, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *37*, 798. d) R. F. Schinazi, G. Gosselin, A. Faraj, B. E. Korba, D. C. Liotta, C. K. Chu, C. Mathé, J. L. Imbach, J. P. Sommadossi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 2172. e) A. G. Loi, A. Faraj, C. Pierra, G. Gosselin, J. L. Imbach, S. A. Locarnini, E. V. Groman, R. F. Schinazi, J. P. Sommadossi, *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 1005. f) L. T. Martin, E. Cretton-Scott, R. F. Schinazi, X. J. Zhou, H. M. McClure, C. Mathé, G. Gosselin, J. L. Imbach, J. P. Sommadossi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 920. g) L. Placidi, E. Cretton-Scott, G. Gosselin, C. Pierra, R. F. Schinazi, J. L. Imbach, M. H. el Kouni, J. P. Sommadossi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 853. h) M. L. Bryant, E. G. Bridges, L. Placidi, A. Faraj, A. G. Loi, C. Pierra, D. Dukhan, G. Gosselin, J. L. Imbach, B. Hernandez, A. Judawlkis, B. Tennant, B. Korba, P. Cote, P. Marion, E. Cretton-Scott, D. F. Schinazi, J. P. Sommadossi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 229.

<sup>20</sup> a) S. L. Poong, C. H. Tsai, R. F. Schinazi, D. C. Liotta, Y. C. Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 8495. b) B. A. V. Coates, N. Cammack, H. J. Jenkinson, I. M. Mutton, B. A. Pearson, R. Storer, J. M. Cameron, C. R. Penn, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 202. c) R. F. Schinazi, C. K. Chu, A. Peck, A. McMillan, R. Mathis, D. Cannon, L. S. Leong, J. W. Beach, W. B. Choi, S. Yeola, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672.

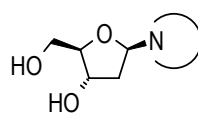
<sup>21</sup> R. F. Schinazi, A. McMillan, D. Cannon, R. Mathis, R. Loyd, A. Peck, J. P. Sommadossi, M. St Clair, J. Wilson, P. A. Furman, G. Painter, W. B. Choi, D. C. Liotta, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2423.

<sup>22</sup> C. K. Chu, T. W. Ma, K. Shanmuganathan, C. G. Wang, Y. J. Xiang, S. B. Pai, G. Q. Yao, J. P. Sommadossi, Y. C. Cheng, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 979.

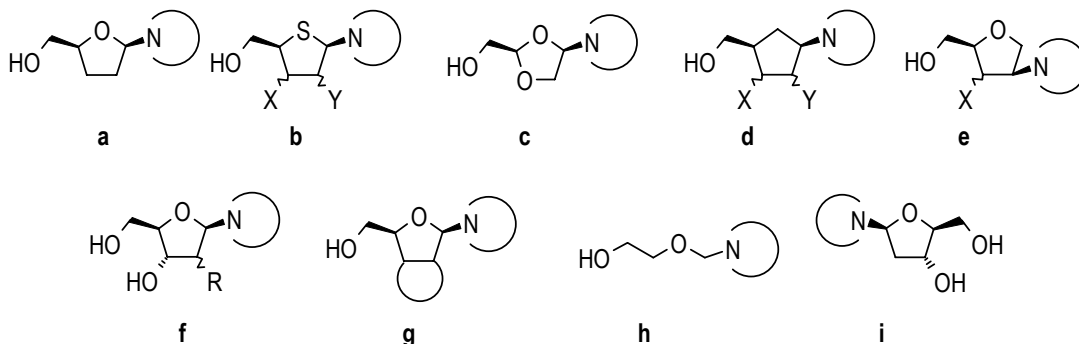
ribonucleòsid natural



2'-desoxiribonucleòsid natural



estructures representatives de les modificacions de l'anell de furanosa



exemples representatius

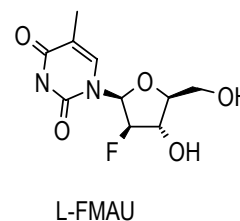
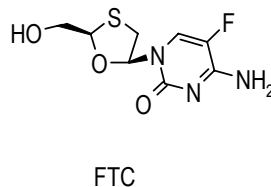
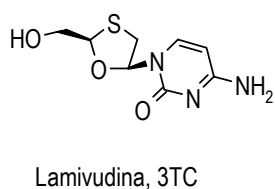
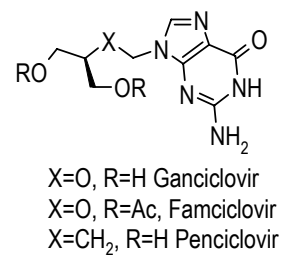
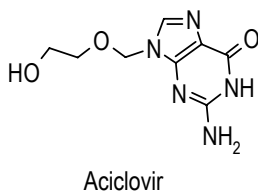
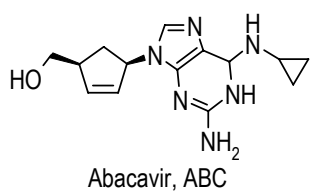
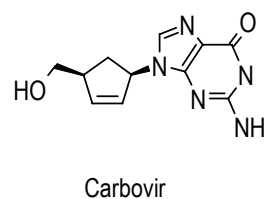
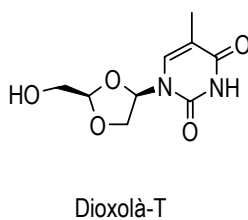
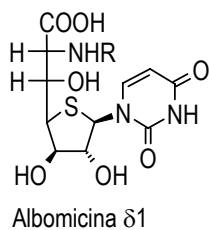


