



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 766**

51 Int. Cl.:

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03792904 .9**

96 Fecha de presentación : **21.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1539783**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54

Título: **Inhibidores de nucleosidasas y fosforilasas de nucleosidos.**

30

Prioridad: **21.08.2002 NZ 520919**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2011

73

Titular/es: **Albert Einstein College of Medicine of
Yeshiva University
1300 Morris Park avenue
Bronx, New York 10461, US
INDUSTRIAL RESEARCH LIMITED**

72

Inventor/es: **Evans, Gary Brian;
Furneaux , Richard Hubert;
Lenz, Dirk Henning;
Schramm, Vern L.;
Tyler, Peter Charles y
Zubkova, Olga Vladimirovna**

74

Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 363 766 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas.

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a ciertos análogos de nucleósidos que son inhibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH, y al uso de estos compuestos como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. La invención también se refiere a procedimientos de tratamiento de enfermedades.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

[0002] Los documentos US 5.985.848, US 6.066.722 y US 6.228.741 se refieren a análogos de nucleósidos que son inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa (PNP) y de las purina fosforribosiltransferasas (PPRT). Los análogos son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias, tumores malignos de células T, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Los análogos también son útiles para la inmunosupresión en el trasplante de órganos.

15

[0003] El documento PCT/NZ00/00048 proporciona un procedimiento para preparar ciertos compuestos inhibidores de PNP. Esta solicitud reconoce los compuestos como inhibidores de PNP y aborda la necesidad de procedimientos más simples para prepararlos. El documento PCT/NZ01/00174 también proporciona análogos de nucleósidos adicionales que son inhibidores de PNP y PPRT.

20

[0004] También se han identificado ciertos análogos de nucleósidos como inhibidores potentes de la 5'-metiltioadenosina fosforilasa (MTAP) y 5'-metiltioadenosina nucleosidasa (MTAN). Estos son el objeto del documento PCT/NZ03/00050.

25

[0005] Los solicitantes de la presente solicitud también han desarrollado un procedimiento para preparar desazapurinas de aminas cíclicas unidas por metileno, que incluye hacer reaccionar formaldehído, o un equivalente de formaldehído, con una amina cíclica y un compuesto heteroaromático. Este procedimiento es el objeto de la solicitud de patente de Nueva Zelanda n° 523970. La PNP cataliza la escisión fosforolítica de ribo- y desoxirribonucleósidos, por ejemplo, los de guanina e hipoxantina, para dar el azúcar-1-fosfato correspondiente y guanina, hipoxantina u otras bases de purina.

30

[0006] Los seres humanos con deficiencia en purina nucleósido fosforilasa (PNP) padecen una inmunodeficiencia de células T específica debido a una acumulación de dGTP que impide la proliferación de las células T estimuladas. Por lo tanto, los inhibidores contra PNP son inmunosupresores y son activos contra tumores malignos de células T y trastornos proliferativos de las células T.

35

[0007] Las nucleósido hidrolasas (NH) catalizan la hidrólisis de nucleósidos. Estas enzimas no se encuentran en mamíferos pero son necesarias para la recuperación de nucleósidos en algunos parásitos protozoarios. Algunos parásitos protozoarios usan nucleósido fosforilasas en lugar de o además de las nucleósido hidrolasas para este fin. Puede esperarse que los inhibidores de las nucleósido hidrolasas y fosforilasas interfieran con el metabolismo del parásito y, por lo tanto, su empleo puede ser de utilidad contra parásitos protozoarios.

40

[0008] Las MTAP y MTAN funcionan en la ruta de biosíntesis de poliaminas, en la recuperación de purina en mamíferos, y en las rutas de detección de quórum en bacterias. La MTAP cataliza la fosforólisis reversible de la 5'-metiltioadenosina (MTA) en adenina y 5-metiltio- α -D-ribose-1-fosfato (MTR-1 P). La MTAN cataliza la hidrólisis reversible de MTA en adenina y 5-metiltio- α -D-ribose y de S-adenosil-L-homocisteína (SAH) en adenina y S-ribosil-homocisteína (SRH). La adenina formada se recicla posteriormente y se convierte en nucleótidos. Esencialmente, la única fuente de adenina libre en la célula humana es el resultado de la acción de estas enzimas. El MTR-1P se convierte posteriormente en metionina por acciones enzimáticas sucesivas.

45

50

[0009] La MTA es un subproducto de la reacción que implica la transferencia de un grupo aminopropilo de S-adenosilmetionina descarboxilada a putrescina durante la formación de espermidina. La reacción está catalizada por la espermidina sintasa. La espermidina sintasa es muy sensible a la inhibición de producto por acumulación de MTA. Por lo tanto, la inhibición de MTAP o MTAN limita seriamente la biosíntesis de poliaminas y la ruta de recuperación para adenina en las células. Asimismo, la MTA es el subproducto de la síntesis bacteriana de homoserina lactonas aciladas a partir de S-adenosilmetionina (SAM) y proteínas transportadoras de acilo-acilo en las que la posterior lactonización provoca la liberación de MTA y la homoserina lactona acilada. La homoserina lactona acilada es una molécula de detección de quórum bacteriano en bacterias que está implicada en la virulencia bacteriana contra tejidos humanos. Un trabajo reciente ha identificado un segundo sistema de comunicación (autoinductor 2, AI-2) que es común para bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas y, por lo tanto, se ha propuesto como una "señal universal" que funciona en la comunicación de célula a célula interespecie. De nuevo, la MTAN genera S-ribosil-homocisteína (SRH), que es el precursor de AI-2. La inhibición de MTAN o MTAP en microbios evitará la

60

eliminación de MTA y someterá la ruta a la inhibición por producto, disminuyendo de este modo la producción de la ruta de detección de quórum y disminuyendo la virulencia de las infecciones microbianas. La inhibición de MTAN en microbios impedirá la formación de SRH, disminuyendo la producción de la segunda ruta de detección de quórum.

5 **[0010]** La deficiencia de MTAP debido a una deleción genética se ha descrito en muchos tumores malignos. Se sabe que la pérdida de función enzimática de MTAP en estas células se debe a deleciones homocigotas en el cromosoma 9 de la MTAP y del gen supresor de tumores *p16/MTS1* estrechamente unidos. Puesto que la ausencia de *p16/MTS1* es probablemente responsable del tumor, la ausencia de actividad de MTAP es una consecuencia de la deleción genética y no es causante del cáncer. Sin embargo, la ausencia de MTAP altera el metabolismo de la purina en estas células, de modo que son principalmente dependientes de la ruta *de novo* para su suministro de purinas. Esto hace que las células sean extraordinariamente sensibles a inhibidores como metotrexato, alanosina y azaserina, que bloquean la ruta *de novo*. Por lo tanto, una terapia de combinación de metotrexato, alanosina o azaserina con un inhibidor de MTAP tendrá propiedades antitumorales extraordinariamente eficaces.

10
15 **[0011]** Los inhibidores de MTAP también serían muy eficaces contra una infección parasitaria tal como la malaria, que infecta a eritrocitos (RBC), ya que carecen de la ruta *de novo* para la biosíntesis de purina. Los parásitos protozoarios dependen totalmente de las purinas producidas por la ruta de recuperación para su crecimiento y propagación. Por lo tanto, los inhibidores de MTAP destruirán estos parásitos sin tener ningún efecto negativo sobre los RBC del huésped, ya que los RBC son células terminalmente diferenciadas y no sintetizan purinas, producen poliaminas ni se multiplican.

20 **[0012]** La parte de imino azúcar de los compuestos descritos en la mayoría de las memorias descriptivas de patente mencionadas anteriormente tienen el átomo de nitrógeno localizado entre C-1 y C-4, para formar compuestos de 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol. La localización del átomo de nitrógeno en el anillo de ribitol puede ser crítica para la unión a enzimas. Además, la localización del enlace entre la parte de azúcar y el análogo de base de nucleósido puede ser crítica para la actividad inhibidora enzimática. Los compuestos conocidos tienen ese enlace en el C-1 del anillo de azúcar.

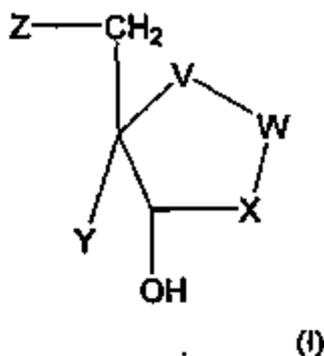
30 **[0013]** En la búsqueda de inhibidores de nucleósido fosforilasa y nucleosidasa nuevos y mejorados, los solicitantes han investigado la síntesis y bioactividad de compuestos en los que la localización del átomo de nitrógeno en el anillo de azúcar se varía y, además, en los que dos átomos de nitrógeno forman parte del anillo de azúcar. También se han investigado modos alternativos de unir la parte de azúcar y el análogo de base.

35 **[0014]** Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que ciertos compuestos novedosos presentan una potente actividad inhibidora contra una o más de PNP, PPRT, MTAP y la nucleósido hidrolasa MTAN.

[0015] Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que sea un inhibidor de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH o al menos proporcionar una selección útil.

40 EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

[0016] En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



45 donde:

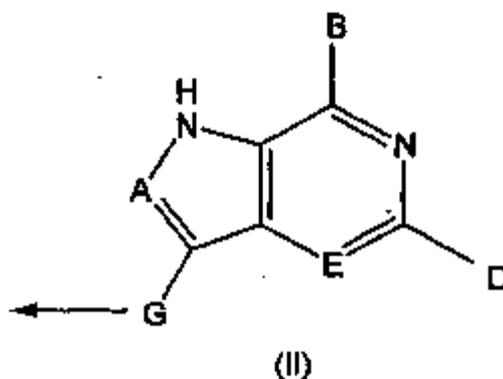
V se selecciona entre CH₂ y NH, y W se selecciona entre NR¹ y NR²; o V se selecciona entre NR¹ y NR², y W se selecciona entre CH₂ y NH;

50 X se selecciona entre CH₂ y CHOH en la configuración R o S;

Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo, excepto cuando V se selecciona entre NH, NR¹ y NR², que entonces Y es hidrógeno;

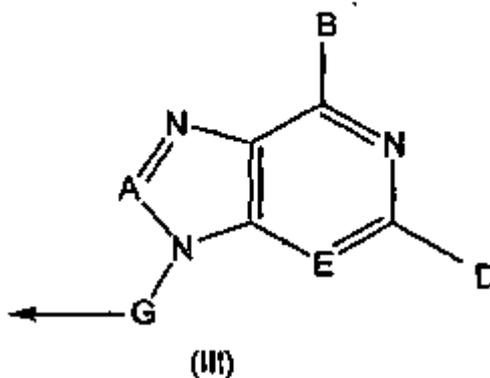
5 Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SQ, OQ y Q, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;

R¹ es un radical de la fórmula (II)



10

R² es un radical de la fórmula (III)



15

A se selecciona entre N, CH y CR, donde R se selecciona entre halógeno, alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido, OH, NH₂, NHR³, NR³R⁴ y SR⁵, donde cada R³, R⁴ y R⁵ es opcionalmente un grupo alquilo sustituido, aralquilo o arilo;

20

B se selecciona entre OH, NH₂, NHR⁶, SH, hidrógeno y halógeno, donde R⁶ es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;

D se selecciona entre OH, NH₂, NHR⁷, hidrógeno, halógeno y SCH₃, donde R⁷ es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;

25

E se selecciona entre N y CH;

G se selecciona entre CH₂ y NH, o G está ausente, con la condición de que cuando W es NR¹ o NR² y G es NH entonces V es CH₂, y con la condición de que cuando V es NR¹ o NR² y G es NH, entonces W sea CH₂;

30

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster del mismo.

[0017] Preferentemente, Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SQ y OQ. Más preferentemente Z es OH. Como alternativa, se prefiere que Z sea SQ. En otra realización preferida, Z es Q.

35

[0018] También se prefiere que V sea CH₂. También se prefiere además que X sea CH₂. Además, se prefiere que G sea CH₂.

[0019] Preferentemente, W es NR¹. Como alternativa, se prefiere que W sea NR². También se prefiere que cuando W se seleccione entre NH, NR¹ o NR² entonces X sea CH₂.

5 **[0020]** Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que V, X y G son todos CH₂, Z es OH y W es NR¹.

[0021] Otros compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que V, X y G son todos CH₂, Z es SQ y W es NR¹.

10

[0022] Preferentemente, Y es hidrógeno. Como alternativa, se prefiere que Y sea hidroxilo.

[0023] Preferentemente, B es hidroxilo. Como alternativa, se prefiere que B sea NH₂.

15 **[0024]** Preferentemente A es CH. Como alternativa, se prefiere que A sea N.

[0025] Preferentemente D es H. Como alternativa, se prefiere que D sea NH₂.

[0026] También se prefiere que E sea N.

20

[0027] Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

(3R,4R)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 25 (3R,4R)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina;
 (3S,4R)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-metiltiometilpirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina;
 30 *N*-(9-deazahipoxantin-9-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol;
N-(9-desazahipoxantin-9-il)metil-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol;
 (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-1-(hipoxantin-9-il)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina;
 35 (3R,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(9-desazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(6-cloro-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(6-azido-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina; o
 40 (3R,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-acetoxi-4-(acetoximetil)pirrolidina.

[0028] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

45 **[0029]** En otro aspecto más, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección en la que se desea inhibir la purina fosforribosiltransferasa, nucleósido fosforilasado de purina, 5'-metiltioadenosín fosforilasa, 5'-metiltioadenosín nucleosidasa y/o nucleósido hidrolasa que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente a un paciente que lo necesita.

50 **[0030]** La enfermedad o afección puede incluir cáncer, infección bacteriana, infección protozoaria o una enfermedad mediada por células T. La enfermedad mediada por células T puede ser psoriasis, artritis o rechazo a trasplante.

[0031] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección en la que es deseable
 55 inhibir la purina fosforribosiltransferasa, purina nucleósido fosforilasa, 5'-metiltioadenosín fosforilasa, 5'-metiltioadenosín nucleosidasa y/o nucleósido hidrolasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

60 **[0032]** Se apreciará que la representación de un compuesto de fórmula (I), en la que B y/o D es un grupo hidroxilo, es de la forma tautomérica de tipo enol de una amida correspondiente, y ésta existirá en gran medida en la forma de amida. El uso de la representación tautomérica de tipo enol es simplemente para dejar menos formas estructurales para representar los compuestos de la invención.

[0033] De forma análoga, se apreciará que la representación de un compuesto de fórmula (I), donde B y/o D es un grupo tiol, es de la forma tautomérica de tipo tienol de una tioamida correspondiente, y ésta existe en gran medida en la forma de tioamida. El uso de la representación tautomérica de tipo tienol es simplemente para dejar menos fórmulas estructurales para representar los compuestos de la invención.

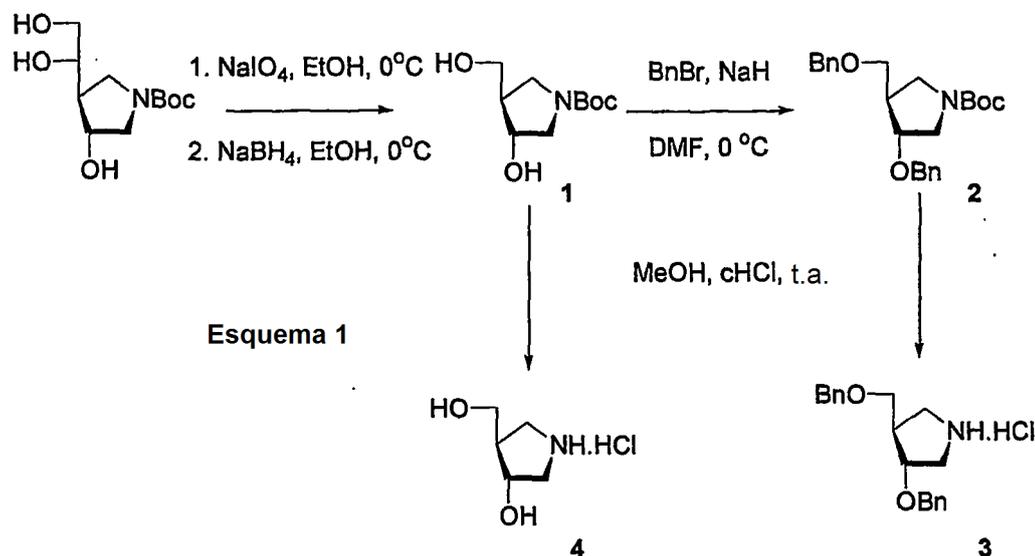
5

[0034] Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier método adecuado. Un método adecuado implica sintetizar independientemente la parte de azúcar y la parte de base y después enlazar la parte de base con un átomo de nitrógeno en el anillo de la parte de azúcar.

- 10 **[0035]** Por ejemplo, a continuación el Esquema 1 muestra la preparación de la parte de 1-*N*-imino azúcar de un compuesto de la invención en el que el átomo de nitrógeno del análogo de azúcar está situado en la misma posición en la que el átomo de carbono anomérico C-1 podría encontrarse en una molécula de azúcar. Un compuesto de partida útil en la síntesis del 1-*N*-iminoazúcar es *N*-*tert*-butoxicarbonil-(3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-[(1*S*)-1,2-dihidroxi-etil]pirrolidina. Este compuesto de partida puede prepararse mediante el método de Filichev et al. (Carbohydrate Res., 2001, 333, 115-122), con la única variación de que se utiliza un resto *t*-butoxi-carbonilo como grupo protector del nitrógeno en lugar del grupo *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonilo). La escisión oxidativa del resto diol seguida de reducción *in situ* da la 3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina *N*-protegida (**1**). La eliminación del grupo protector de *N* da la (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (**4**). Se preparó en primer lugar 3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina por Jaeger et al. (J. Org. Chem., 1965, 30, 740-744) y se usó en la preparación de análogos de 1'-aza timidina carbacíclica (Lee, Y.H., Kim, H.K., Youn, I.K., Chae, Y.B., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1991, 1, 287-290) y aza-C-pirimidinas (Sorenson, M.D., Khalifa, N.M., Pedersen, E.B., Synthesis, 1999, 1937-1943).