Figura 1.3

## 2',3'-didesoxinucleòsids

Els 2',3'-didesoxinucleòsids destaquen com a poderosos agents farmacològics en els tractaments anti-SIDA. Dins d'aquest grup s'engloba el conegut AZT (Figura 1.4),<sup>23</sup> nucleòsid actiu front el VIH-1 que, després de ser transformat al derivat 5'-trifosfat o nucleòtid per acció de les quinases cel·lulars inhibeix competitivament la transcriptasa inversa del virus. Probablement, la seva activitat també sigui deguda a la finalització de la cadena d'ADN víric en creixement, ja que l'absència del grup hidroxil en el C-3' no permet la formació d'un nou pont trifosfat amb un altre nucleòtid. De manera similar actuen el ddC,<sup>24</sup> el ddl,<sup>25</sup> el d4T,<sup>26</sup> el ddA, el ddG o l'AZddU.

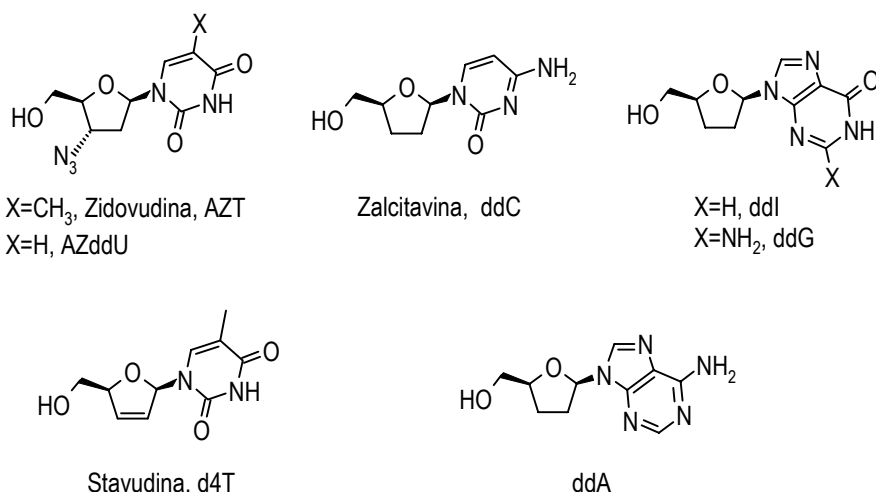


Figura 1.4

<sup>23</sup> J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2076.

<sup>24</sup> a) H. Mitsuya, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 1911. b) R. Yarchoan, R. V. Thomas, J. P. Allain, N. McAtee, R. Dublinsky, H. Mitsuya, T. J. Lawley, B. Safai, C. E. Meyer, C. F. Perno, R. W. Keecker, R. J. Willis, M. A. Fischl, M. C. MaNeely, J. M. Pluda, M. Leuther, J. M. Collins, S. Broder, *Lancet* **1988**, 1, 76.

<sup>25</sup> a) R. Yarchoan, H. Mitsuya, R. V. Thomas, J. M. Pluda, N. R. Hartman, C. F. Perno, K. S. Marczyk, J. P. Allain, D. G. Johns, S. Broder, *Science* **1989**, 245, 412. b) A. C. Collier, S. Bozzette, R. V. Combs, *N. Engl. J. Med.* **1990**, 323, 1015.

<sup>26</sup> a) J. Balzarini, R. Pauwels, P. Herdewijn, E. De Clercq, D. A. Cooney, G. J. Kang, M. Dalal, D. G. Johns, S. Broder, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 140, 735. b) T. S. Lin, R. F. Schinazi, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 2713. c) Y. Hammamoto, H. Nakashima, T. Matsui, A. Matsuda, T. Ueda, N. Yamamoto, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, 31, 907. d) M. M. Mansuri, J. E. Starret Jr., I. Ghazzouli, M. J. M. Hitchcock, R. Z. Sterzycki, V. Brankovan, T. S. Lin, E. M. August, W. H. Prusoff, J. P. Sommadossi, J. C. Martin, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 461.



## Nucleòsids bicíclics

L'anell de furanosa dels nucleòsids naturals es troba en un equilibri de dues conformacions preferents anomenades *3-endo/2-endo* (Figura 1.5). Els anàlegs bicíclics dels nucleòsids tenen mobilitat conformacional restringida i han estat àmpliament utilitzats en la síntesi d'oligonucleòtids. Aquests faciliten la interacció amb l'ARN o l'ADN complementaris per estabilització del procés d'aparellament (formació del dúplex).<sup>27</sup> De fet, els oligonucleòtids que contenen nucleòsids bicíclics tenen una major afinitat pel DNA o RNA complementaris.

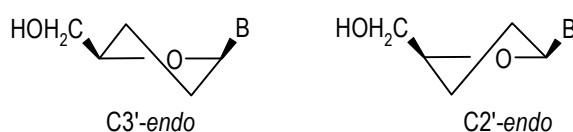


Figura 1.5

S'ha suggerit que una conformació C3'-exo del nucleòsid pot conferir activitat anti-VIH (aquest és el resultat de la conformació preferent de l'AZT).<sup>28</sup> En la Figura 1.6 es mostren diferents exemples de nucleòsids amb mobilitat conformacional restringida: Nucleòsids bicíclics que incorporen un grup metilè fusionat (i),<sup>29,30</sup> oxirà (ii)<sup>31</sup> o oxetà (iii)<sup>32</sup> i que han demostrat posseir activitat inhibidora en la replicació del VIH. Anàlegs similars que contenen un grup ciclopentil (iv-v)<sup>33</sup> no van ser actius, i altres nucleòsids relacionats (vi-vii)<sup>34</sup> han estat preparats però se'n desconeixen les dades d'activitat biològica. Tots aquests nucleòsids posseeixen un grup hidroximetil que es

<sup>27</sup> a) M. Bolli, C. Leumann, *Angew. Chem. In. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 694. b) M. Tarkoy, M. Bolli, C. Leumann, *Helv. Chim. Acta.* **1994**, *77*, 716. c) M. Tarkoy, M. Bolli, M. Schweizer, C. Leumann, *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 481. d) K-H. Altmann, R. Kesselring, E. Francotte, G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *34*, 4881.

<sup>28</sup> a) P. Van Roey, E. W. Taylor, C. K. Chu, R. F. Schinazi, *Ann. NY Acad. Sci.* **1990**, *616*, 29. b) E. W. Taylor, P. Van Roey, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *Antiviral Chem. Chemother.* **1990**, *1*, 163.

<sup>29</sup> a) J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, J. J. Barchi Jr., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6233. b) J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, H. Mitsuya, J. J. Barchi Jr., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3389. c) L. S. Jeong, M. Bae, M. W. Chung, V. E. Marquez, *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, *16*, 1059. d) V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C. Nicklaus, F. Dai, H. Ford Jr., *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2119. e) K. H. Altmann, R. Kesselring, E. Francotte, G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2331. f) K-H Altmann, R. Imwinkelried, R. Kesselring, G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7625.

<sup>30</sup> a) M. Okabe, R.-C. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2203. b) A. R. Beard, P. I. Butler, J. Mann, N. K. Partlett, *Carbohydr. Res.*, **1990**, *205*, 87.

<sup>31</sup> T. R. Webb, H. Mitsuya, S. Broder, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1475.

<sup>32</sup> O-Y. Counde, W. Kurz, E. M. Eugui, M. J. Mc Roberts, J. H. P. Verheyden, L. J. Kurz, K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 41.

<sup>33</sup> M. Bjorsne, T. Szabó, B. Samuelsson, B. Classon, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 397.

<sup>34</sup> Q. Chao, J. Zhang, L. Pickering, T. S. Jahnke, V. Nair, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3113.

considera un requeriment per a posseir activitat antivírica.<sup>35</sup> Tanmateix, alguns nucleòsids que incorporen un grup hidroxil secundari, com és el cas dels derivats bicíclics **viii**<sup>36</sup> i **xii**,<sup>37</sup> han mostrat activitat antivírica. El nucleòsid **xi** és un biclonucleòsid amb un esquelet similar.<sup>38</sup> Altres autors han utilitzat els compostos **ix**<sup>27a-c</sup> i **x**<sup>39</sup> per a preparar oligonucleòtids.

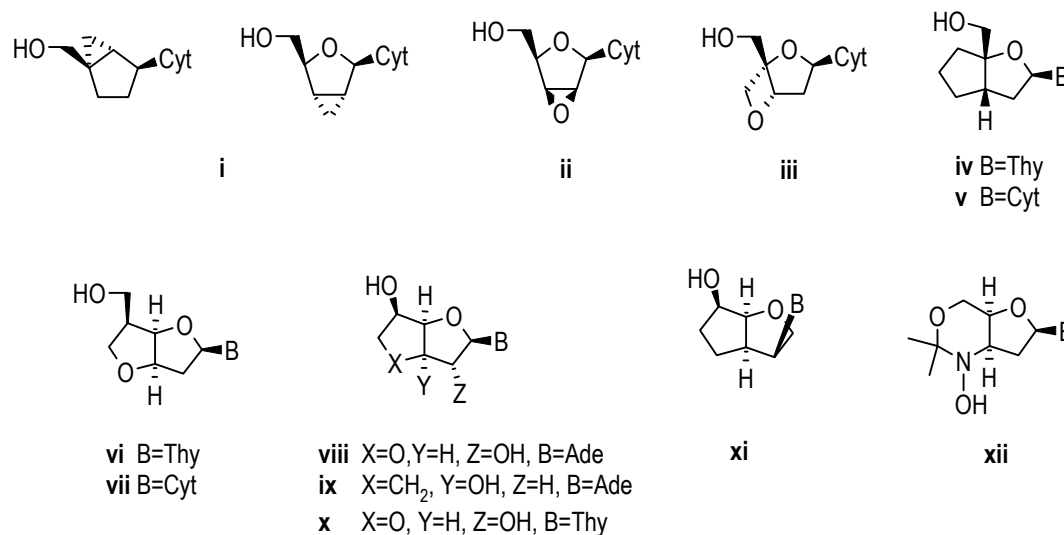


Figura 1.6

## Nucleòsids ramificats

En els darrers anys els nucleòsids que presenten ramificacions en les diferents posicions de l'anell de furanosa han anat cobrant importància, degut principalment a que alguns d'ells han mostrat ser eficaços contra diferents tipus de virus i de tumors. Serien de destacar (Figura 1.7) l'1-

<sup>35</sup> P. Herdewijn, *Liebigs Ann.* **1996**, 1337.