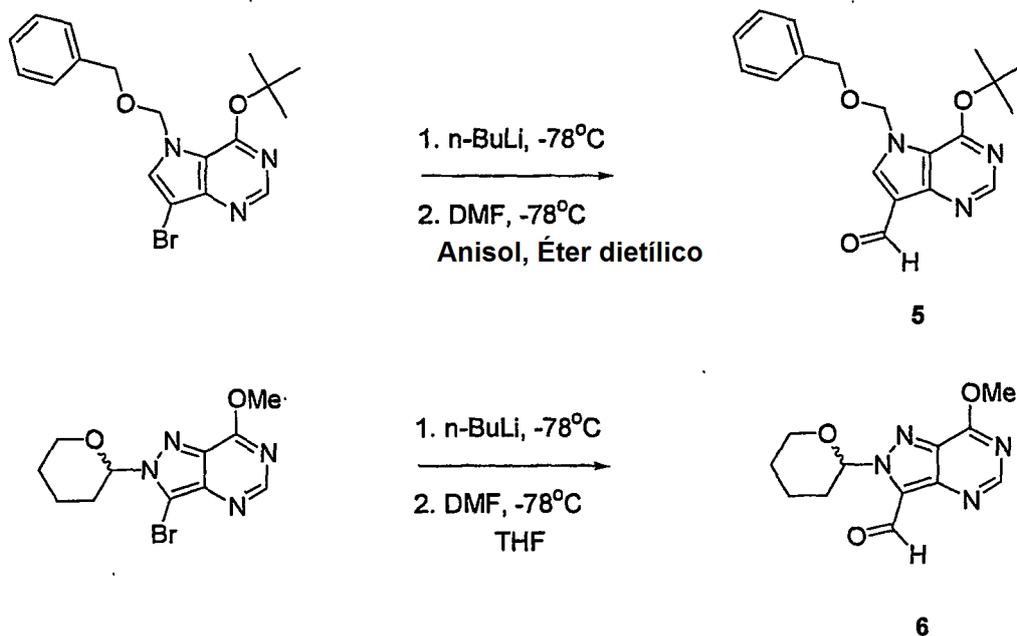
[0036] También se han descrito otros métodos para la síntesis de (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina. Un método por Bols *et. al* [Bols, M., Hansen, S.U., Acta Chem. Scand., 1998, 52, 1214-1222] implica la purificación enzimática de los enantiómeros. El otro método por Ichikawa *et. al* [Ichikawa, Y., Makino, K., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8245-8248] es una síntesis asimétrica multi-gramo de (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina mediante éster monoetílico del ácido fumárico. Ichikawa *et. al* evaluaron la actividad inhibitoria de (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina frente a PNP humano y obtuvieron un CI_{50} de 160 μ M.

- 30 **[0037]** Puede ser deseable la bencilación de los grupos hidroxilo del compuesto (**1**) antes de la eliminación del grupo protector de *N* para dar clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-benciloxi-4-benciloximetilpirrolidina (**3**) como un compuesto útil preparado para unirse a un análogo de base adecuado.



35

[0038] La unión de la parte de azúcar puede conseguirse por aminación reductora de un aldehído apropiado. Los ejemplos de aldehídos adecuados, preparados a partir de sus precursores de bromo correspondientes, se muestran en el Esquema 2.

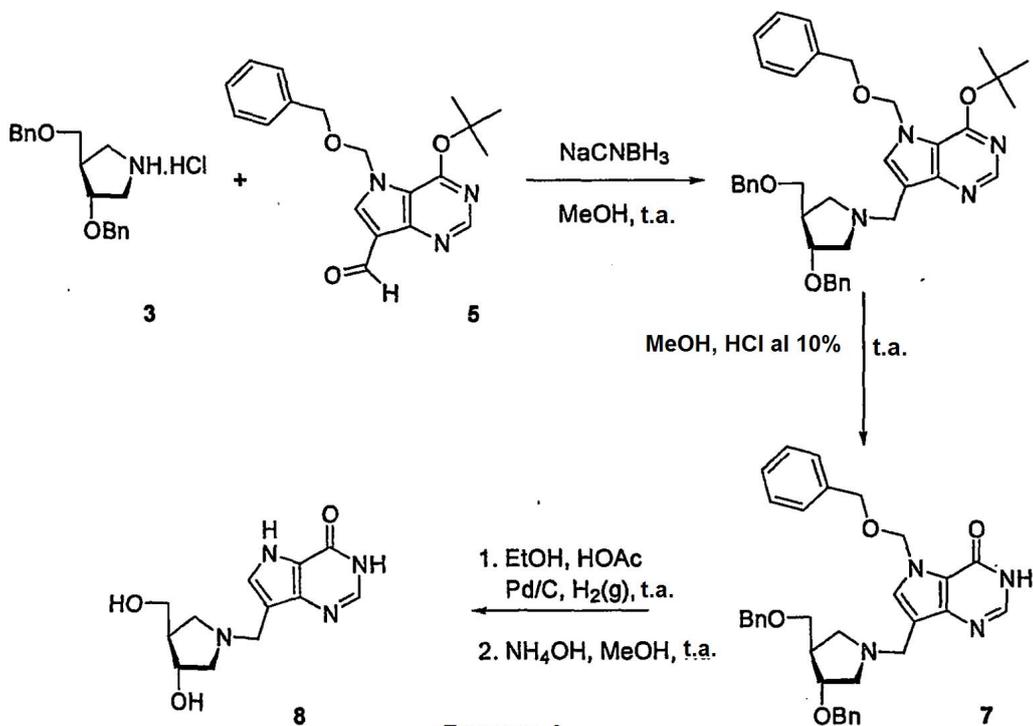


Esquema 2

[0039] El acoplamiento de un análogo de base aldehydico con el análogo de azúcar protegido (3) se muestra en el Esquema 3. La eliminación de grupo protector proporciona el compuesto inhibidor de la invención (3S,4S)-1-[(9-desazahipoxantina-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (8).

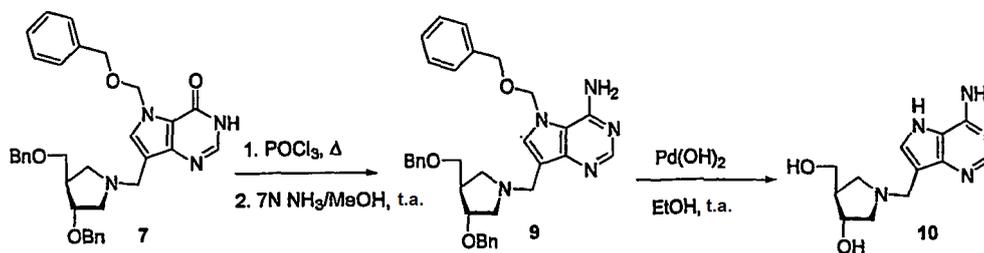
5

[0040] También debe apreciarse que cualquier análogo de azúcar que tenga un átomo de nitrógeno en cualquier emplazamiento en su anillo puede acoplarse con cualquier análogo básico de esta manera. También debe apreciarse que pueden usarse métodos diferentes del acoplamiento por aminación reductora de un aldehído.



Esquema 3

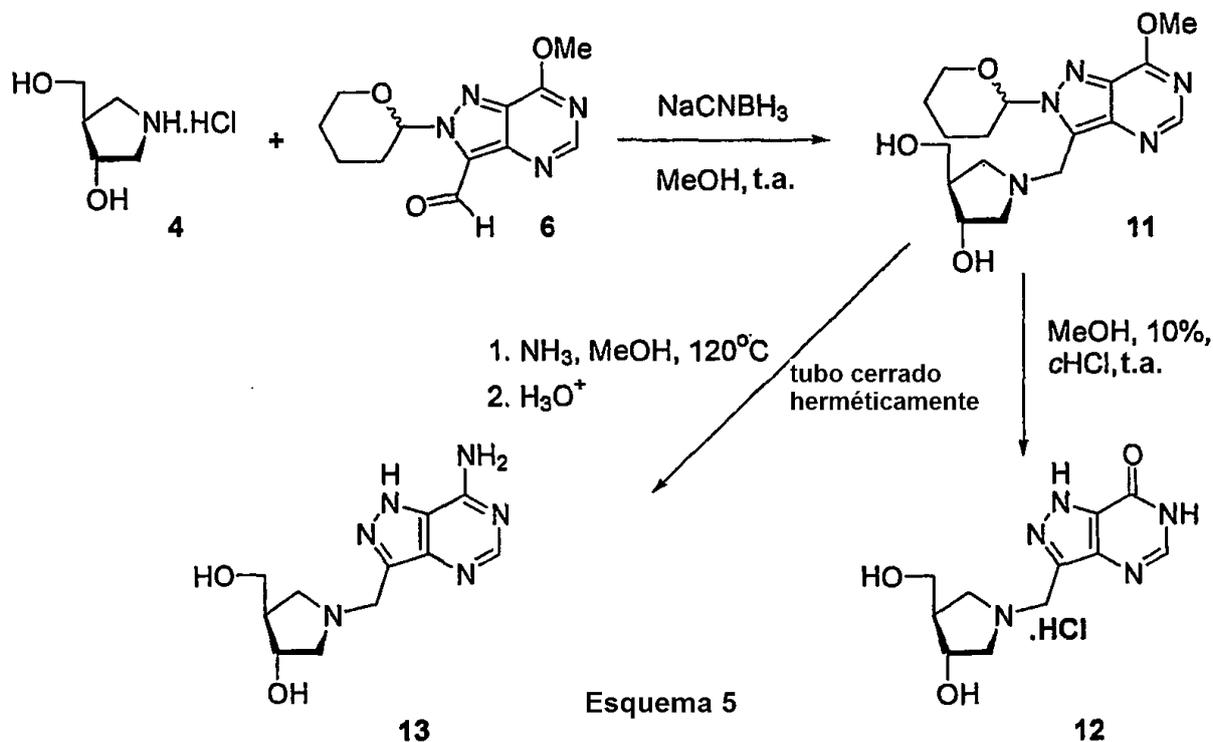
[0041] Como puede verse en el Esquema 4 a continuación, el intermedio (7) puede manipularse para proporcionar (10).



Esquema 4

5

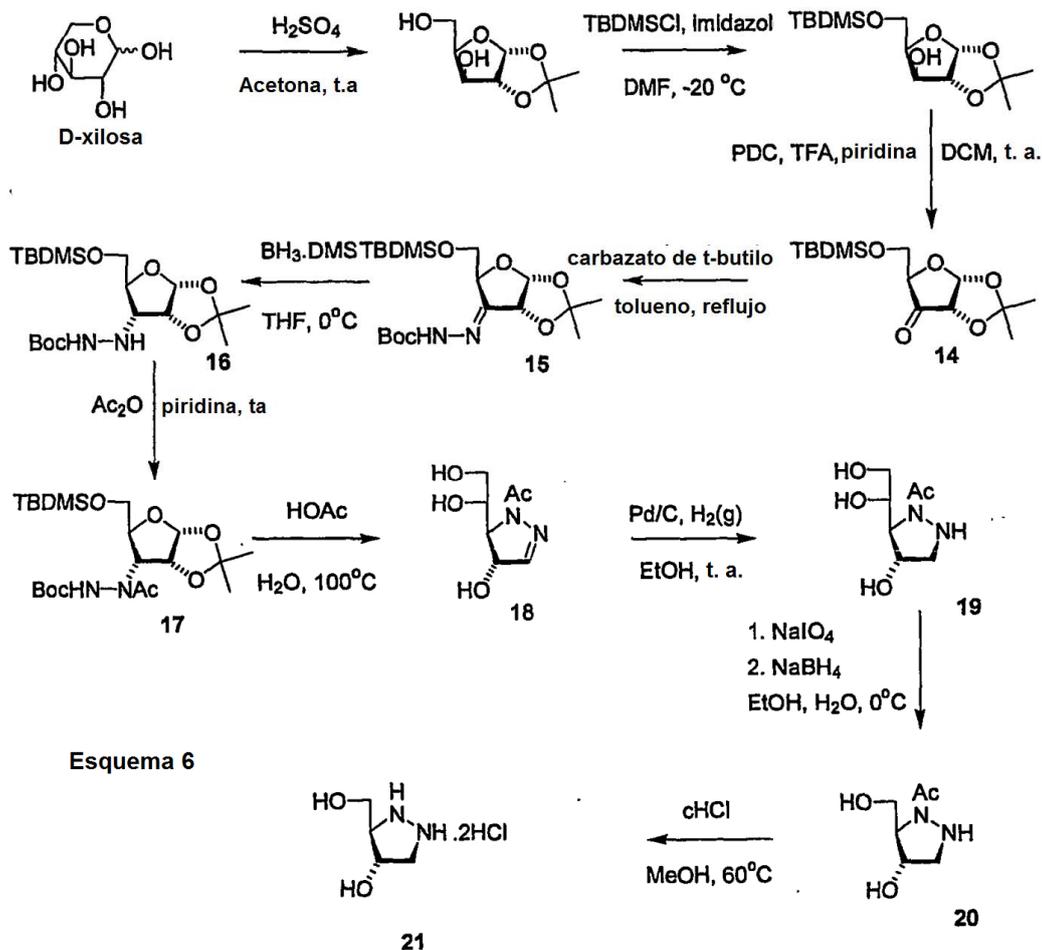
[0042] En el Esquema 5 se muestran otros ejemplos del acoplamiento de análogos de base con el análogo de azúcar (4). Este método puede usarse para preparar los compuestos (3R,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina; (12) y (3R,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (13).



Esquema 5

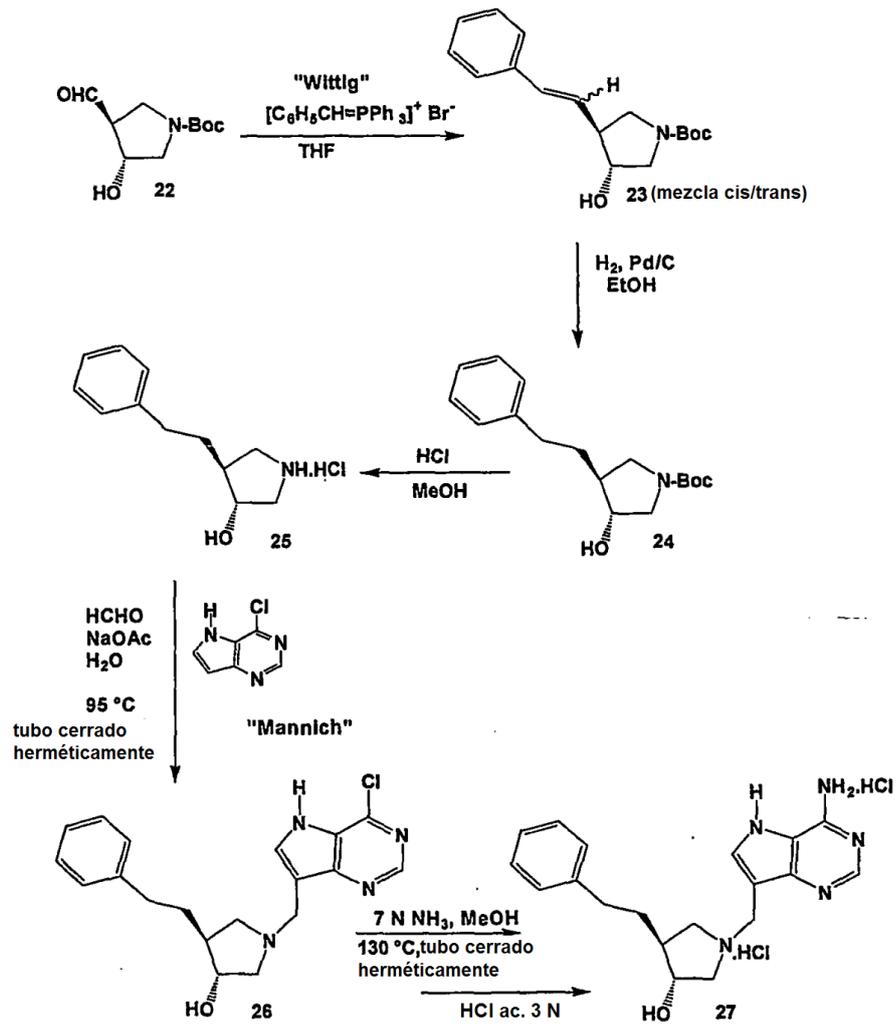
10 **[0043]** Se preparó un análogo de azúcar intermedio que contenía dos átomos de nitrógeno en su anillo. Puede prepararse (3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetilpirazolidina (21) de acuerdo con la ruta indicada en el Esquema 6. La cetona (14) se prepara a partir de D-xilosa usando una química conocida (Lin, T-S., Zhu, J-L., Dutschman, G.E., Cheng, Y-C., Prusoff, W.H., J. Med. Chem. 1993, 36, 353-362). La aminación seguida de reducción de la imina y acetilación de la amina secundaria resultante da el compuesto (17). La etapa clave de hidrólisis ácida con reciclado concomitante da el ciclo imino (18). La hidrogenación seguida de escisión del resto diol y eliminación del acetato proporciona la pirazolidina deseada (21).

[0044] La pirazolidina (21), o el precursor N-acetato (20), pueden acoplarse con una diversidad de análogos de base para dar inhibidores potenciales de la fórmula (I) de esta invención.



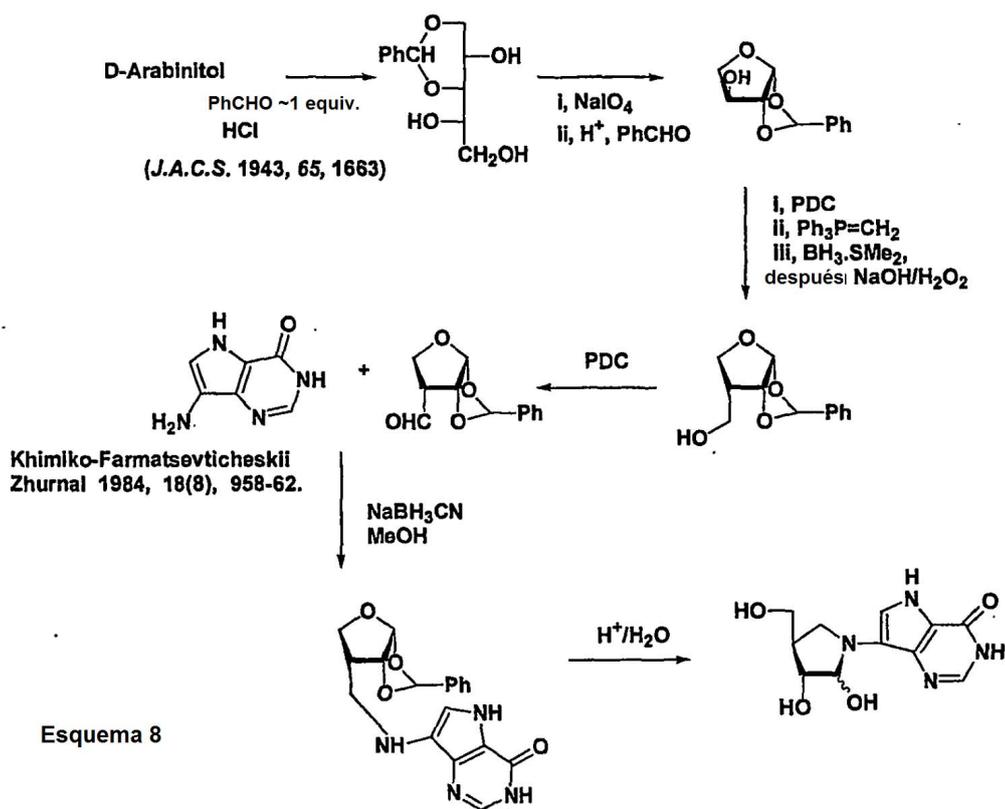
[0045] En el Esquema 7 se muestra un método alternativo para acoplar el análogo de base al análogo de azúcar. El *N-terc-butoxicarbonil*-(3R,4S)-3-hidroxi-4-formilpirrolidin aldehído (**22**) se emplea en una reacción de tipo Wittig para proporcionar la *N-terc-butoxicarbonil*-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina intermedia unida en 5' C-C (**23**). La hidrogenación posterior y la escisión de Boc proporciona la sal clorhidrato (**25**) que puede usarse en una reacción de tipo Mannich para proporcionar (3R,4R)-1-[(6-cloro-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (**26**). El tratamiento con amoníaco 7 N en metanol a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente seguido de la transformación en la sal clorhidrato con HCl acuoso 3 N da clorhidrato de (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (**27**).