<sup>36</sup> H. Hrebabecky, J. Dockal, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, 59, 1408.

<sup>37</sup> a) J. M. Tronchet, M. Zsély, K. Capek, I. Komaromi, M. Geoffroy, E. De Clercq, J. Balzarini, *Nucleosides & Nucleotides*, **1994**, 13(9), 1871. b) J. M. Tronchet, M. Zsély, N. Sultan, *Nucleosides & Nucleotides*, **1994**, 13(10), 2071. c) J. M. Tronchet, M. Zsély, O. Lassout, F. Barbalat-Rey, I. Komaromi, M. Geoffroy, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 575. d) J. M. Tronchet, L. Brenas, F. Barbalat-Rey, M. Zsély, M. Geoffroy, *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, 17, 1019. e) J. M. Tronchet, M. Zsély, L. Brenas, O. Lassout, E. Grand, P. Seuret, M. Grigorov, E. Rivara-Minten, M. Geoffroy, *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, 18, 1077.

<sup>38</sup> a) L. Pickering, V. Nair, *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, 16, 1435. b) L. Pickering, V. Nair, *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, 15, 1751.

<sup>39</sup> R. Zou, M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 941.

(2-desoxi-2-metilen- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)citosina (DMDC **xiii**),<sup>40</sup> l'1-(2-C-ciano-2-desoxi- $\beta$ -D-arabino-pentofuranosil)citosina (CNDAC **xiv**)<sup>41</sup> i l'1-(3-C-etinil- $\beta$ -D-ribo-pentofuranosil)citosina (ECyd **xv**),<sup>42</sup> potents nucleòsids antitumorals que inhibeixen significativament el creixement de diferents tumors sòlids tant en cèl.lules *in vitro* com *in vivo*. Els isonucleòsids ramificats **xvi** també han mostrat una bona activitat antivírica front un ampli espectre de virus (HSV-1, HSV-2, HCMV, HBV, VZV, VV).<sup>43</sup>

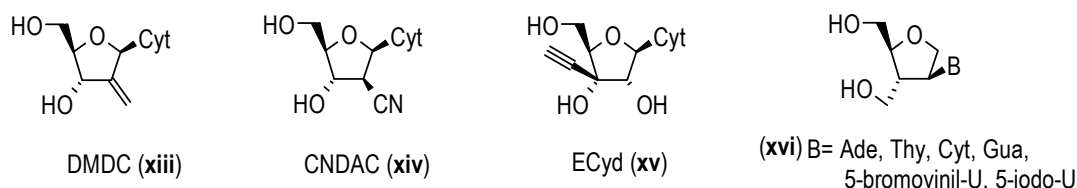


Figura 1.7

### Nucleòsids ramificats en el carboni anomèric

La introducció de ramificacions en el carboni anomèric ha emergit recentment com una útil modificació no solament per a accedir a nucleòsids farmacològicament importants<sup>44</sup> sinó també per a estudiar els processos biològics relacionats amb un tipus de lesió que pot patir l'ADN i que consisteix en l'abstracció de l'hidrogen anomèric per diferents agents.<sup>45</sup> En aquest sentit, en la

<sup>40</sup> a) K. Takenuki, A. Matsuda, T. Ueda, T. Sasaki, A. Fujii, K. Yamagami, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1063. b) A. Matsuda, K. Takenuki, M. Tanaka, T. Sasaki, T. Ueda, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 812. c) K. Yamagami, A. Fujii, M. Arita, T. Okumoto, S. Sakata, A. Matsuda, T. Ueda, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 2319. d) T. Ono, A. Fujii, K. Yamagami, M. Hosoya, T. Okumoto, S. Sakata, A. Matsuda, T. Sasaki, *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 1279.

<sup>41</sup> a) A. Matsuda, Y. Nakajima, A. Azuma, M. Tanaka, T. Sasaki, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2917. b) A. Azuma, Y. Nakajima, N. Nishizono, N. Minakawa, M. Suzuki, K. Hanaoka, T. Kobayashi, M. Tanaka, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4183. c) M. Tanaka, A. Matsuda, T. Terao, T. Sasaki, *Cancer Lett.* **1992**, *64*, 67. d) A. Azuma, K. Hanaoka, A. Kurihara, T. Kobayashi, S. Miyauchi, N. Kamo, M. Tanaka, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3391.

<sup>42</sup> a) A. Matsuda, H. Hattori, M. Tanaka, T. Sasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1887. b) S. Tabata, M. Tanaka, A. Matsuda, M. Fukushima, T. Sasaki, *Oncol. Rep.* **1996**, *3*, 1029. c) H. Hattori, M. Tanaka, M. Fukushima, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5005.

<sup>43</sup> a) J. A. Tino, J. M. Clark, A. K. Field, G. A. Jacobs, K. A. Lis, T. L. Michalik, B. McGreever-Rubin, W. A. Slusarchyk, S. H. Spergel, J. E. Sundeen, A. V. Tuomari, E. R. Weaver, M. G. Young, R. Zahler, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1221. b) A. Kakefuda, S. Shuto, T. Nagahata, J.-I. Seki, T. Sasaki, A. Matsuda, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10167.

<sup>44</sup> a) L. Cappelacci, G. Barboni, M. Palmieri, M. Pasqualini, M. Grifantini, B. Coasta, C. Martini, P. Franchetti, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1196. b) T. Kodama, S. Shuto, M. Nomura, A. Matsuda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2332.

<sup>45</sup> a) I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 191. b) S. M. Meschwitz, R. G. Schultz, G. W. Ashley, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9117. c) L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1989**, *28*, 1027. d) T. E. Goyne, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2846. e) R. J. Duff, E. de Vroom, A. Geluk, S. M. Hecht, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3350. f) M. Pitié, J. Bernadou, B. Meunier, *J. Am. Chem.*

bibliografia es recullen diferents exemples de derivats C1'-acilats de la 2'-desoxiuridina (**xvii**) (Figura 1.8) que han estat sotmesos a diferents transformacions per tal de generar noves ramificacions en la posició anomèrica,<sup>46</sup> formar nucleòsids C1'-espirànics,<sup>47</sup> o realitzar estudis de reactivitat sota condicions radicalàries.<sup>48</sup>

La psicofuranina (**xviii**) i la decoyina (**xix**) (Figura 1.8) són dos antibiòtics *psico*-nucleosídics (nucleòsids que incorporen un grup hidroximetil en la posició anomèrica) naturals amb una activitat antibacteriana i antitumoral coneguda des dels anys cinquanta,<sup>49</sup> de totes formes, l'estabilitat d'aquests compostos tant en condicions bàsiques com àcides és baixa.<sup>50</sup> De fet, per tal de solventar el problema d'aquesta inestabilitat M. Bodenteich *et. al.*<sup>51</sup> han sintetitzat una sèrie de carbociclonucleòsids relacionats, però sense activitat aparent.

Un altre nucleòsid natural ramificat en la posició C1', la hidantocidina<sup>52</sup> (**xx**) (Figura 1.8), la qual incorpora una estructura espirànica i té activitat herbicida i també reguladora del creixement de les plantes, ha impulsat la preparació d'altres productes amb una estructura similar.<sup>53</sup> En canvi, el d4T modificat mitjançant la incorporació d'un grup ciano en el C1' (**xxi**) (Figura 1.8)<sup>54</sup> ha mostrat una nul.la activitat biològica, tot i que el grup ciano addicional augmenta l'estabilitat de l'enllaç glicosídic del d4T a diferents pH i temperatures.

---

Soc. **1995**, 117, 2935. g) C. von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*; Taylor and Francis: London, **1987**. h) H. Ide, T. Yamaoka, Y. Kimura, *Biochemistry* **1994**, 33, 7127.

<sup>46</sup> a) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6913. b) Y. Itoh, K. Haraguchi, H. Tanaka, E. Gen, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 656.

<sup>47</sup> T. Gimisis, C. Chatgililoglu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1908.

<sup>48</sup> a) B. K. Goodman, M. M. Greenberg, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2. b) M. M. Greenberg, D. J. Yoo, B. K. Goodman, *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, 16, 33. c) T. Gimisis, G. Ialongo, M. Zamboni, C. Chatgililoglu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6781. d) T. Gimisis, G. Ialongo, C. Chatgililoglu, *Tetrahedron* **1998**, 54, 573. e) C. Chatgililoglu, C. Constantino, C. Ferreri, T. Gimisis, A. Romagnoli, R. Romeo, *Nucleosides & Nucleotides*, **1999**, 18, 637.

<sup>49</sup> a) H. Yüntsen, H. Yonehara, H. Ui, *J. Antibiot., Ser. A*, **1954**, 7, 113. b) H. Yüntsen, K. Ohkuma, Y. Ishii, *J. Antibiot., Ser. A*, **1956**, 9, 195. c) W. Schroeder, H. Hoeksema, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1767. d) J. R. McCarthy Jr., R. K. Robins, M. J. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4993. d) E. J. Prisbe, J. Smejkal, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1836.

<sup>50</sup> J. L. York, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2171.

<sup>51</sup> M. Bodenteich, V. E. Marquez, J. J. Barchi Jr., W. H. Hallows, B. M. Goldstein, J. S. Driscoll, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6009.

<sup>52</sup> a) H. Haruyama, T. Takayama, T. Kinoshita, M. Kondo, M. Nakajima, T. Haneishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1637. b) M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindo, T. Honma, M. Tohjigamori, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 293.

<sup>53</sup> A. Kittaka, H. Tanaka, Y. Odanaka, K. Ohnuki, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3636.

<sup>54</sup> V. Uteza, G.-R. Chen, J. Le Quan Tuoi, G. Descotes, B. Fenet, A. Grouiller, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8579.