[0046] Se apreciará que la ruta ejemplificada en el Esquema 7 puede aplicarse al acoplamiento de una diversidad de análogos de **25** que varían en el sustituyente C-4 con una diversidad de análogos de 9-desazapurina.



Esquema 7

[0047] El Esquema 8 muestra otra alternativa más para la preparación de compuestos seleccionados de la invención. Este procedimiento usa el compuesto de partida D-arabinitol, en lugar de N-*tert*-butoxicarbonil-(3R,4S)-3-5 hidroxil-4-[(1S)-1,2-dihidroxietil]pirrolidina.



[0048] Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de PNP, MTAP y/o MTAN. La Tabla 1 muestra constantes de inhibición para compuestos seleccionados de la invención frente a PNP humana. La Tabla 2 muestra 5 constantes de inhibición para compuestos seleccionados frente a MTAN de *E. coli*. La Tabla 3 muestra constantes de inhibición para compuestos seleccionados frente a MTAP humana. La Tabla 4 muestra constantes de inhibición para compuestos seleccionados frente a PNP de *Mycobacterium tuberculosis*. La Tabla 5 muestra constantes de inhibición para compuestos seleccionados frente a PNP de *Plasmodium falciparum*.

10

Tabla 1: Constantes de inhibición frente a PNP Humana

Nº de Compuesto	Estructura	Ki	Ki*
61		163 ± 25 pM	6,8 ± 1,2 pM
8		1100 ± 120 pM	16,0 ± 1,4pM

(cont.)

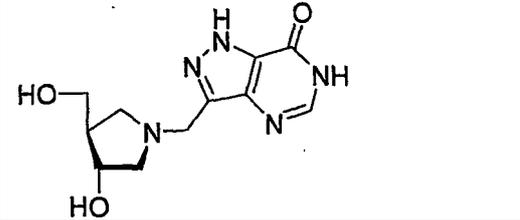
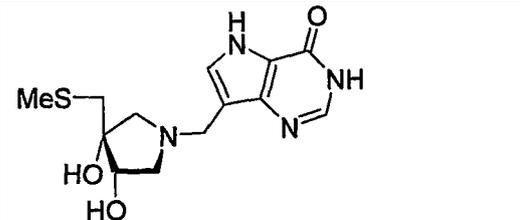
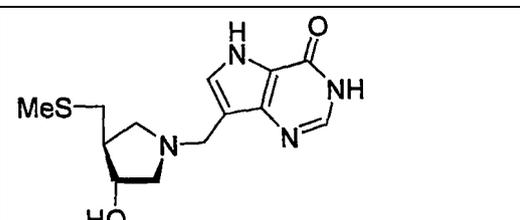
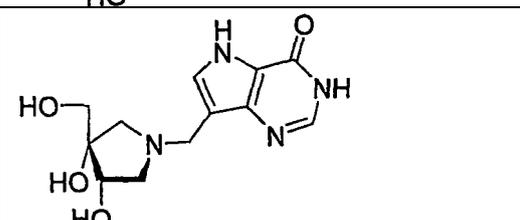
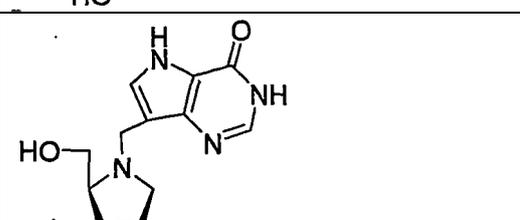
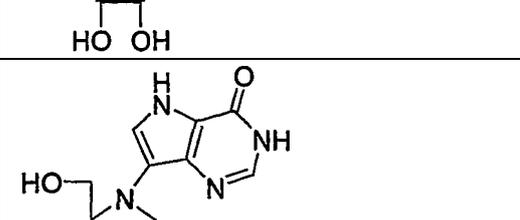
Nº de Compuestos	Estructura	Ki	Ki*
12		2000 ± 50 pM	Sin principio lento
33		433 ± 13 nM	Sin principio lento
37		19,6 ± 3,5 pM	Sin principio lento
31		14 ± 3 nM	Sin principio lento
41		2,8 nM	Sin principio lento
40		12,7 mM	Sin principio lento

Tabla 2: Constantes de inhibición frente a MTAN de *E. coli*

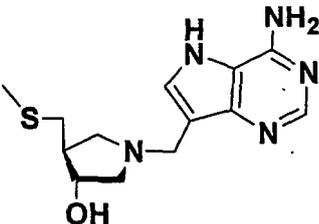
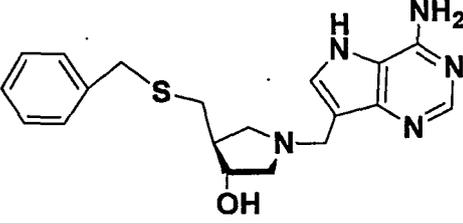
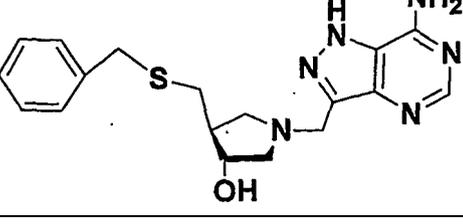
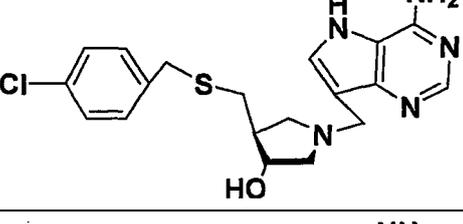
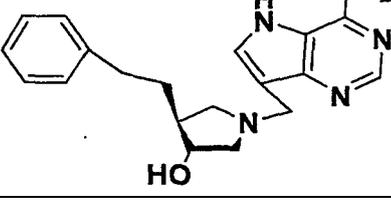
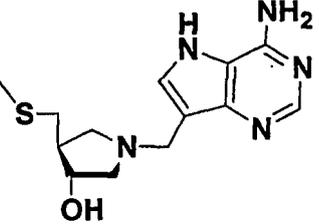
Nº de Compuesto	Estructura	Ki	Ki*
52		$17 \pm 2 \text{ pM}$	$160 \pm 14 \text{ pM}$
57		$9,0 \pm 1 \text{ pM}$	$42 \pm 5 \text{ pM}$
58			190 pM
62		$4,0 \pm 0,4 \text{ pM}$	$91 \pm 2,0 \text{ pM}$
27		$47,0 \pm 8,0 \text{ nM}$	$1,0 \pm 0,3 \text{ nM}$

Tabla 3: Constantes de inhibición frente a MTAP humana

5

Nº de Compuesto	Estructura	Ki	Ki*
52		$870 \pm 110 \text{ pM}$	$22 \pm 3 \text{ pM}$

(cont.)

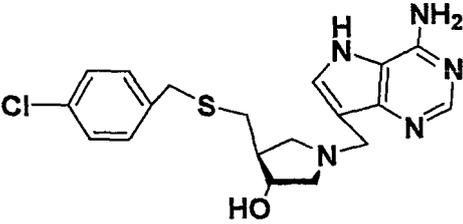
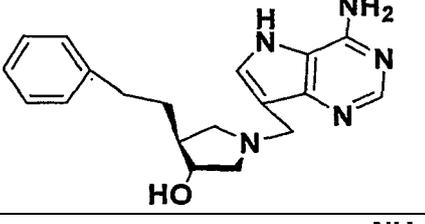
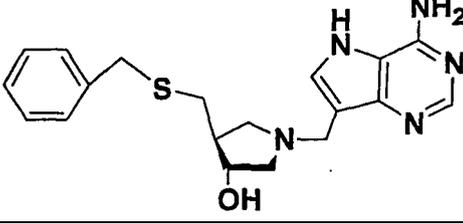
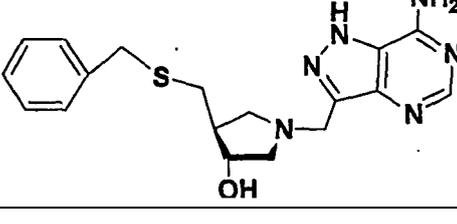
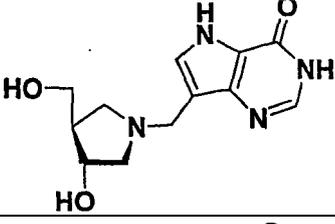
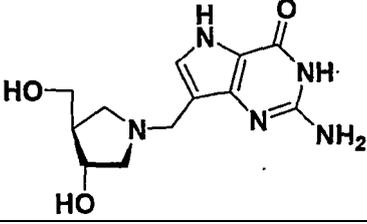
Nº Compuestos	Estructura	Ki	Ki*
62		$46,0 \pm 8,0 \text{ pM}$	$<3 \text{ pM}$
27		Sin inhibición a 10 micromolar	
57		$280 \pm 50 \text{ pM}$	$3,0 \pm 0,3 \text{ pM}$
58		51 nM	Sin principio lento

Tabla 4: Constantes de Inhibición frente a PNP de *Mycobacterium tuberculosis*

Nº de Compuesto	Estructura	Ki	Ki*
8		$1,3 \pm 0,1 \text{ nM}$	$42,2 \pm 2 \text{ pM}$
61		$540 \pm 40 \text{ pM}$	$24 \pm 1 \text{ pM}$

(cont.)

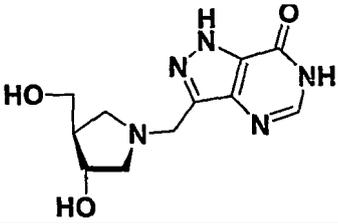
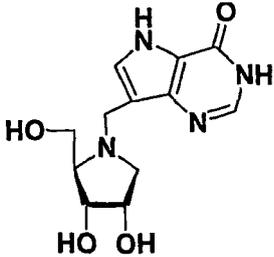
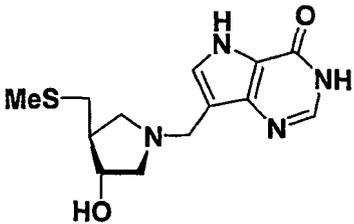
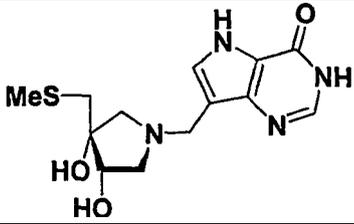
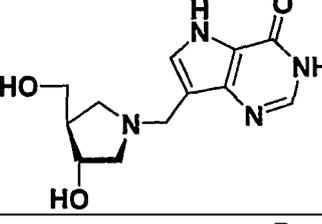
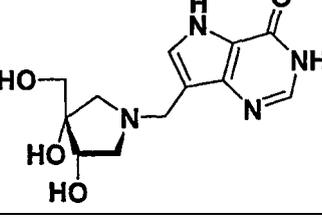
Nº Compuestos	Estructura	K _i	K _i [*]
12		2,1 ± 0,2 nM	Sin principio lento
41		7 ± 0,2 nM	Sin principio lento

Tabla 5: Constantes de Inhibición frente a PNP de *Plasmodium falciparum*

Nº de Compuesto	Estructura	K _i	K _i [*]
37		20,4 ± 1,8 nM	Sin principio lento
33		45 ± 3 μM	Sin principio lento
8		500 pM	Sin principio lento
31		4,3 μM	Sin principio lento

5 [0049] K_i como se muestra en las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5 es la constante de inhibición inicial formada por el complejo de enzima-inhibidor, y K_i^{*} es la constante de disociación en equilibrio para la inhibición que se observa después de un periodo de inhibición de unión fuerte de inicio lento. K_i^{*} es la constante biológicamente efectiva.

Aspectos adicionales

5 **[0050]** Los compuestos de la invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sales. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende ser aplicable a sales no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos, incluyendo, por ejemplo, los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, fumárico, succínico, tartárico, glucónico, cítrico, metanosulfónico y *p*-toluenosulfónico.

10 **[0051]** Los compuestos activos pueden administrarse a un paciente por una diversidad de vías, incluyendo administración oral, inyección o administración tópica. La cantidad de compuesto a administrar variará ampliamente de acuerdo con la naturaleza del paciente y la naturaleza y el grado del trastorno a tratar. Típicamente, la dosificación para un ser humano adulto estará en el intervalo de menos de 1 a 1000 miligramos, preferentemente de 0,1 a 100 mg.

15 **[0052]** Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas, por ejemplo comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones y dispersiones. Dichas preparaciones son bien conocidas en la técnica, como lo son otros regímenes de dosificación oral no enumerados en el presente documento. En la forma de comprimido, los compuestos pueden comprimirse con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con un aglutinante, un agente disgregante y un lubricante. El aglutinante puede ser, por ejemplo, almidón de maíz o gelatina, el agente disgregante puede ser 20 almidón de patata o ácido algínico y el lubricante puede ser estearato de magnesio. Pueden añadirse otros componentes tales como colorantes o saporíferos.

25 **[0053]** Las formas líquidas incluyen vehículos tales como agua y etanol, con o sin otros agentes tales como un tensioactivo o agente de suspensión farmacéuticamente aceptable.

[0054] Los compuestos también pueden administrarse por inyección en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como agua o solución salina. El diluyente puede comprender uno o más de otros ingredientes, tales como etanol, propilenglicol, un aceite o un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

30 **[0055]** Los compuestos pueden estar presentes como ingredientes en cremas, para su administración tópica en la piel o en membranas mucosas. Preferentemente, las cremas incluyen un disolvente farmacéuticamente aceptable para facilitar que atraviesen la piel o las membranas mucosas. Son bien conocidas cremas adecuadas por los expertos en la materia.

35 **[0056]** Los compuestos pueden administrarse además por medio de sistemas de liberación sostenida. Por ejemplo, pueden incorporarse en un comprimido o cápsula de disolución lenta.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

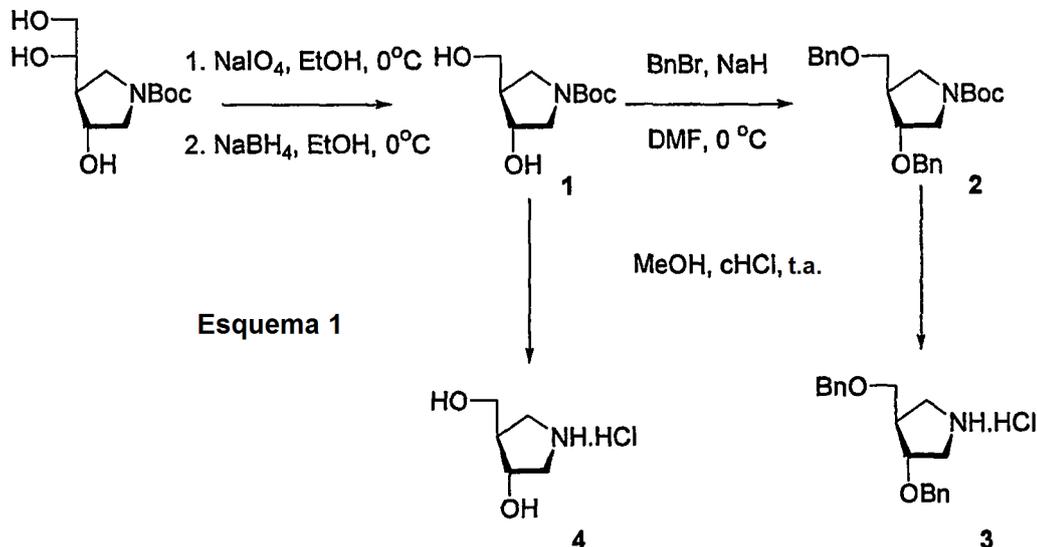
40 **[0057]**

La Figura 1 muestra las curvas cinéticas para PNP humana inhibida por compuesto (8).

La Figura 2 muestra la inhibición *in vivo* de MTAP de ratón.

EJEMPLOS

[0058] Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Debe apreciarse que la invención no se limita a los ejemplos.



5

Ejemplo 1

[0059] **N-*tert*-Butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (1)**. Se añadió gota a gota *N-tert*-butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-[(1S)-1,2-dihidroxi-etil]pirrolidina (3,4 g, 13,7 mmol) en etanol (50 ml) a una solución agitada de peryodato sódico (3,4 g, 16 mmol) en agua (25 ml) mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0 °C. La reacción se dejó unos 20 min más, tiempo después del cual se añadió en porciones borohidruro sódico (2,0 g, exceso) asegurándose de nuevo de que la temperatura de reacción se mantenía a 0 °C. Cuando se completó la adición, el sólido se filtró, se lavó con etanol (50 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un jarabe. La cromatografía proporcionó **1** (2,74 g, 92%) en forma de un jarabe.

Ejemplo 2

[0060] **N-*tert*-Butoxicarbonil-(3R,4R)-3-benciloxi-4-(benciloximetil)pirrolidina (2)**. Se añadió en porciones hidruro sódico (140 mg, dispersión en aceite al 60%, 3,7 mmol) a una solución agitada de bromuro de bencilo (300 μ l, 2,8 mmol) y **1** (200 mg, 0,92 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Cuando se completó la adición, la suspensión resultante se dejó calentar a t.a., se diluyó con tolueno (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un jarabe. La cromatografía proporcionó **2** (350 mg, 96%) en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

25

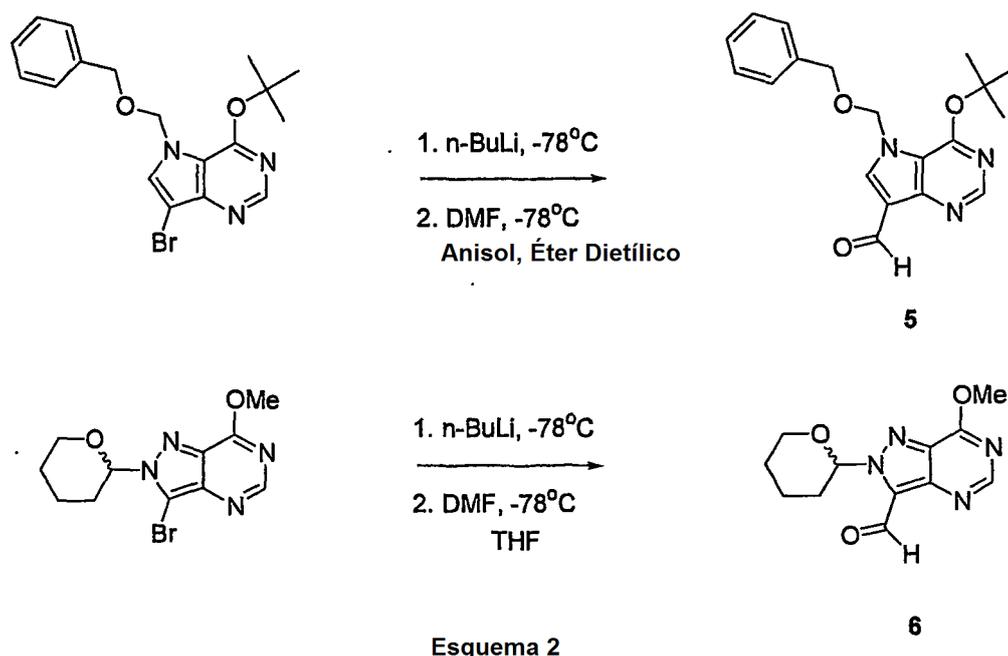
Ejemplo 3

[0061] **Clorhidrato de (3R,4R)-3-benciloxi-4-(benciloximetil)pirrolidina (3)**. Se añadió ácido clorhídrico (2 ml, 1 M) a una solución de **2** (500 mg, 1,3 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 40 °C. Cuando se completó la reacción, se concentró al vacío para proporcionar **3** en forma de la sal clorhidrato (330 mg, 90%). RMN ¹H δ 7,35-7,21 (m, 10H), 4,48 (m, 4H), 4,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,65 (m, 1H). RMN ¹³C δ 138,0, 137,6, 128,9, 128,8, 128,3, 128,2, 79,3, 73,7, 71,9, 68,7, 49,6, 46,4, 44,8.