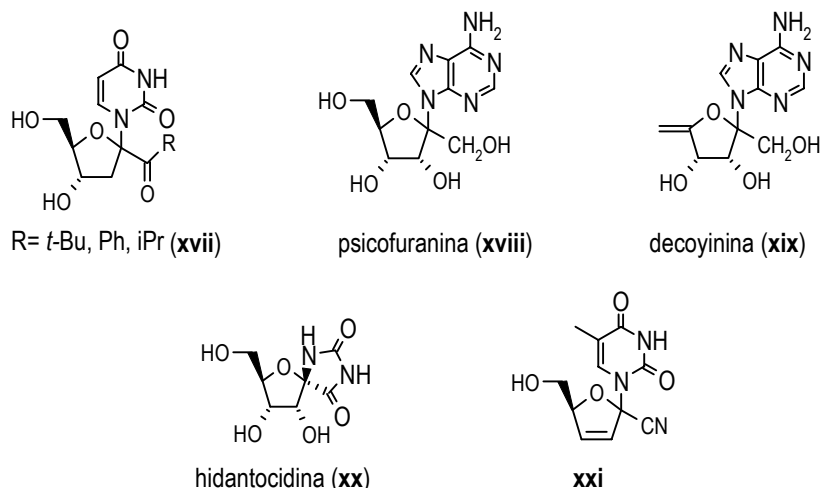


Figura 1.8

### Nucleòsids ramificats en el carboni 2'

Un cert nombre de 2'-desoxinucleòsids ramificats en la posició C2' de l'anell han mostrat tenir propietats anticancerígenes i antivíriques (Figura 1.9): la 2'-desoxi-2'-metilencitidina (DMDC) i el seu 5-fluoroanalog corresponent (FDMDC) tenen una potent activitat antileucèmica;<sup>55</sup> essent el DMDC també actiu contra diferents tumors sòlids.<sup>56</sup> El CNDAC ((2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentofuranosil)citosina) també posseeix propietats antitumorals, inhibint el creixement de diferents tumors sòlids humans tant *in vitro* com *in vivo*<sup>57</sup> (Figura 1.9). A més, la introducció de diferents nucleòsids C2'-ramificats en cadenes d'oligonucleòtids n'ha augmentat la seva resistència front a la degradació per part de les nucleases.<sup>58</sup>

<sup>55</sup> a) T. Ueda, A. Matsuda, Y. Yoshimura, K. Takenuki, *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, 8, 743. b) V. Samano, M. J. Robins, *Synthesis* **1991**, 283. c) T. S. Lin, M-Z. Luo, M. C. Liu, R. H. Clarke-Katzenburg, Y-C. Cheng, W. H. Prusoff, W. R. Mancini, G. I. Birnbaum, E. J. Gabe, J. Giziewicz, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2607. d) A. Matsuda, K. Takenuki, M. Tanaka, T. Sasaki, T. Ueda, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 812.

<sup>56</sup> K. Yamagami, A. Fujii, M. Arita, T. Okumoto, S. Sakata, A. Matsuda, T. Ueda, T. Sasaki, *Cancer. Res.* **1991**, 51, 2319.

<sup>57</sup> a) A. Matsuda, Y. Nakajima, A. Azuma, M. Tanaka, T. Sasaki, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2917. b) A. Azuma, Y. Nakajima, N. Nishizono, N. Minakawa, M. Suzuki, K. Hanaoka, T. Kobayashi, M. Tanaka, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4183. c) M. Tanaka, A. Matsuda, T. Terao, T. Sasaki, *Cancer Lett.* **1992**, 64, 67. d) A. Azuma, K. Hanaoka, A. Kurihara, T. Kobayashi, S. Miyauchi, N. Kamo, M. Tanaka, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3391.

<sup>58</sup> A. De Mesmaeker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 366.

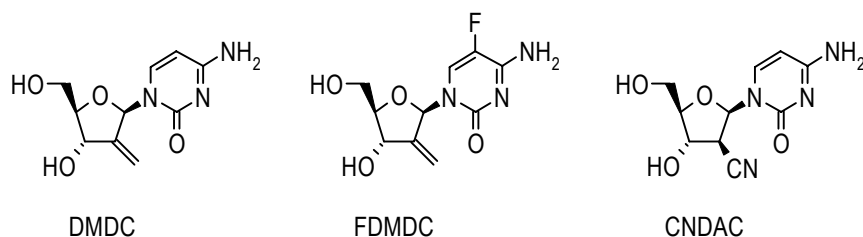


Figura 1.9

## Isonucleòsids

Els didesoxinucleòsids, i en particular els que incorporen bases púriques, són inestables front a la ruptura hidrolítica de l'enllaç glicosídic.<sup>59</sup> Aquesta propietat química inherent a aquest tipus de compostos resulta tant de l'absència dels grups hidroxil de les posicions 2' i 3' com de la participació de l'oxigen de l'anell, limitant la utilitat d'aquests productes com a fàrmacs. Aquesta limitació està relacionada en molts casos amb processos catabòlics, com seria la desaminació per acció enzimàtica. En el cas del ddA<sup>60</sup> la desaminació condueix al seu metabolit ddl, el qual és fortuïtament actiu contra el VIH. De totes formes, aquesta inestabilitat sol ser indesitjable en la majoria dels casos,<sup>61</sup> ja que la generació de productes de degradació és generalment responsable dels efectes tòxics (toxicitat de la medulla espinal, neuropatia perifèrica, pancreatitis i hepatotoxicitat) associats a l'ús clínic perllongat d'aquest tipus de compostos.<sup>62</sup> El

<sup>59</sup> a) J. L. York, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2171. b) V. E. Márquez, M.-I. Lim, *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 1. c) V. E. Márquez, C. K. -H. Tseng, J. A. Kelley, H. Mitsuya, S. Broder, J. S. Roth, J. S. Driscoll, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 2719. d) T. Kawaguchi, S. Fukushima, M. Ohmura, M. Mishima, M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1944. e) V. Nair, G. S. Buenger, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3695.