Ejemplo 4

35

[0062] **(3R,4R)-3-Hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (4)**. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (5 ml, 12 M) a una solución en agitación de **1** (2,3 g, 10,6 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío para proporcionar **4** (1,63 g, 100%) en forma de un aceite. RMN ¹³C δ 71,9, 60,9, 52,1, 47,9, 46,6.

**Ejemplo 5**

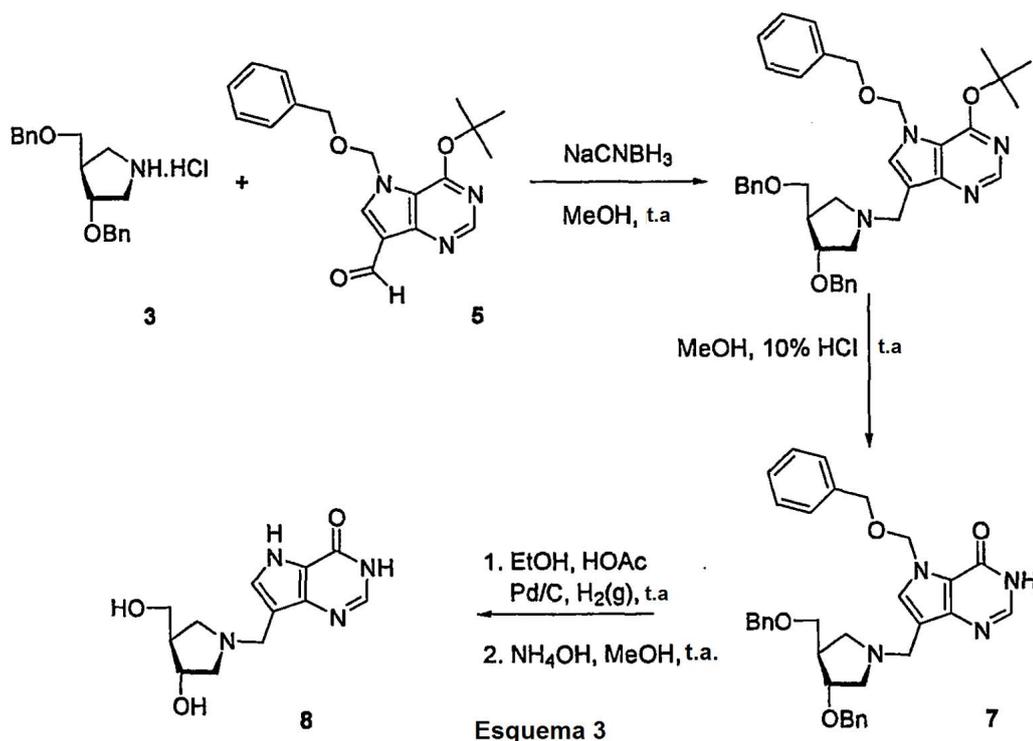
5 **[0063] 7-N-Benciloximetil-6-*tert*-butoxi-9-desazapurin-9-carbaldehído (5)**. Se disolvió 5-benciloximetil-7-bromo-4-*tert*-butoxipirroló[3,2-*d*]pirimidina (400 mg, 1,02 mmol) en éter dietílico (10 ml) y anisol (5 ml), y se enfrió a -78°C . Después, se añadió gota a gota *n*-butil litio (600 μl , 2,5 M) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -70°C y la solución resultante se dejó durante 30 min a -78°C . Después, se añadió dimetilformamida (100 μl) y la reacción se dejó en agitación durante unos 30 min más y después se inactivó con agua y se dejó calentar a t.a. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para proporcionar un jarabe. La purificación por cromatografía proporcionó **5** (270 mg, 78%). RMN ^1H δ 10,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 5,79 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 1,71 (s, 9H). RMN ^{13}C δ 184,8, 156,63, 152,6, 150,0, 136,7, 136,6, 128,9, 128,5, 127,8, 118,4, 84,4, 78,3, 71,0, 29,0.

15

Ejemplo 6

20 **[0064] 8-Aza-9-desaza-6-metoxi-7-N-(tetrahidropiran-2-il)-purin-9-carbaldehído (6)**. Se añadió gota a gota *n*-buLi (0,7 ml, 2,4 M) a una solución agitada de 8-aza-9-bromo-9-desaza-6-metoxi-7-N-(tetrahidropiran-2-il)-purina (530 mg, 1,7 mmol) en THF (20 ml) a -78°C en una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante unos 30 min más a -78°C y después se añadió DMF (1,0 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) se extrajo con tolueno (2 x 100 ml), las fase orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo sólido. La cromatografía proporcionó **6** en forma de un sólido. RMN ^1H δ 10,43 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 6,55 (dd, $J = 10,0, 2,7$ Hz, 1 H), 4,25 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,83 (dt, $J = 10,8, 2,8$ Hz), 2,53 - 1,65 (m, 7H). RMN ^{13}C δ 177,0, 161,5, 154,5, 143,9, 130,2, 128,9, 87,0, 67,4, 53,5, 28,7, 23,7, 21,2.

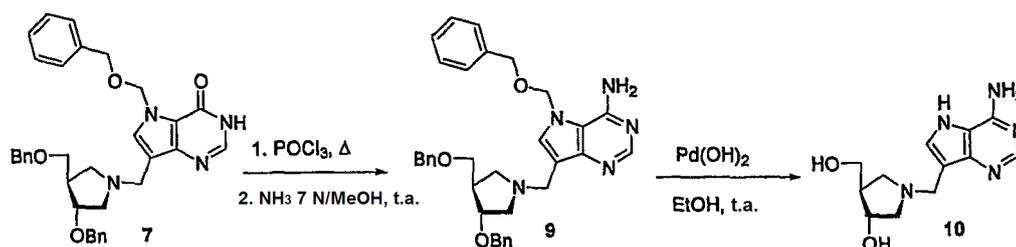
25

**Ejemplo 7**

5 **[0065] 7-[(3R,4R)-(3-Benciloxi-4-benciloximetilpirrolidin-1-il)metil]-5-benciloximetil-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona(3S,4S)-1-[(9-desaza-7-benciloximetil-hipoxantin-9-il)metil]-3-benciloxi-4-(benciloxiximetil)pirrolidina (7).** Se añadió cianoborohidruro sódico (100 mg, 1,59 mmol) a una solución agitada de 5 (220 mg, 0,64 mmol) y 3.HCl (190 mg, 0,57 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó durante una noche a t.a. Después, la reacción se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en metanol (2 ml) y CHCl_3 (2 ml), se agitó durante 1 h y después se concentró al vacío para proporcionar un residuo sólido. La cromatografía del residuo resultante proporcionó 7 (202 mg, 63%) en forma de un sólido. RMN ^1H 8 7,87 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,31-7,23 (m, 5H), 5,89 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (c, $J = 13,4$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 2,55 (m, 1H), 2,36 (m, 1H). RMN ^{13}C 8 156,2, 145,8, 141,8, 138,9, 138,8, 137,6, 131,4, 128,8, 128,7, 128,7, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 128,8, 117,9, 115,7, 81,3, 77,1, 73,5, 72,1, 71,4, 70,8, 60,0, 56,4, 48,6, 45,9.

Ejemplo 8

20 **[0066] (3R,4R)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (8).** El Compuesto 7 (120 mg, 0,21 mmol) y catalizador de Pearlman (120 mg) se suspendieron en etanol (3 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitaron vigorosamente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 24 h a t.a. Después, la reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. La cromatografía y el intercambio iónico del sólido proporcionaron 8 (38 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco con p.f. 248-250 °C. RMN ^1H 8 7,81 (1H, s), 7,34 (1H, s), 3,97 (1 H, s a), 3,65 (2H, s), 3,53 (1 H, m), 3,44 (1 H, m), 2,93 (1 H, t, $J = 9,0$ Hz), 2,77 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,33 (1 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,12 (1 H, s a). RMN ^{13}C δ 155,8, 144,1, 142,8, 130,0, 117,3, 111,1, 72,9, 62,7, 60,2, 54,8, 48,9, 47,3. HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: 265,1301. Encontrado 265,1302. Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ C, 52,7; H, 6,2; N, 20,5. Encontrado C, 53,0; H 5,9; N, 20,4.



Esquema 4

Ejemplo 9.1

5 **[0067] (3R,4R)-1-[(9-Deaza-7-benciloximetil-adenin-9-il)metil]-3-benciloxi-4-(beniloximetil)pirrolidina (9).** El Compuesto **7** (1,2 g, 2,12 mmol) se añadió a cloruro de fosforilo (20 ml) y la suspensión resultante se calentó a reflujo. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con cloroformo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en NH₃ 7 N en metanol y la solución resultante se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La

10 reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía para proporcionar **9** (0,83 g, 69%). RMN ¹H δ 8,38 (s, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 7,32 - 7,25 (m, 15H), 6,01 (s a, 2H), 5,51 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,31 (m, 1 H), 3,20 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,71 (m, 1H). RMN ¹³C δ 152,3, 151,5, 150,1, 138,3, 138,0, 135,7, 134,6, 129,2, 129,0, 128,8, 128,2, 128,1, 115,18, 107,94, 79,7, 77,6, 73,6, 71,9, 70,7, 69,8, 58,6, 58,1, 55,22, 54,9, 48,8, 45,3.

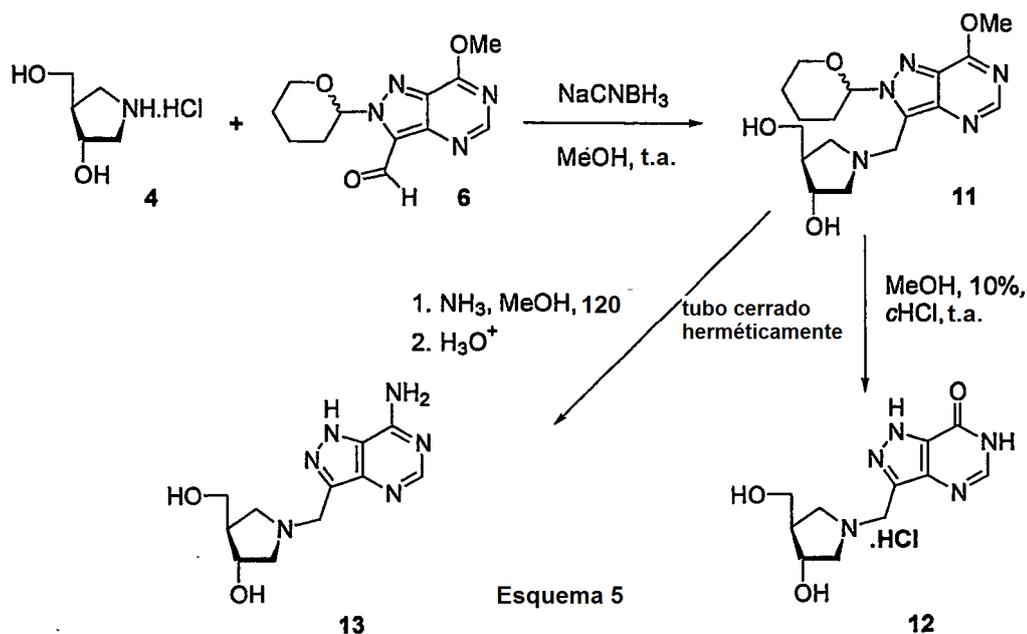
15

Ejemplo 9.2

[0068] (3R,4R)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroxilmetil)pirrolidina (10). El Compuesto **9** (100 mg, 0,18 mmol) y Pd/C (50 mg, 10% en peso) se suspendieron en etanol (4 ml) y se agitaron vigorosamente en una

20 atmósfera de hidrógeno durante 24 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar un jarabe. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó **10** en forma de un sólido. RMN ¹H (D₂O) δ 7,83 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 3,88 (c, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,56-3,32 (4H, m), 2,78 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 10,7, 6,4 Hz, 1 H), 2,47 (dd, J = 10,7, 4,2 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 9,8, 7,0 Hz, 1H), 2,03 (1H, m). RMN ¹³C (D₂O) δ 150,1, 149,6, 145,1, 129,6, 113,3, 109,8, 72,9, 62,8, 60,3, 54,8, 49,0, 47,3. HRMS (MH⁺) calc. para

25 C₁₂H₁₈N₅O₂: 264,1461. Encontrado 264,1457.



Esquema 5

Ejemplo 10

[0069] (3R,4R)-1-[(8-Aza-9-desaza-6-metoxi-8-(tetrahidropiran-2-il)-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (11). Se añadió cianoborohidruro sódico (100 mg, 1,59 mmol) a una solución agitada de **6** (340 mg, 1,3 mmol) y **4.HCl** (190 mg, 0,57 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó durante una noche a t.a.. La cromatografía del residuo resultante proporcionó **11** (150 mg, 35%) en forma de un sólido. RMN ^1H δ 8,39 (s, 1 H), 5,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,17 - 3,94 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 2H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,35 - 2,09 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 2H). RMN ^{13}C δ 162,6, 152,2, (140,1, 140,0), 133,5, 131,6, (87,0, 86,9), 74,3, (68,3, 68,2), (64,3, 64,2), 62,6, (56,2, 56,1), 54,5, (50,6, 50,7), (47,7, 47,6), 29,7, 25,2, 21,8.

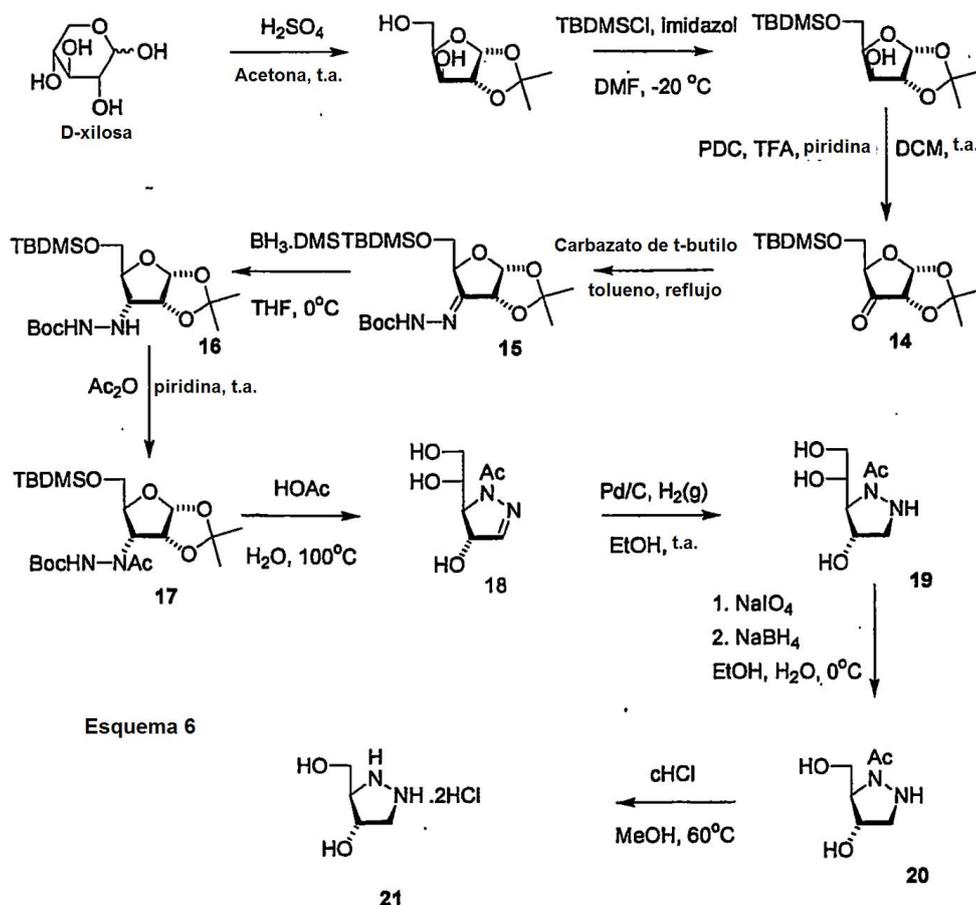
10 Ejemplo 11

[0070] (3R,4R)-1-[(8-Aza-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (12). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml, 12 M) a una solución de **11** (50 mg, 0,14 mmol) en metanol, se agitó durante una noche y después se concentró al vacío para proporcionar un residuo sólido que se trituró con metanol y se filtró para proporcionar **12** (38 mg, 92%) en forma de un sólido. RMN ^1H δ 8,13 (s, 1 H), 4,35 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 3,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,10 (m, 1 H), 2,44 (s a, 1H). RMN ^{13}C δ 154,7, 145,4, 137,1, 134,7, 128,6, 71,4, 60,6, 60,6, 55,0, 48,0, 47,9.

Ejemplo 12

20

[0071] (3R,4R)-1-[(8-Aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (13). Se calentó una solución de **11** (100 mg) en NH_3 7 N en metanol (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante una noche. Después, la reacción se concentró al vacío y el residuo en crudo se disolvió de nuevo en metanol (1 ml) y CHCl_3 (1 ml) y se dejó reposar durante una noche. La reacción se concentró de nuevo al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía para proporcionar **13** (61 mg, 84%). RMN ^{13}C δ 152,4, 151,5, 139,1, 134,8, 122,7, 71,7, 61,1, 60,3, 55,0, 48,4, 48,2.



Ejemplo 13

[0072] 5-O-terc-Butildimetilsilil-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritro-pentofuranos-3-ulosa (terc-butoxicarbonil)hidrazona (15). Una solución en tolueno (150 ml) de **14** (11,5 g, 38 mmol), carbazato de terc-butilo (17 g, 128 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,15 g, 4,6 mmol) se agitó durante una noche a 70 °C. Cuando se completó la reacción, se lavó con NaHCO₃ saturado y agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un jarabe. La purificación por cromatografía proporcionó **15** (12,5 g, 79%) en forma de un aceite. RMN ¹H δ 8,43 (s a, 1H), 5,98 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,90 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 4,76 (c, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), -0,03 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H). RMN ¹³C δ 153,5, 152,8, 114,3, 105,7, 82,0, 81,7, 76,2, 66,2, 28,6, 28,0, 27,5, 26,2, 18,5. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₉H₃₇N₂O₆Si: 417,2421. Encontrado 417,2398.