<sup>60</sup> a) A. Bloch, M. J. Robins, J. R. McCarthy, Jr., *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 908. b) D. A. Cooney, G. Ahluwalia, H. Mitsuya, A. Fridland, M. Johnson, Z. Hao, M. Dalal, J. Balzarini, S. Broder, D. G. Johns, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 1765.

<sup>61</sup> V. Nair, T. B. Sells, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, 1119, 201.

<sup>62</sup> a) H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. N. Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 7096. b) H. Mitsuya, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 1911. c) H. Mitsuya, R. F. Jarret, M. Matsukura, F. D. M. Veronese, A. L. De Vico, M. G. Sarngadharan, D. G. Johns, M. S. Reitz, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 2033. d) J.-P. Sommadossi, R. Carlisle, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, 31, 452. e) M. C. Starnes, Y.-C. Cheng, *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 988. f) C. K. Chu, R. F. Schinazi, B. H. Arnold, D. L. Cannon, B. Doboszewski, V. B. Bhadti, Z. Gu, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 3543. g) R. Yarchoan, H. Mitsuya, R. V. Thomas, J. M. Pluda, N. R. Hartman, C.-F. Perno, K. S. Marczyk, J.-P. Allain, D. G. Johns, S. Broder, *Science* **1989**, 245, 412. h) E. De Clercq, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, M. Baba, R. Pauwels, J. Balzarini, *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, 8, 659. i) H.-T. Ho, M. J. M. Hitchcock, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 844. j) J. A. V. Coates, N. Cammack, H. J. Jenkinson, I. M. Mutton, B. A. Pearson, R. Storer, J. M. Cameron, C. R. Penn, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 202. k) E. De Clercq, *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, 13, 1271. l) B. A. Larder, G. Darby, D. D. Richman, *Science* **1989**, 243, 1731. ll) M. H. St. Clair,

desenvolupament de soques víriques resistents als 2',3'-didesoxinucleòsids<sup>63</sup> i la seva resistència creuada a nucleòsids relacionats és una important preocupació en el desenvolupament de nous agents antivírics nucleosídics.

Amb la finalitat de superar aquestes deficiències, s'han desenvolupat en els darrers anys nous anàlegs de nucleòsids modificats. D'entre les diferents modificacions realitzades destacarien els isodidesoxinucleòsids, nucleòsids de síntesi dissenyats sobre la base d'aconseguir nucleòsids estables en medi àcid. Es tracta d'un tipus de productes que involucren la transposició de la base nitrogenada de la posició 1' a la 2' o 3' (utilitzant la numeració normal dels nucleòsids), mentre que es manté la relació *cis* de la base amb el 5'-CH<sub>2</sub>OH.

La síntesi de diferents isodidesoxinucleòsids ha anat guanyant en importància durant els darrers anys, essent impulsada en gran mesura pel descobriment que alguns d'ells posseeixen activitat anti-VIH i anti-VSH.<sup>63,64</sup> D'entre aquests destaquen els (S,S)-iso-ddA i (R,R)-iso-ddA (Figura 1.10), que presenten una activitat anti-VIH del mateix ordre que l'observada per al ddA sense toxicitat aparent. A més, resulten ser estables front la hidròlisi de l'enllaç glicosídic i resistents a la desaminació hidrolítica per part de l'adenosina-desaminasa dels mamífers.<sup>60,61</sup> D'altra banda, s'ha descrit la síntesi d'isopiranosilnucleòsids amb una potent activitat antivírica. De fet, els 5-iodo i 5-etiluracil derivats mostraren una activitat comparable a la de l'aciclovir contra el virus de l'herpes simple (VHS-1 i VHS-2) sense aparent toxicitat cap a una gran varietat de cèl.lules.<sup>65</sup>

Recentment C. Scheuer-Larsen *et al.* ha sintetitzat un nou tipus d'isonucleòsid ramificat en el qual la base nitrogenada s'enllaça al carbohidrat a través d'un grup metil<sup>66</sup> (Figura 1.10). L'interés

---

J. L. Martin, G. Tudor-Williams, M. C. Bach, C. L. Vavro, D. M. King, P. Kellam, S. D. Kemp, B. A. Larder, *Science* **1991**, 253, 1557. m) E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 47, 155.

<sup>63</sup> C. K. Chu, D. C. Baker, *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Plenum Press, New York, **1993**, pp. 127-130.

<sup>64</sup> a) D. M. Huryn, B. C. Sluboski, S. Y. Tam, M. Weigele, I. Sim, B. D. Anderson, H. Mitsuya, S. Broder, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2347. b) J. A. Tino, J. M. Clark, A. K. Field, G. A. Jacobs, K. A. Lis, T. L. Michalik, B. McGeever-Rubin, W. A. Slusarczyk, S. H. Spergel, J. E. Sundeen, A. V. Tuomari, E. R. Weaver, M. G. Young, R. Zahler, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1221. c) V. Nair, T. S. Jahnke, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 1017.