Ejemplo 14

[0073] 3-(2-terc-Butoxicarbonilhidrazino)-5-O-terc-butildimetilsilil-3-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa (16). Se añadió gota a gota complejo de Borano.DMS (15 ml, ~10 M, 150 mmol) a una solución agitada de **15** (12,5 g, 30 mmol) a -78 °C en una atmósfera inerte. La reacción se dejó calentar a t.a., se interrumpió cuidadosamente con metanol y después la solución resultante se concentró al vacío. El jarabe en crudo obtenido se co-distiló con alícuotas de metanol (3 x 100 ml) para proporcionar **16** (12,5 g, 100%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H δ 6,29 (s a, 1 H), 5,67 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 4,62 (t, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 4,24 (s a, 1 H), 3,75 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), -0,03 (s, 6H). RMN ¹³C δ 156,9, 112,8, 104,6, 80,7, 80,4, 80,2, 65,0, 63,1, 28,7, 27,1, 26,9, 26,3, 18,7. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₉H₃₈N₂O₆Si: 418,2499. Encontrado 418,2509.

Ejemplo 15

[0074] 3-(1-Acetil-2-terc-butoxicarbonilhidrazino)-5-O-terc-butildimetilsilil-3-deoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa (17). Se añadió anhídrido acético (10 ml, exceso) se añadió a una solución agitada de **16** (12,5 g, 30 mmol) en piridina (30 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación durante una noche a t.a.. Cuando se completó la reacción, se diluyó con cloroformo (500 ml) y se lavó con HCl al 10%, agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, y después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite en crudo de color amarillo. La purificación por cromatografía proporcionó **17** (6,5 g, 47%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H δ 7,20 (s a, 1 H), 5,75 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 5,02 (dd, *J* = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 4,04 (dd, *J* = 9,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,87 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), -0,03 (s, 6H). RMN ¹³C δ 174,5, 155,2, 112,7, 104,7, 82,0, 81,0, 77,2, 62,9, 62,0, 55,0, 28,5, 27,0, 26,7, 26,3, 21,1, 18,7. HRMS (MH⁺) calc. para C₂₂H₄₁N₂O₇Si: 461,2683. Encontrado 461,2704.

Ejemplo 16

[0075] (3S,4S)-2-Acetil-3,4-dihidro-3-[(1S)-1,2-dihidroxi-etil]-4-hidroxipirazol (18). Una solución agitada de **17** (2,0 g, 4,3 mmol) en ácido acético al 70% (20 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La solución resultante se dejó enfriar, se diluyó con agua (100 ml), la solución acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml) y después la capa acuosa se concentró al vacío para proporcionar un jarabe. El producto se purificó por cromatografía para proporcionar **18** (380 mg, 47%) en forma de un aceite. RMN ¹³C δ 173,1, 150,5, 112,7, 74,7, 69,6, 65,4, 62,4, 21,4. HRMS (MH⁺) calc. para C₇H₁₃N₂O₄: 189,0875. Encontrado 189,0876.

Ejemplo 17

[0076] (3S,4S)-2-Acetil-3-[(1S)-1,2-dihidroxi-etil]-4-hidroxipirazolidina (19). Se suspendió catalizador de Pearlman (200 mg) en una solución de metanol con (3S,4S)-2-acetil-1,5-dihidro-3-[(1S)-1,2-dihidroxi-etil]-4-hidroxi-pirazol (**18**) (200 mg, 1,11 mmol) y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de celite el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite en crudo. El producto en crudo se purificó por cromatografía para proporcionar **19** (85 mg, 43%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H δ 4,64 (dd, *J* = 5,7, 3,4 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,36 (dd, *J* = 11,7, 6,5 Hz, 1 H), 2,71 (dd, *J* = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H). RMN ¹³C δ 174,5, 75,4, 72,7, 68,2, 65,2, 56,4, 21,5. HRMS (M⁺) calc. para C₇H₁₄N₂O₄: 190,0953. Encontrado 190,0951.

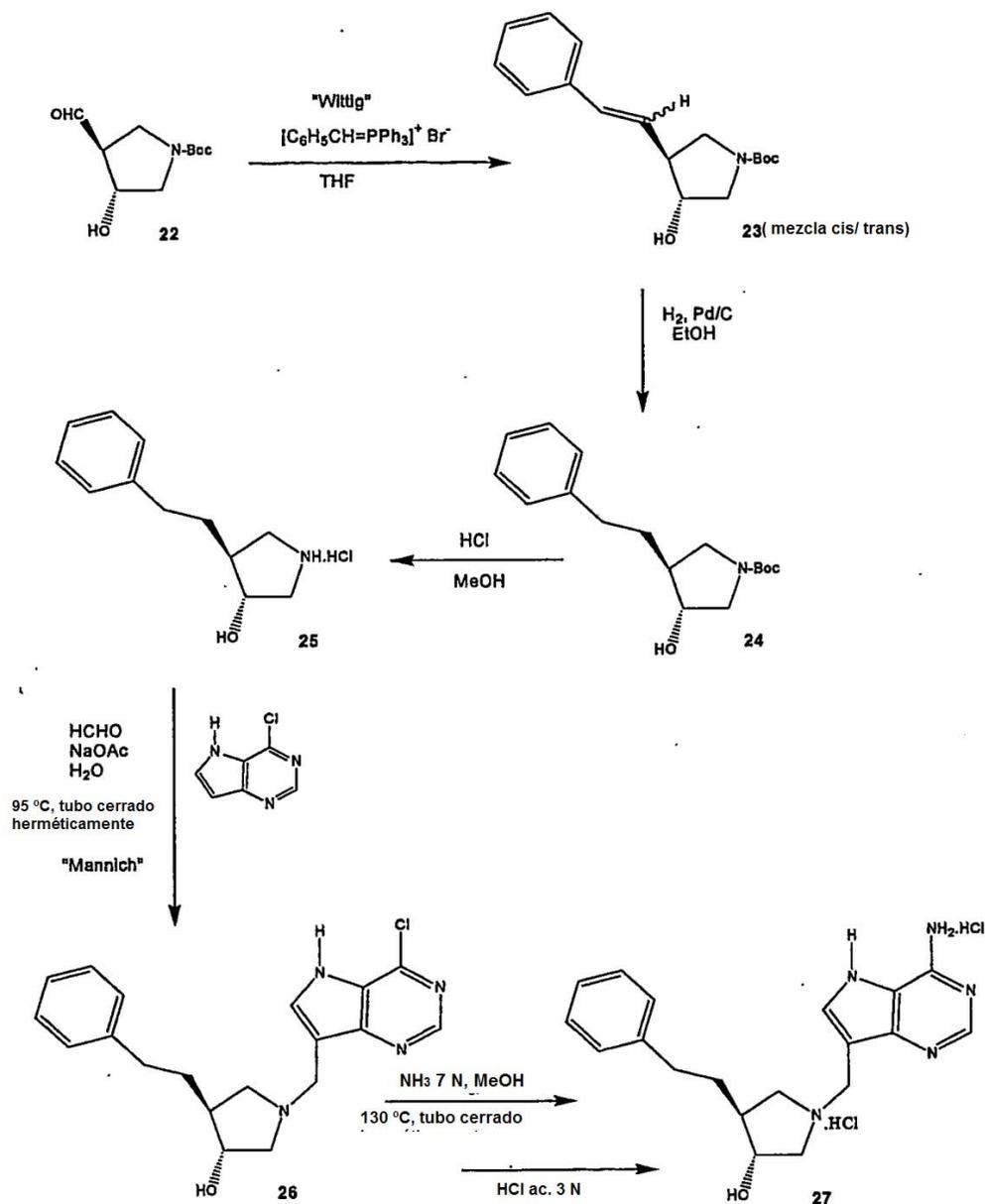
Ejemplo 18

[0077] (3R,4S)-2-Acetil-4-hidroxi-3-hidroximetil-pirazolidina (20). Una solución de **19** (80 mg, 0,42 mmol) en etanol (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de peryodato sódico (150 mg, 0,7 mmol) en agua (5 ml) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la reacción a 5 °C. Cuando se completó, se añadió en porciones borohidruro sódico (135 mg, xs) a la suspensión resultante a una velocidad suficiente para mantener la

temperatura de reacción a 0 °C y, cuando se completó la adición, la reacción se dejó calentar a t.a.. A la reacción se le añadió sílice de calidad de cromatografía ultrarrápida y la suspensión resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se purificó por cromatografía para proporcionar **20** (51 mg, 76%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H δ 4,43 (dd, $J = 5,7, 3,3$ Hz, 1H), 3,91 (c, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,28 (dd, $J = 11,8, 5,7$ Hz, 1 H), 2,75 (dd, $J = 11,8, 5,5$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). RMN ^{13}C δ 173,9, 76,5, 68,2, 62,5, 55,8, 21,7. HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$: 161,0926. Encontrado 161,0920.

Ejemplo 19

- 10 **[0078] (3R,4S)-4-Hidroxi-3-hidroximetilpirazolidina (21)**. Se añadió gota a gota HCl concentrado (1,5 ml) a una solución agitada de **20** (15 mg, 0,09 mmol) en metanol (1,5 ml) y la reacción resultante se agitó 60 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar **21** (18 mg, 100%) en forma de su sal clorhidrato. RMN ^1H δ 4,60 (c, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,73 - 3,31 (m, 5H). RMN ^{13}C δ 72,6, 68,3, 60,2, 54,1.



Esquema 7

Ejemplo 20 *N*-terc-Butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (23) A una suspensión de bromuro de benciltrifenilfosfonio (1,75 g, 4,97 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de argón 0 °C se le añadió BuLi 1,6 M en THF (2,33 ml, 3,73 mmol) y la solución de color rojo intenso se dejó en agitación sin refrigeración durante 10 min. Después de enfriar de nuevo a 0 °C, se añadió el aldehído **22** (335 mg, 1,56 mmol) (Gary B. Evans, Richard H. Furneaux, Andrzej Lewandowicz, Vern L. Schramm y Peter C. Tyler (2003), Synthesis of Second-Generation Transition State Analogues of Human Purine Nucleoside Phosphorylase, J. Med. Chem., en prensa) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 12 h. Después, la reacción se interrumpió con agua (1 ml), se añadió diclorometano (100 ml) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y después agua (15 ml). El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío seguida de cromatografía proporcionaron una mezcla aprox. 1:3 cis/trans de **23** en forma de un jarabe (290 mg, 64%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: **trans**: 7,28 (m, 5H), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J = 15,9 y 8,1 Hz, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,83 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H). **cis**: 7,27 (m, 5H), 6,58 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 5,43 (dd, J = 11,6 Hz y 10,0 Hz, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,65 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 1 H), 1,44 (s, 9H).

15 Ejemplo 21

[0079] *N*-terc-Butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (24) A una solución de *N*-terc-butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina **23** (290 mg, 1,00 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Pd al 10%/C (250 mg) y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. Después de la filtración, el disolvente se retiró al vacío para dar 254 mg (87%) del compuesto del título en forma de un jarabe. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7,10 (m, 5H), 4,00 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,04 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ ppm (nótese que algunos picos son dobles debido a la conversión lenta de rotámeros): 155,17, 142,03, 128,83, 128,71, 126,37, 79,88, (74,94, 71,26), (53,17, 52,90), (49,90, 49,34), (46,11, 45,52), 34,41, 33,69, 28,91.

25

Ejemplo 22

[0080] Clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (25) A una solución de *N*-terc-butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina **24** (254 mg, 0,87 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl conc. (~12 N, 4 ml) y la solución se agitó a 40 °C durante 30 min. Después de la eliminación del disolvente al vacío y la destilación azeotrópica con tolueno, el compuesto del título en crudo se obtuvo en forma de un sólido de color grisáceo (202 mg, 0,89 mmol, 102%). RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm: 7,14 (m, 5H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,8 y 7,4 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 12,3 y 4,9 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,3 y 2,8 Hz, 1 H), 3,02 (dd, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). RMN ¹³C (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm: 142,94, 129,93, 129,89, 127,56, 75,56, 52,90, 48,55, 47,28, 35,18, 34,44.

Ejemplo 23

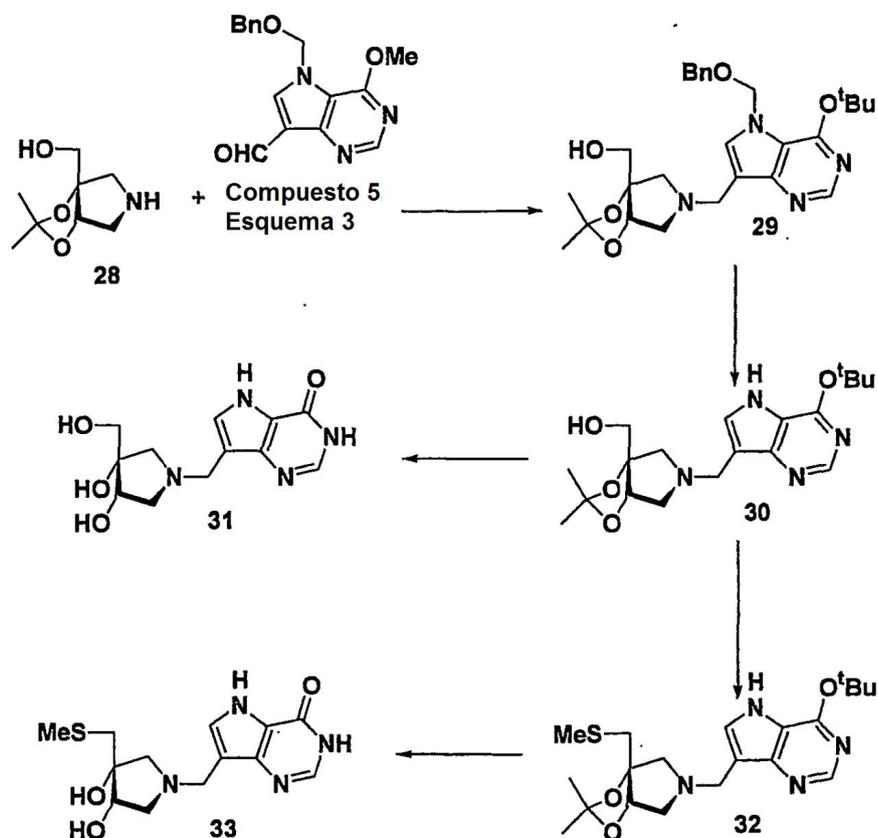
[0081] (3R,4S)-1-[(9-Deaza-6-cloro-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (26) A una suspensión de clorhidrato de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina en crudo **25** (194 mg, 0,85 mmol) y 6-cloro-9-desazapurina (118 mg, 0,76 mmol) en agua (2,2 ml) se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (70 µl, 0,94 mmol) y acetato sódico (70 mg, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 95 °C en un tubo cerrado herméticamente en agitación durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, la suspensión de color pardo oscuro se diluyó con 1,4-dioxano (3 ml) y la solución de color pardo oscuro se preabsorbió sobre sílice. La cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título en forma de una película de color crema/parduzca (104 mg, 38%). RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm: 8,71 (s, 1 H), 8,12 (s, 1H), 7,17 (s, 5H), 4,55 (s, 1H), 4,18 (m, 1 H), 3,56 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 11,6 y 7,7 Hz, 1 H), 2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,61 (m, 1 H). RMN ¹³C (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm: 151,62, 151,35, 145,02, 142,99, 138,11, 129,84, 129,82, 127,46, 126,81, 107,73, 75,68, 61,00, 58,48, 49,51, 47,56, 35,26, 34,88.

50

Ejemplo 24

[0082] (3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidina (27) Una solución de 7-[(3R, 4R)-(3-Hidroxi-4-(2-feniletetil)pirrolidin-1-il)metil]-4-cloro-pirrol[3,2-d]pirimidina **26** (70 mg, 0,196 mmol) en amoniaco metanólico 7 N (4 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C en agitación durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en metanol y el material en crudo se preabsorbió sobre sílice. El material obtenido después de la cromatografía en columna se trató con HCl acuoso 3 N (4 ml) a 40 °C durante 1 h. La liofilización proporcionó 31 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ ppm: 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1 H), 7,26 (m, 5H), 4,33 (m, 4H), 4,07 (m, 1 H), 3,80 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,37 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H). RMN ¹³C (300 MHz, D₂O): δ ppm (nótese que algunos picos son dobles debido a la conversión lenta de rotámeros): 149,54, 144,47, 142,40, 133,05, 129,05, 128,85, 126,51, 113,64, 103,48, (74,87, 72,96), (55,34, 54,87), (52,59, 52,09), (45,96, 43,65), 33,30, 32,94, 32,33, EN-EM: *m/z* para C₁₉H₂₃N₅O: (M+H)⁺: 338,1979; calc. 338,4326.

60



Esquema 9

Ejemplo 25

5

[0083] (3S,4S)-1-[(7-*N*-Benciloximetil-6-*O*-*tert*-butil-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-hidroximetil-3,4-*O*-isopropilidenopirrolidina (29). Una solución de la amina **28** (Bols, M. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2097-2100) (0,50 g, 2,89 mmol) y el aldehído (**5**, Esquema 3) (1,0 g, 2,95 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó con triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g, 5,2 mmol) durante 1 h y después se lavó con NaHCO₃ ac., se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía proporcionó el compuesto del título **29** (1,16 g, 2,34 mmol, 80%) en forma de un jarabe. RMN ¹³C (CDCl₃) δ 156,2, 150,3 (C), 150,0 (CH), 137,5 (C), 131,8, 128,8, 128,2, 127,8 (CH), 117,1, 114,6, 113,0, 91,7, 83,2 (C), 82,4 (CH), 77,3, 70,2, 65,7, 62,1, 60,5, 48,4 (CH₂), 29,1, 28,3 (CH₃).

Ejemplo 26

15

[0084] (3S,4S)-1-[(6-*O*-*tert*-Butil-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-hidroximetil-3,4-*O*-isopropilidenopirrolidina (30). Una solución de **29** (1,1 g, 2,21 mmol) en etanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd al 10%/C (0,25 g). Después de 16 h, se añadió más catalizador y después de 24 h los sólidos y los disolventes se retiraron. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto del título **30** (0,35 g, 0,93 mmol, 42%) en forma de un jarabe. RMN ¹³C (CD₃O) δ 157,7 (C), 150,2 (CH), 149,8 (C), 131,0 (CH), 118,2, 113,7, 112,9, 93,1, 83,9 (C), 83,5 (CH), 66,4, 62,7, 61,0, 48,9 (CH₂), 29,4, 28,2 (CH₃).

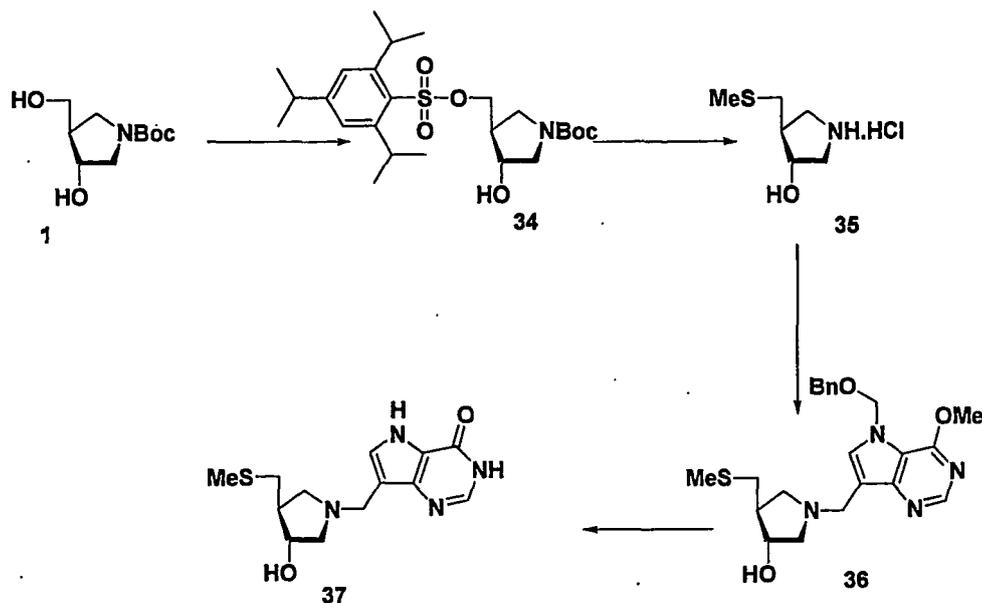
Ejemplo 27

25

[0085] (3S,4S)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (31). Una solución de **30** (0,15 g, 0,399 mmol) en metanol (2,5 ml) y HCl c. (2,5 ml) se dejó en reposo durante 1 h y después se concentró a sequedad. La cromatografía del residuo [(CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac.10:6:1) proporcionó el compuesto del título **31** (0,095 g, 0,34 mmol, 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹³C (D₂O/DCI) (a 85 °C) δ 153,8 (C), 144,7 (CH), 138,0 (C), 132,8 (CH), 118,5, 103,8, 78,8 (C), 70,1 (CH), 63,5, 59,5, 57,3, 49,3 (CH₂).

Ejemplo 28

[0086] (3S,4R)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-metiltiometilpirrolidina (33). Se añadió etil-diisopropilamina (0,2 ml) a una suspensión de **30** (0,14 g) en diclorometano (5 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,045 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución resultante se procesó de manera normal, el producto en crudo, en DMF (3 ml), se trató con tiometóxido sódico (0,13 g) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 4 h y después se repartió entre tolueno y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. La cromatografía del residuo proporcionó **32** (0,075 g). Una solución de este material en metanol (4 ml) y HCl c. (4 ml) se dejó en reposo durante 1 h y después se concentró a sequedad para dar 33.HCl (0,04 g, 62%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹³C (D₂O) δ 153,4 (C), 145,0 (CH), 135,5 (C), 133,1 (CH), 118,6, 102,9, 79,2 (C), 71,9 10 (CH), 60,6, 56,7, 48,3, 39,2 (CH₂), 17,1 (CH₃).



Esquema 10

Ejemplo 29

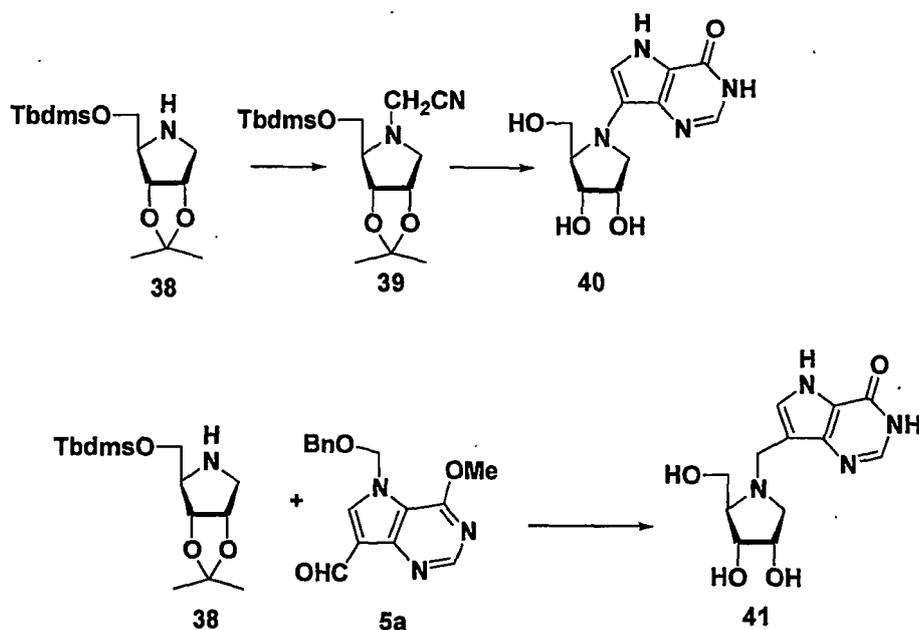
15

[0087] (3R,4S)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (37). Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (3,0 g) a una solución de **1** (1,0 g) en piridina (20 ml), la solución se agitó durante 16 h y después se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió cloroformo y la solución se lavó con agua, HCl ac. 2 M y NaHCO₃ ac. El procesamiento normal y la cromatografía dieron 1,125 g de **34** en forma de un vidrio incoloro. Una solución de 0,45 g de este material en DMF (5 ml) se trató con tiometóxido sódico (0,2 g) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió tolueno y la reacción la reacción se procesó de manera normal para dar 0,115 g de material en crudo. Una solución de este material en diclorometano (5 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (3 ml). Después de 1 h, la solución se concentró a sequedad. El residuo sólido de **35** se disolvió en metanol (3 ml) que contenía 7-*N*-benciloximetil-9-desaza-6-*O*-metilhipoxantin-9-carbaldehído (0,18 g) y se añadió cianoborohidruro sódico (0,088 g). La mezcla se agitó durante 3 d. Se añadió cloroformo y la mezcla se procesó de manera normal. Después, la cromatografía proporcionó **36** (0,178 g). Este material en HCl c. (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y después la solución se concentró a sequedad. El residuo se trató con metanol/NH₃ ac. al 25% (1:1) durante 1 h y después se concentró a sequedad. La cromatografía proporcionó un material sólido. Éste se disolvió en HCl ac. y se concentró. La trituración del residuo con etanol dio 37.HCl (0,048 g) en forma de un sólido higroscópico de color blanco. RMN ¹³C (D₂O a 85 °C) δ 154,6 (C), 144,5 (CH), 140,6 (C), 132,6 (CH), 118,6, 104,6 (C), 73,3 (CH), 59,3, 56,3, 48,0 (CH₂), 45,7 (CH), 34,7 (CH₂), 15,2 (CH₃).

20

25

30



Esquema 11

Ejemplo 30

5 [0088] 5-O-*tert*-Butildimetilsilil-*N*-cianometil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-Oisopropiliden-D-ribitol (39).

Se añadieron bromoacetronitrilo (1,46 ml, 20,9 mmol) y etildiisopropilamina (5,46 ml, 56,9 mmol) a una solución de **38** (Horenstein, B.A.; Zabinski, R.F.; Schramm, V.L. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7213-7216) (3,0 g, 10,45 mmol) en acetronitrilo (20 ml). Después de 1 h, la solución se concentró a sequedad y la cromatografía del residuo proporcionó el compuesto del título **39** en forma de un jarabe (3,4 g, 10,4 mmol, 99%). RMN ^1H δ 4,58 (dt, $J = 6,4, 4,3$ Hz, 1 H), 4,20 (dd, $J = 6,8, 4,2$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3,79 (dd, $J = 10,9, 3,0$ Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,56 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3,19 (dd, $J = 9,8, 6,1$ Hz, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,75 (dd, $J = 9,8, 4,3$ Hz, 1 H), 1,44 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 115,6, 113,6 (C), 82,2, 78,3, 68,6 (CH), 64,7, 59,3, 41,0 (CH₂), 27,6, 26,2, 25,6 (CH₃), 18,5 (C). HRMS (MH⁺) calc. para C₁₆H₃₁N₂O₃Si: 327,2104. Encontrado: 327,2097.

15

Ejemplo 31

[0089] Clorhidrato de *N*-(9-desazahipoxantina-9-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol (40.HCl). El derivado de *N*-cianometilo **39** (0,5 g, 1,53 mmol) se convirtió en el compuesto del título por la misma secuencia de reacciones descrita anteriormente en la preparación de Immucillin-H (Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Gainsford, G.J.; Schramm, V.L.; Tyler, P.C. *Tetrahedron* 2000, 56, 3053-3062) para dar **40.HCl** en forma de un polvo amorfo (0,07 g, 0,23 mmol, 15%). RMN ^1H (D₂O) δ 8,24 (s, 1 H), 7,71 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H); RMN ^{13}C δ 154,2 (C), 144,3 (CH), 133,0 (C), 124,0 (CH), 117,8, 115,9 (C), 73,4, 70,4, 68,9 (CH), 62,9, 56,1 (CH₂). HRMS (M⁺) calc. para C₁₁H₁₅N₄O₄: 267,1093. Encontrado: 267,1101.

25

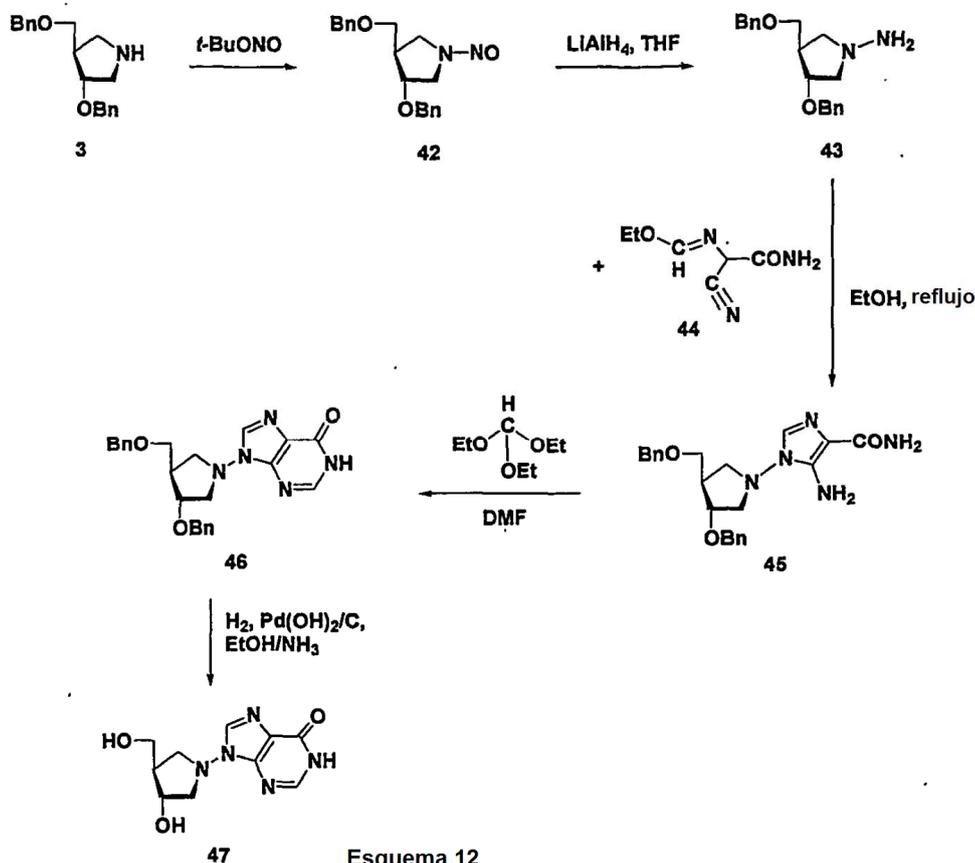
Ejemplo 32.1

[0090] 7-N-Benciloximetil-9-desaza-9-formil-6-O-metilhipoxantina (5a). Una solución de 7-N-benciloximetil-9-bromo-9-desaza-6-O-metilhipoxantina (G.B. Evans et al *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5723-5730) (1,0 g, 2,87 mmol) en anisol (10 ml) y éter (25 ml) se enfrió a -70 °C y se añadió *n*-butil-litio (2,4 ml, 1,2 M) a la suspensión resultante. Después de 10 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida seca (1:1 ml, 14,2 mmol) a la solución transparente que se agitó a -70 °C durante 30 min y después se inactivó con agua. El procesamiento normal proporcionó un sólido, que después de la trituración con etanol dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,67 g, 2,26 mmol, 78%) con p.f. 100-101 °C. RMN ^1H δ 10,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 5,77 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,14 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 184,7 (CH), 157,0 (C), 153,0 (CH), 150,0 (C), 136,9 (CH), 136,5 (C), 129,0, 128,7, 128,1 (CH), 118,6, 116,7 (C), 78,3, 71,4 (CH₂), 54,3 (CH₃). HRMS (MH⁺) calc. para C₁₉H₂₁N₃O₃: 340,1661 encontrado: 340,1652.

35

Ejemplo 32.2

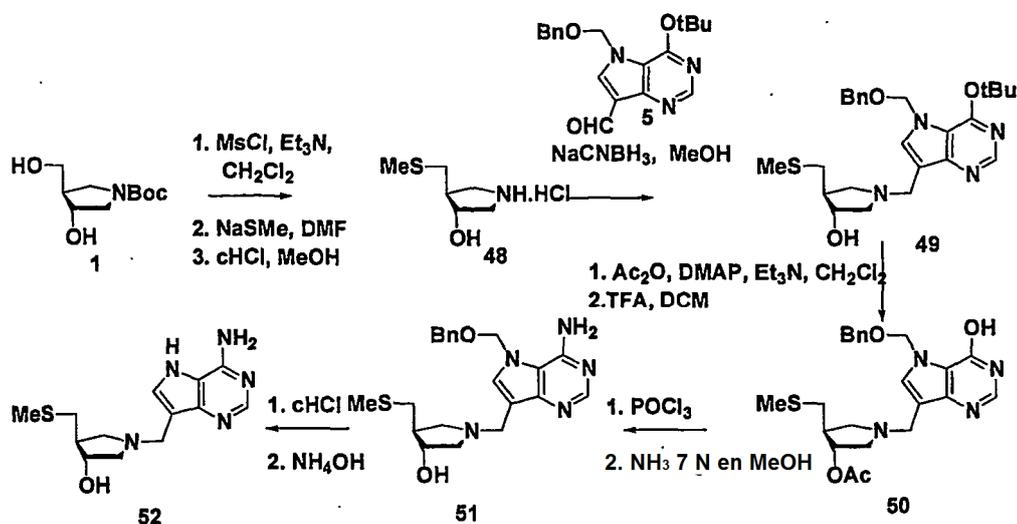
[0091] Clorhidrato de *N*-(9-desazahipoxantin-9-il)metil-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol (**41.HCl**). El aldehído (**5a**) (114 mg, 0,38 mmol) se añadió a una solución de **38** (Horenstein, B.A.; Zabinski, R.F.; Schramm, V.L. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 7213-7216) (100 mg, 0,35 mmol) en metanol (1,5 ml), THF (0,5 ml) y ácido acético (100 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro sódico (88 mg, 1,4 mmol) y la solución se agitó durante 4 h y después se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ ac. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía del residuo proporcionó, presumiblemente, *N*-(7-*N*-benciloximetil-9-desaza-6-*O*-metilhipoxantin-9-il)-metil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe (175 mg, 0,31 mmol, 88%). Una solución de este material en etanol (5 ml) se agitó con Pd al 10%/C (100 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Los sólidos y el disolvente se retiraron y la cromatografía del residuo proporcionó un jarabe (129 mg) que se disolvió en metanol (5 ml) y HCl conc. (5 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo disolvió de nuevo en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título **41.HCl** en forma de un polvo (80 mg, 0,25 mmol, 80%). RMN ¹H (D₂O) δ 8,57 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,34 (dd, *J* = 13,0, 3,4 Hz, 1H); RMN ¹³C δ 153,6 (C), 144,8 (CH), 136,7 (C), 133,2 (CH), 118,5, 103,3 (C), 71,3, 70,3, 68,9 (CH), 57,4, 57,1, 50,1 (CH₂). HRMS (M⁺) calc. Para C₁₂H₁₇N₄O₄: 281,1250. Encontrado: 281,1260.



20 Ejemplo 33

[0092] (3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-hidroximetil-1-(hipoxantin-9-il)pirrolidina (**47**). Se añadió nitrito de *terc*-butilo (3,5 ml, 30 mmol, 4 equiv.) a una solución de la base libre de **3** (2,25 g, 7,5 mmol) en THF seco (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se concentró a sequedad. La cromatografía dio el compuesto *N*-nitroso **42** en forma de un jarabe incoloro (2,05 g, 83%). Una solución de **42** (1,0 g, 3,1 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón y se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (1 g, 26,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se inactivó cuidadosamente con una solución al 15% de NaOH (25 ml) seguido de agua (10 ml). La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo, se lavó con NaHCO₃ ac. y se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía (cloroformo:acetato de etilo:metanol, 5:2:1) proporcionó la hidrazina **43** (0,41 g, 43%) en forma de un jarabe. Se añadió formimidato **44** (Watson, A.A. J. Org. Chem. 1974, 39, 2911-2916) (0,224 g, 1,44 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de **43** (0,375 g, 1,2 mmol) en etanol

(1,5 ml), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 min y después se dejó enfriar. La solución se concentró a sequedad. La cromatografía (cloroformo:acetato de etilo:metanol, 5:2:1) dio el imidazol **45** en forma de una goma de color pardo claro (0,155 g, 31%). Una solución de **45** (77 mg, 0,183 mmol) en MeOH seco (1 ml) se trató con HCl ac. 5 M (36,5 μ l, 0,183 mmol). El disolvente se retiró para dejar la sal clorhidrato en forma de una goma de color pardo. Se añadió DMF (1,5 ml) seguido de ortoformiato de trietilo (0,304 ml, 1,83 mmol, 10 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo:metanol, 5:2:0,5) para proporcionar la hipoxantina **46** (49 mg, 62%) en forma de una goma. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 mg, Pd al 20%) a una solución de **46** (41 mg, 0,095 mmol) en etanol (3 ml) y amoniaco acuoso al 25% (1 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión ambiente durante 3 h. Después, el catalizador se retiró por filtración y se lavó con etanol (1,5 ml). La solución se concentró a sequedad y la cromatografía del residuo (diclorometano:metanol:amoniaco ac., 7:2:0,5) proporcionó el compuesto del título **47** (21 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,17 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 3,85-3,64 (m, 4H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H); RMN ¹³C δ 159,3 (C), 149,7 (C), 146,7 (CH), 142,3 (CH), 124,7 (C), 72,7 (CH), 63,7, 63,6, 58,4 (CH₂), 50,2 (CH). M/Z calculado para C₁₀H₁₃N₅O₃ (MH⁺): 252,109, Encontrado: 252,108.



Esquema 13

20 Ejemplo 34

[0093] Clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (48). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (180 μ l, 23 mmol) a una solución en CH₂Cl₂ de trietilamina (400 μ l, 29 mmol) y (3R,4R)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**1**) (2 g, 9,2 mmol) a 0 °C y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4R)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(mesiloximetil)pirrolidina (900 mg) en forma de un aceite. Sin purificación adicional, el producto se disolvió en DMF (10 ml) y se agitó con tiometóxido sódico (400 mg, 5,7 mmol) a temp. ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con tolueno, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4S)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (600 mg, 2,4 mmol) en forma de un jarabe, que no se caracterizó adicionalmente. Se disolvió (3R,4S)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(metiltio)pirrolidina en MeOH (5,0 ml) y HCl c. (1,0 ml) y se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (**48**) en forma de un jarabe (442 mg, 26% de rendimiento total para tres etapas). RMN ¹³C (D₂O) δ 73,5, 51,5, 48,6, 45,2, 34,3, 14,9.