<sup>65</sup> a) I. Verheggen, A. Van Aerschot, S. Toppet, R. Snoeck, G. Janssen, J. Balzarini, E. De Clercq, P. Herdewijn, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2033. b) I. Verheggen, A. Van Aerschot, L. Van Meervelt, J. Rozenski, L. Wiebe, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, P. Claes, E. De Clercq, P. Herdewijn, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 826.

<sup>66</sup> C. Scheuer-Larsen, H. M. Pfundheller, J. Wengel, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7298.

d'aquest tipus de nucleòsids s'ha impulsat pel descobriment que alguns dúplex d'ADN que incorporen grups 3'-C-(hidroximetil)timidina exhibeixen excel·lents estabilitats tèrmiques.<sup>67</sup>

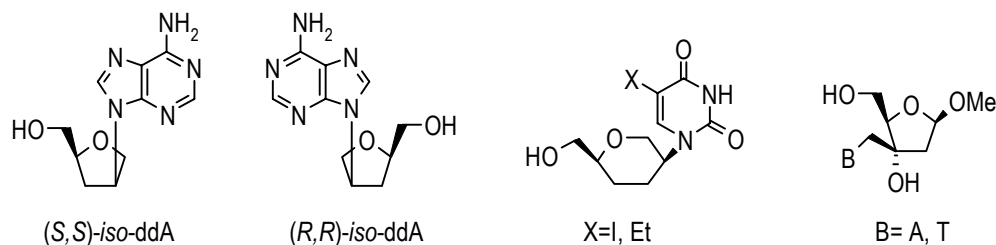


Figura 1.10

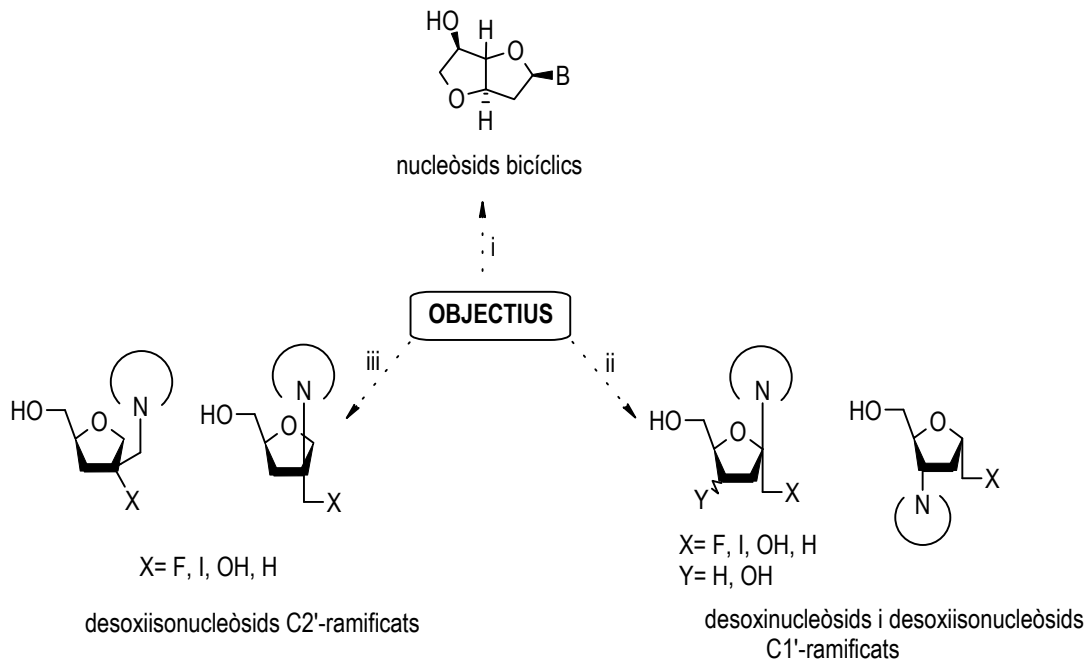
## OBJECTIUS GENERALS

Dintre d'aquest context, la present Tesi Doctoral s'orienta cap a l'obtenció de nous anàlegs de nucleòsids. Els objectius principals plantejats en aquesta Tesi Doctoral són els següents (Esquema 1.1):

- i. Obtenció de nous 2',3'-didesoxinucleòsids bicíclics anàlegs de diferents agents antivirals de coneguda eficàcia en tractaments anti-SIDA. Un cop obtinguts aquests productes es realitzarà també un estudi conformacional dels mateixos, així com diferents assajos biològics per tal d'avaluar-ne la seva activitat com a fàrmacs potencials.
- ii. Síntesi de nous 2'-desoxinucleòsids i 2',3'-didesoxinucleòsids ramificats en la posició anomèrica a partir d'exogicals. Aquests s'obtidran mitjançant una reacció de ciclació electròfila a partir d'un alquenol adequat i posterior eliminació.
- iii. Síntesi de nous 2',3'-didesoxi-2'-isonucleòsids ramificats en el C2'. En aquest cas s'estudiarà la reacció de ciclació radicalària per tal d'obtenir l'anell de furanosa sobre el que s'ancorarà la base nitrogenada.

<sup>67</sup> a) P. N. Jørgensen, P.C. Stein, J. Wengel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2231. b) P. N. Jørgensen, M. L. Svendsen, C. Scheuer-Larsen, J. Wengel, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2155.





Esquema 1.1