Ejemplo 35

[0094] (3R,4S)-1-[(6-*tert*-Butoxi-7-benciloximetil-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (49). Se añadió cianoborohidruro sódico (200 mg, 3,2 mmol) a una solución agitada de **5** (800 mg, 2,32 mmol) y **48** (550 mg, 3,00 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción en crudo se absorbió sobre sílice, se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó para proporcionar **49** (1,10 g, 78%) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,54 (s,

1H), 7,33-7,23 (m, 5H). 5,75 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,30 (dd, $J = 9,9, 7,5$ Hz, 1 H), 2,95 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 12,7, 7,1$ Hz, 1H), 2,52-2,38 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 156,4, 150,3, 150,3, 137,5, 133,3, 128,8, 128,2, 127,8, 117,1, 111,7, 83,5, 77,5, 76,1, 70,4, 61,4, 58,2, 48,8, 47,4, 37,3, 29,0, 16,0.

5 Ejemplo 36

[0095] (3R,4S)-3-Acetoxi-1-[(7-benciloximetil-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-4-(metiltiometil)pirrolidina (50). Se añadió gota a gota anhídrido acético (1 ml, xs) a una solución del compuesto **49** (1,1 g, 2,3 mmol), DMAP (30 mg, cat.) y Et_3N (2 ml, xs) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 min. la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 sat., agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto (1,35 g) en forma de un jarabe. Se añadió gota a gota TFA (5 ml) a una solución del sirope en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 sat., agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para proporcionar (3R,4S)-3-acetoxi-1-[(7-benciloximetil-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-4-(metiltiometil)pirrolidina (**50**) (800 mg, 76%) en forma de una espuma. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,80 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,25-7,20 (m, 5H), 5,82 (s, 2H), 5,11 (s a, ^1H), 4,56 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80-3,59 (m, 3H), 3,32 (s a, ^1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,57 (dd, $J = 13,0, 8,3$ Hz, 1 H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 170,7, 155,4, 145,8, 143,3, 137,2, 134,2, 128,8, 128,3, 128,1, 118,1, 106,9, 77,4, 75,7, 71,2, 57,0, 55,8, 48,1, 43,5, 35,0, 21,0, 16,1. HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 457,1910. Encontrado 457,2412.

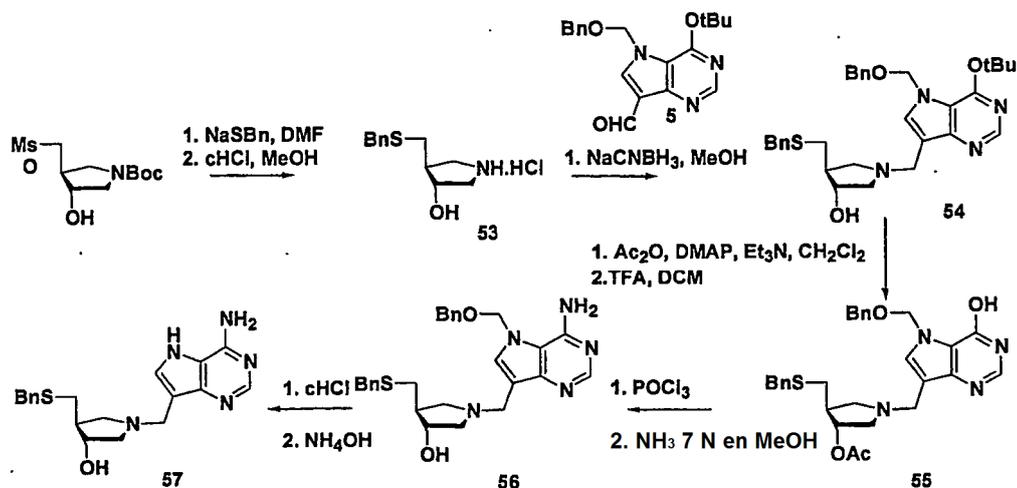
20

Ejemplo 37

[0096] (3R,4S)-1-[(7-benciloximetil-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (51). Se disolvió amina **50** (800 mg, 1,75 mmol) en POCl_3 y se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se concentró al vacío y se codestiló con tolueno (x 2) para proporcionar un residuo sólido. Sin purificación adicional, el producto de la reacción anterior se disolvió de nuevo en NH_3 7 N en MeOH (15 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4S)-1-[(7-benciloximetil-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (**51**) (500 mg, 69%) en forma de un jarabe. RMN ^1H (d_4 -MeOH) δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 5H), 5,74 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,70 (dd, $J = 11,4, 6,9$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 12,1, 5,6$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 12,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 11,4, 6,1$ Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 153,4, 153,0, 149,9, 138,1, 137,0, 130,0, 129,7, 129,3, 116,5, 106,5, 79,5, 75,0, 72,3, 60,9, 57,8, 50,1, 47,6, 36,6, 16,0.

35 Ejemplo 38

[0097] (3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (52). La amina (**51**) (150 mg, 0,37 mmol) se disolvió HCl c. (5 ml) y la solución resultante calentó a reflujo durante 90 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se lavó con CHCl_3 (x 2) y la capa acuosa se concentró al vacío, seguido de codestilación con agua (x 2). El residuo resultante se disolvió de nuevo en NH_4OH , se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (**52**) (69 mg, 65%) en forma de un sólido. P.f. 108-110 °C. RMN ^1H (D_2O) δ 7,96 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,05 (dd, $J = 10,5, 7,9$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 11,1, 6,2$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 13,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,93 (s, 3H). RMN ^{13}C (D_2O) δ 150,5, 150,1, 145,4, 130,4, 113,6, 108,33, 75,0, 59,8, 56,6, 47,4, 45,9, 35,9, 14,8. HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OS}$: 294,1389. Encontrado 294,1394. Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot 4/3\text{H}_2\text{O}$ C, 49,19; H, 6,88; N, 22,06; S, 10,10. Encontrado C, 49,86; H 6,58; N, 21,63; S, 9,74.



Esquema 14

Ejemplo 39

- 5 **[0098] Clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (53).** (3R,4R)-1-*tert*-Butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(mesiloximetil)pirrolidina (véase Ejemplo 34, 1,10 g, 3,7 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió gota a gota a una solución de mercaptano de bencilo (870 μ l, 7,4 mmol) y NaH (270 mg, dispersión en aceite al 60%, 6,8 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó a temp. ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con tolueno, se lavó con agua después salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4S)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina en forma de un jarabe. Sin caracterización adicional, el producto se disolvió en MeOH (5,0 ml) y cHCl (1,0 ml) y se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (**53**) en forma de un jarabe (730 mg, rendimiento total del 76% para dos etapas). RMN ^1H (D_2O) δ 7,40-7,27 (m, 5H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,74 (s, 2H); 3,56 (dd, $J = 12,4, 7,2$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 12,8, 5,2$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 12,8, 3,0$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 12,4, 5,5$ Hz, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H). RMN ^{13}C (D_2O) δ 138,7, 129,5, 129,3, 127,9, 73,5, 51,5, 48,5, 45,4, 35,9, 31,8. (MH^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}$: 224,1109. Encontrado 224,1,102.

Ejemplo 40

- 20 **[0099] (3R,4S)-1-[(6-*tert*-Butoxi-7-benciloximetil-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (54).** Se añadió cianoborohidruro sódico (200 mg, 3,2 mmol) a una solución agitada de **5** (800 mg, 2,32 mmol) y **53** (570 mg, 2,2 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción en crudo se absorbió sobre sílice, se cargó seca en una columna ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó para proporcionar **54** (1,10 g, 78%) en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 10H), 5,75 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,38 (dd, $J = 10,7, 7,0$ Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 1,70 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 156,6, 150,6, 150,0, 138,3, 137,5, 134,4, 129,3, 129,0, 128,8, 128,2, 127,8, 117,1, 109,0, 83,9, 77,9, 75,2, 70,7, 60,5, 57,7, 49,1, 47,0, 36,8, 33,7, 29,0. (MH^+) calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 547,2743. Encontrado 547,2723.

30 Ejemplo 41

- [0100] (3R,4S)-3-Acetoxi-1-[(7-benciloximetil-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-4-(benciltiometil)pirrolidina (55).** Se añadió gota a gota anhídrido acético (1 ml, exceso) a una solución de **54** (1,16 g, 2,12 mmol), DMAP (30 mg, cat.) y Et_3N (2 ml, exceso) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 min., la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 sat., agua y después salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto (1,35 g) en forma de un jarabe. Se añadió gota a gota TFA (5 ml) a una solución del jarabe en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 sat., después con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para proporcionar (3R,4S)-3-acetoxi-1-[(7-benciloximetil-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-4-(benciltiometil)pirrolidina (**55**) (900 mg, 80% para dos etapas) en forma de una espuma. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,17 (m, 10H), 5,91 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 11,4, 4,6$ Hz, 1H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,00 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 171,3, 156,2, 145,8, 141,9, 138,6, 137,5, 131,4,

129,2, 128,8, 128,3, 128,2, 127,4, 117,9, 115,2, 78,9, 77,0, 70,9, 59,8, 58,7, 48,3, 45,1, 36,9, 34,4, 21,5. HRMS (MH⁺) calc. para C₂₉H₃₃N₄O₄S: 533,2223. Encontrado 533,2236.

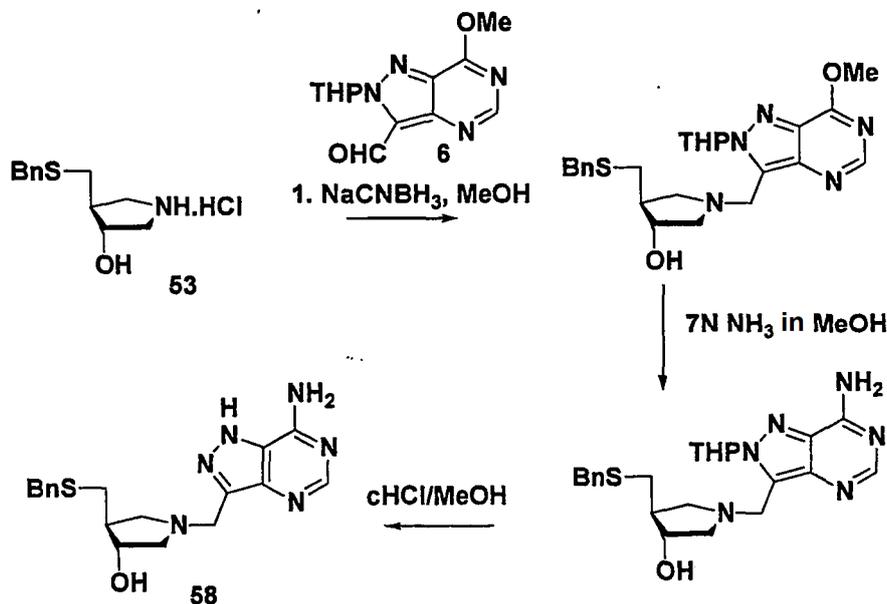
Ejemplo 42

5

[0101] (3R,4S)-1-[(7-Benciloximetil-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (56). Se disolvió la amina **55** (900 mg, 1,7 mmol) en POCl₃ (15 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se concentró al vacío y se codestiló con tolueno (x 2) para proporcionar un residuo sólido. Sin purificación adicional, este residuo se disolvió de nuevo en NH₃ 7 N en MeOH (15 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4S)-1-[(7-benciloximetil-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (**56**) (720 mg, rendimiento del 87% para dos etapas) en forma de un jarabe. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 10H), 5,52 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,22 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,83 (s a, 1H), 2,63-2,45 (m, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 152,2, 151,6, 149,5, 138,2, 135,7, 134,5, 129,2, 129,1, 128,9, 128,8, 128,2, 127,5, 115,2, 107,4, 77,6, 74,9, 70,7, 60,2, 57,3, 48,5, 46,9, 46,3, 36,7, 33,5, 23,1.

Ejemplo 43

[0102] (3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (57). Se disolvió la amina **56** (330 mg, 0,7 mmol) en una solución de MeOH (4 ml) y HCl c. (4 ml) y se calentó a reflujo durante 90 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se lavó con CHCl₃ (x 2) y la capa acuosa se concentró al vacío, seguido de codestilación con agua (x 2). El residuo resultante se disolvió de nuevo en NH₄OH, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (**57**) (30 mg, 12%) en forma de un sólido. RMN ¹H (d₄-MeOH) δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,38 (dd, J = 12,5, 8,9 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 9,5, 7,2 Hz, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H). RMN ¹³C (d₄-MeOH) δ 152,5, 151,4, 147,4, 140,4, 130,4, 130,4, 129,8, 128,3, 115,5, 112,9, 77,3, 62,7, 59,2, 49,3, 48,6, 37,5, 35,6. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₉H₂₄N₅OS: 370,1702. Encontrado 370,1694.



Esquema 15

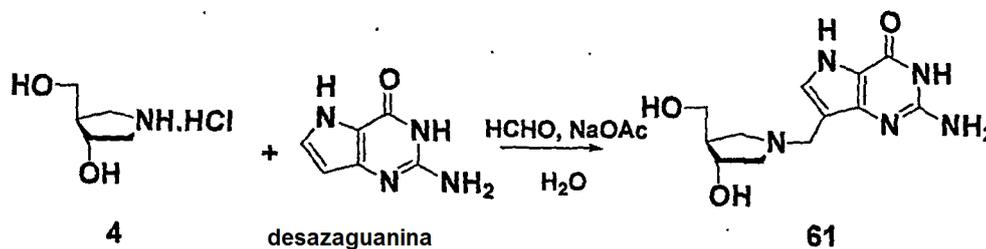
Ejemplo 44

35

[0103] Clorhidrato de (3R,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (58). Se añadió cianoborohidruro sódico (20 mg, 0,32 mmol) a una solución agitada de **6** (180 mg, 0,52 mmol) y clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (**53**) (95 mg, 0,37 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción en crudo se absorbió sobre sílice, se cargó seca en una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó para proporcionar (3R,4S)-1-[(8-aza-9-desaza-8-

Ejemplo 48: Reacción de Mannich - Procedimiento General

[0107]



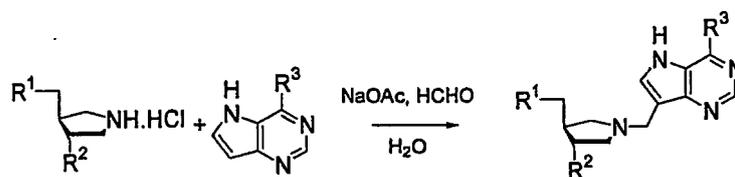
Esquema 7

5 Ejemplo 48.1 - Procedimiento General

[0108] (3R,4R)-1-[(9-Deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroxi-metilpirrolidina (**61**). Se disolvieron clorhidrato de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**4**) (154 mg, 1,0 mmol) y acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol) en agua (2 ml) y a la solución se le añadieron formaldehído acuoso (82 μ l, 1,0 mmol) y desazaguanina (120 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó a 95 °C durante 12 h. Se añadió Gel de Sílice (1,0 g) y la mezcla se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (5:4:1) como eluyente, proporcionó n en forma de la sal de ácido acético. Después de la conversión en la sal HCl y de los análisis espectrales de RMN ^{13}C y ^1H , el compuesto resultó ser idéntico en todos los sentidos con el indicado anteriormente (Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Lewandowicz, A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. J. Med. Chem., en prensa.)

15

Tabla: Compuestos adicionales preparados mediante el Procedimiento General de la Reacción de Mannich



compuesto	tiempo (h)	sustituyentes			rendimiento (%)
		R ¹	R ²	R ³	
8	16	OH	OH	OH	47
10	1	OH	OH	NH ₂	65
57	1	SBn	OH	NH ₂	72
62	1	SPhCl	OH	NH ₂	72
63	3	OH	OH	Cl	78
64	3	OH	OH	N ₃	65
65	1	OAc	OAc	NH ₂	49

20 Ejemplo 48.2

[0109] (3R,4R)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroxi-metilpirrolidina (**8**). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **8** en forma de la sal ácido acético. Después de conversión en la sal HCl y de los análisis espectrales de RMN ^{13}C y ^1H , el compuesto resultó ser idéntico en todos los sentidos con el indicado anteriormente (Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Lewandowicz, A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. J. Med. Chem., en prensa)

25

Ejemplo 48.3

[0110] (3R,4R)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**10**). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **10** en forma de la sal de ácido acético. RMN ^1H (d_4 -MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,22 (quintuplete, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 3,59 (m, 2H), 3,46 (dd, $J = 11,1, 8,3$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 11,4, 5,7$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 11,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 11,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,37 (s a, 1H), 1,82 (s, 3H). RMN ^{13}C (d_4 -MeOH) 152,9, 151,9, 147,1, 132,0, 115,8, 108,2, 73,6, 63,1, 61,9, 56,0, 50,8, 49,5, 23,7. HRMS (MH^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$: 264,1461. Encontrado 264,1457.

35

Ejemplo 48.4

[0111] (3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina (57). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **57** en forma de la sal de ácido acético. La sal de ácido acético se convirtió en la base libre mediante cromatografía de intercambio iónico. RMN ¹H (d₄-MeOH) 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,26 - 7,16 (m, 5H), 3,93 - 3,90 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 - 2,97 (m, 1 H), 2,80 (dd, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 1 H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,38 (dd, *J* = 12,5, 8,9 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 9,5, 7,2 Hz, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1 H). RMN ¹³C (d₄-MeOH) 152,5, 151,4, 147,4, 140,4, 130,4, 130,4, 129,8, 115,5, 112,9, 77,3, 62,7, 59,2, 49,3, 48,6, 37,5, 35,6. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₉H₂₄N₅O₅: 370,1702. Encontrado 370,1694.

Ejemplo 48.5

[0112] (3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)pirrolidina (62). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **62** en forma de la sal de ácido acético. RMN ¹H (d₄-MeOH) 8,25 (s, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,35 - 7,23 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (m, 1 H), 3,74 (dd, *J* = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 12,2, 5,6 Hz, 1 H), 3,40 - 3,15 (m, 4H), 2,89 (dd, *J* = 13,5, 9,1 Hz, 1 H), 2,47 (s a, 1 H), 1,98 (s, 3H). RMN ¹³C (d₄-MeOH) 153,0, 151,8, 146,1, 135,7, 134,0, 133,2, 132,2, 130,7, 115,7, 105,5, 74,6, 60,4, 57,3, 49,2, 47,7, 36,1, 23,0. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₈H₂₁ClN₅O₅: 390,1155. Encontrado 390,1264.

Ejemplo 48.6

[0113] (3R,4R)-1-[(6-Cloro-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (63). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **63** en forma de la sal de ácido acético. RMN ¹H (D₂O) 8,34 (s, 1 H), 7,98 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,1, 8,3 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,13 (dd, *J* = 12,0, 7,4 Hz, 1H), 2,40 (s a, 1H), 1,82 (s, 3H). RMN ¹³C (d₄-MeOH) 149,7, 148,6, 143,4, 137,6, 124,8, 104,5, 71,3, 60,7, 59,8, 54,4, 48,0, 47,8, 23,5. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₂H₁₆ClN₄O₂: 283,0962. Encontrado 283,0973.

Ejemplo 48.7

[0114] (3R,4R)-1-[(6-Azido-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (64). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **64** en forma de la sal de ácido acético. RMN ¹H (D₂O) 9,52 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12,0, 8,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,42 (d a, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 11,9, 7,3 Hz, 1 H), 2,48 (s a, 1H), 1,86 (s, 3H). RMN ¹³C (D₂O) 141,7, 138,6, 133,6, 132,2, 111,7, 107,2, 71,4, 60,8, 59,9, 54,6, 48,0, 48,0, 23,7.

Ejemplo 48.8

[0115] (3R,4R)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-acetoxi-4-(acetoximetil)pirrolidina (65). El procedimiento general de la reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **65** en forma de la sal de ácido acético. RMN ¹H (D₂O) 8,25 (s, 1 H), 7,69 (s, 1H), 5,05 (quintuplete, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 4,23 - 4,06 (m, 4H), 3,40 (dd, *J* = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). RMN ¹³C (D₂O) 172,9, 172,6, 153,0, 151,1, 145,4, 132,1, 115,6, 108,8, 76,6, 65,1, 59,6, 55,8, 48,6, 45,7, 23,4, 21,3, 21,1. HRMS (MH⁺) calc. para C₁₆H₂₂N₅O₄: 348,1672. Encontrado 348,1669.

Ejemplo 49**Inhibición de PNP**

[0116] La reacción implica la conversión de inosina (1 mM) y fosfato inorgánico (50 mM, pH 7,4) en hipoxantina y α-D-ribosa 1-fosfato. El análisis por este procedimiento requiere que la concentración de inhibidor esté presente a al menos 10x la concentración de enzima. La enzima estaba presente a 1,6 pM. Se siguió el desarrollo de la reacción en un ensayo acoplado por control de la formación de ácido úrico a partir de la oxidación de hipoxantina por la xantina oxidasa (128 μg; 59 miliunidades/ml de mezcla de reacción). La concentración de inhibidor de 0 a 1 nM se usó para determinar la constante de disociación inicial. La *K_i* se determinó a partir del intervalo de tiempo de 0 a 4 min y la constante de disociación en equilibrio *K_i*^{*} se determinó a partir del intervalo de tiempo de 35 a 45 min. Las constantes de inhibición (*K_i* o *K_i*^{*}) se determinaron de acuerdo con las ecuaciones $v = (k_{cat} (A)) / (K_m \cdot (1 + I/K_i) + A)$ para *K_i* o $v = (k_{cat} (A)) / (K_m \cdot (1 + I/K_i^*) + A)$ para *K_i*^{*}.

[0117] Las curvas cinéticas para PNP humana inhibida por compuesto (**8**) se muestran en la Figura 1; la concentración de inhibidor se indica en el lado derecho.

Ejemplo 50

Inhibición de MTAP y MTAN

[0118] Se usaron ensayos espectrofotométricos continuos, así como discontinuos, para caracterizar los inhibidores de la invención y la inhibición *in vivo* de MTAP y/o MTAN. En los ensayos espectrofotométricos continuos, la conversión de MTA en adenina se midió como una disminución en la absorbancia a 274 nm. A 274 nm, la diferencia en las propiedades espectrales es máxima y el coeficiente de extinción milimolar (cm^{-1}) es de 1,6 para la conversión de MTA en adenina. En el ensayo discontinuo, las mezclas de 10 a 20 μl que contienen $[2,8\text{-}^3\text{H}]\text{MTA}$ 50 μM (285 cpm/pmol) en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,5, KCl 10 mM y enzima se incubaron a temperatura ambiente. Las reacciones se interrumpieron por adición de 1 μl de HCl concentrado o ácido perclórico al 60%. Se añadió adenina como vehículo (de 1 a 2 μl de 6 mM) y muestras de 5 μl se aplicaron puntualmente sobre láminas de celulosa de capa fina y se revelaron en acetato de amonio 1 M pH 7,55 e isopropanol a una proporción de 9:1. Después del relevado, las manchas de adenina se localizaron por absorbancia de luz ultravioleta, se escindieron y se contaron para determinar el contenido de tritio. Para el análisis de la actividad de MTAP en muestras de sangre, se añadieron 6 μl de una mezcla que contenía sangre:Tritón X-100 al 0,6% 1:1 a la mezcla de ensayo descrita anteriormente y se tomaron muestras a tiempos apropiados para su análisis por cromatografía en capa fina. Se efectuaron ensayos para determinar la actividad de MTAP de hígado de ratón de una forma similar. Se añadieron extractos de hígado (3 μl) que contenían aproximadamente 100 μg de proteína a las mezclas de ensayo durante tiempos apropiados, seguido de análisis por cromatografía en capa fina.

20 *Inhibición de inicio lento y constantes de inhibición*

[0119] La cinética para la inhibición de inicio lento y la medición de los valores de K_i y K_i^* se llevaron a cabo añadiendo enzima de concentración conocida (1 a 5 nM) a mezclas de reacción que tenían altas concentraciones de sustrato y diversas concentraciones de inhibidores. Se usaron típicamente concentraciones de sustrato de 150 μM para MTA nucleosidasa y 200 μM para MTA fosforilasa. Estas concentraciones corresponden a una DO de entre 0,7 y 1,1 a 274 nm. La formación de producto se controla como una disminución en la absorbancia a 274 nm. Las condiciones para la determinación de la K_i^* usaban una alta concentración de sustrato. Se incluyeron dos controles, uno que no tenía inhibidor y otro que no tenía enzima, en el experimento. Los valores de K_i de estas enzimas para los inhibidores se calcularon ajustando la relación de velocidades iniciales en presencia de inhibidor respecto a aquellas sin inhibidor frente a la concentración de inhibidor, para la concentración de sustrato y K_m conocida en la expresión siguiente:

$$\frac{V_o'}{V_o} = \frac{K_m + [S]}{K_m + [S] + K_m [I]}$$

$$\frac{V_o'}{V_o} = \frac{K_m + [S]}{K_m + [S] + K_i [I]}$$

35 Donde V_o' es la velocidad en presencia de inhibidor.
 V_o es la velocidad en ausencia de inhibidor.
 $[I]$ es la concentración de inhibidor.
 $[S]$ es la concentración de sustrato.
 Y la K_i^* se calculó por ajuste a la expresión siguiente

40

$$\frac{V_s'}{V_s} = \frac{K_m + [S]}{K_m + [S] + K_i^* [I]}$$

45 Donde V_s' es la velocidad en estado estacionario después de lograrse el equilibrio en presencia de inhibidor y V_s es la velocidad en estado estacionario en el control que no tiene inhibidor. Estas ecuaciones describen la inhibición competitiva en la que el sustrato y el inhibidor análogo de estado estacionario se unen de una forma mutuamente excluyente a la enzima.

Ejemplo 51

Inhibición de MTAP de ratón *in vivo*

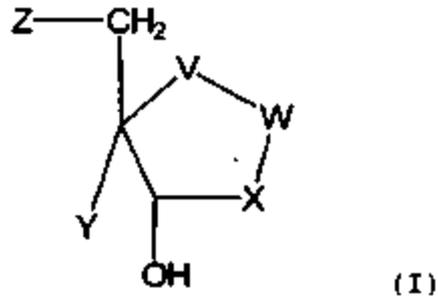
5 **[0120]** A un ratón se le suministraron por vía oral 200 microgramos de Compuesto **57** y se tomaron muestras de sangre en función del tiempo. Las células se lisaron y se ensayaron para determinar la actividad de MTAP residual en mezclas de ensayo que contenían MTA. El ensayo mide la liberación de adenina de [2,8-³H]MTA. Los resultados se muestran en la Figura 2.

10 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH. Por lo tanto, se espera que los compuestos sean útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH es deseable. Dichas enfermedades incluyen cáncer, infección bacteriana, infección
15 protozoaria o enfermedades mediadas por células T.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

donde:

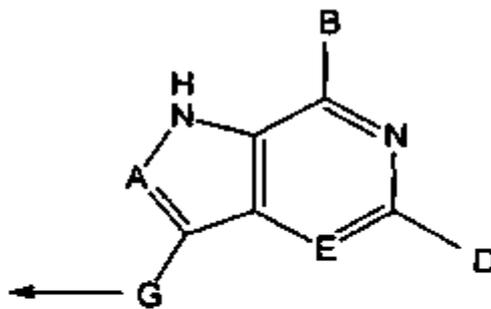
10 V se selecciona entre CH₂ y NH, y W se selecciona entre NR¹ y NR²; o V se selecciona entre NR¹ y NR², y W se selecciona entre CH₂ y NH;

X se selecciona entre CH₂ y CHOH en la configuración R o S;

15 Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo, excepto cuando V se selecciona entre NH, NR¹ y NR² que entonces Y es hidrógeno;

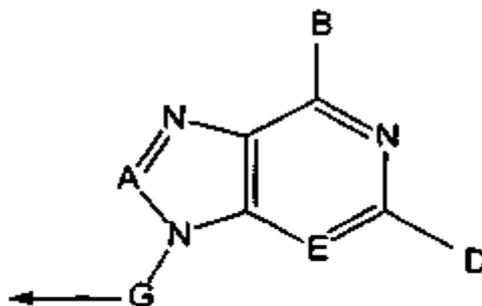
Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SQ, OQ y Q, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;

20 R¹ es un radical de la fórmula (II)



(II)

R² es un radical de la fórmula (III)



(III)

- 5 A se selecciona entre N, CH y CR, donde R se selecciona entre halógeno, alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido, OH, NH₂, NHR³, NR³R⁴ y SR⁵, donde R³, R⁴ y R⁵ son cada uno un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;
- B se selecciona entre OH, NH₂, NHR⁶, SH, hidrógeno y halógeno, donde R⁶ es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;
- 10 D se selecciona entre OH, NH₂, NHR⁷, hidrógeno, halógeno y SCH₃, donde R⁷ es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;
- E se selecciona entre N y CH;
- 15 G se selecciona entre CH₂ y NH, o G está ausente, con la condición de que cuando W es NR¹ o NR² y G es NH, entonces V sea CH₂, y con la condición de que cuando V es NR¹ o NR² y G es NH, entonces W sea CH₂;
- o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster del mismo.
- 20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SQ y OQ.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que V es CH₂.
- 25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es CH₂.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que G es CH₂.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es OH.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es SQ.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, en el que Z es Q.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que W es NR¹.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que W es NR².
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que W se selecciona entre NH, NR¹ o NR² y X es CH₂.
- 40 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 9, en el que V, X y G son CH₂, Z es OH y W es NR¹.
- 45 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 7 ó 9, en el que V, X y G son CH₂, Z es SQ y W es NR¹.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Y es hidrógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Y es hidroxilo.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que B es hidroxilo.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que B es NH₂.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que A es CH.
- 10 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que A es N.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que D es H
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que D es NH₂.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que E es N.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 20 (3R,4R)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 25 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina;
 (3S,4R)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3,4-dihidroxi-4-metiltiometilpirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina;
 N-(9-desazahipoxantin-9-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol;
 N-(9-desazahipoxantin-9-il)metil-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol;
 30 (3R,4R)-3-hidroxi-9-hidroximetil-1-(hipoxantin-9-il)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina;
 (3R,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(9-desazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 35 (3R,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(6-cloro-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;
 (3R,4R)-1-[(6-azido-9-desazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-9-(hidroximetil)pirrolidina; o
 (3R,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-acetoxi-9-(acetoximetil)pirrolidina;
- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster del mismo.
24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.
- 45 25. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección en la que se desea inhibir la fosforribosiltransferasa de purina, la nucleósido fosforilasa de purina, la 5'-metiltioadenosín fosforilasa, la 5'-metiltioadenosín nucleosidasa y/o la nucleósido hidrolasa.
- 50 26. El uso de la reivindicación 25, en el que la enfermedad o afección es cáncer, infección bacteriana, infección protozoaria o una enfermedad mediada por células T.
27. El uso de la reivindicación 26, en el que la enfermedad mediada por células T es psoriasis, artritis o rechazo a trasplante.

Fig 1

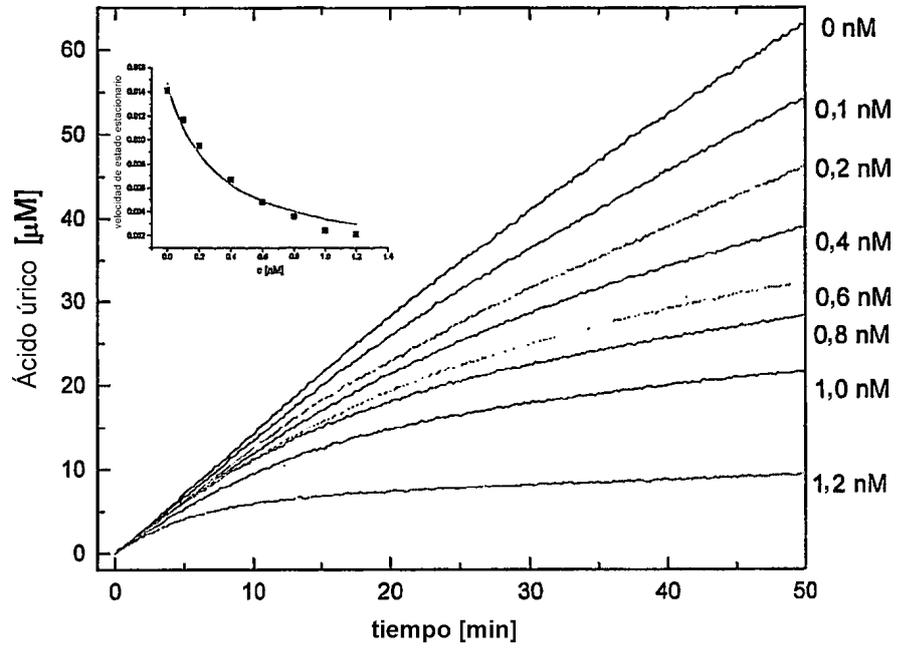
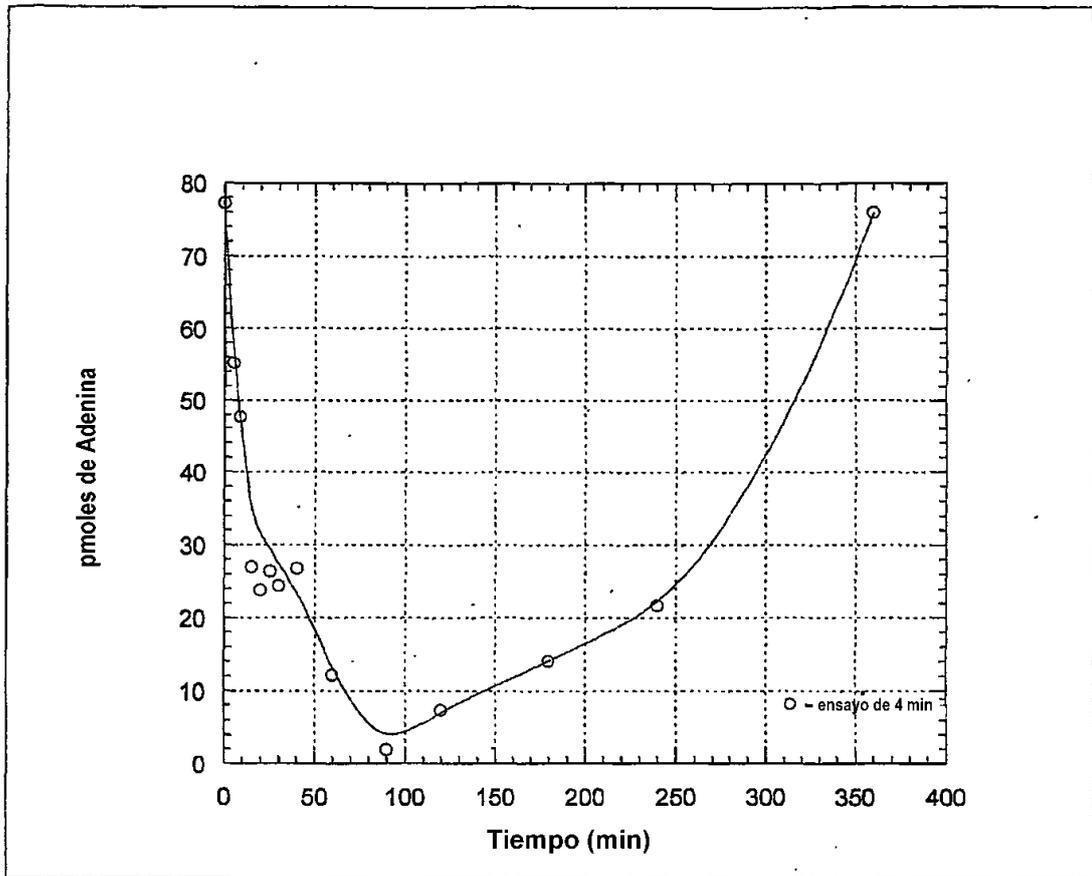


Fig 2



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 ***Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.***

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10
- US 5985848 A [0002]
 - US 6066722 A [0002]
 - US 6228741 B [0002]
 - NZ 0000048 W [0003]
 - NZ 0100174 W [0003]
 - NZ 0300050 W [0004]
 - NZ 523970 [0005]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- 15
- Filichev et al. *Carbohydrate Res.*, 2001, vol. 333, 115-122 [0035]
 - Jaeger et al. *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 30, 740-744 [0035]
 - Lee, Y.H. ; Kim, H.K. ; Youn, I.K. ; Chae, Y.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1991, vol. 1, 287-290 [0035]
 - Sorenson, M.D. ; Khalifa, N.M. ; Pedersen, E.B. *Synthesis*, 1999, 1937-1943 [0035]
 - Bols, M. ; Hansen, S.U. *Acta Chem. Scand.*, 1998, vol. 52, 1214-1222 [0036]
 - Ichikawa, Y. ; Makino, K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, vol. 39, 8245-8248 [0036]
 - Lin, T-S. ; Zhu, J-L. ; Dutschman, G.E. ; Cheng, Y-C. ; Prusoff, W.H. *J. Med. Chem.*, 1993, vol. 36, 353-362 [0043]
 - C. Tyler. Synthesis of Second-Generation Transition State Analogues of Human Purine Nucleoside Phosphorylase. *J. Med. Chem.*, 2003 [0078]
 - Bols, M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, vol. 37, 2097-2100 [0083]
 - Horenstein, B.A. ; Zabinski, R.F. ; Schramm, V.L. *Tetrahedron Lett.*, 1993, vol. 34, 7213-7216 [0088]
 - Evans, G.B ; Furneaux, R.H. ; Gainsford, G.J. ; Schramm, V.L. ; Tyler, P.C. *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, 3053-3062 [0089]
 - G.B. Evans et al. *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, 5723-5730 [0090]
 - Watson, A.A. *J. Org. Chem.*, 1974, vol. 39, 2911-2916 [0092]
 - Evans, G. B. ; Furneaux, R. H. ; Lewandowicz, A. ; Schramm, V. L. ; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* [0108]
 - Evans, G. B. ; Furneaux, R. H. ; Lewandowicz, A. ; Schramm, V. L. ; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* [0109]