

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 759**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 401/02** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07866894 .4**

96 Fecha de presentación: **21.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2114925**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Análogos azetidina de inhibidores de nucleosidasa y fosforilasa**

30 Prioridad:  
**22.12.2006 US 876947 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.07.2012**

73 Titular/es:  
**INDUSTRIAL RESEARCH LIMITED  
GRACEFIELD RESEARCH CENTRE 69  
GRACEFIELD ROAD  
LOWER HUTT, NZ y  
ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDECINE OF  
YESHIVA UNIVERSITY**

72 Inventor/es:  
**EVANS, Gary Brian;  
FURNEAUX, Richard Hubert;  
GREATREX, Ben William;  
SCHRAMM, Vern L. y  
TYLER, Peter Charles**

74 Agente/Representante:  
**Zea Checa, Bernabé**

**ES 2 385 759 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

Análogos azetidina de inhibidores de nucleosidasa y fosforilasa

## 5 Campo de la técnica

[0001] La presente invención se refiere a determinados análogos azetidina de inhibidores de nucleosidasa y nucleósido fosforilasa, al uso de estos compuestos como productos farmacéuticos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, a compuestos para el tratamiento de determinadas enfermedades, a procesos para preparar los compuestos y a productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos

## Antecedentes

[0002] Recientes investigaciones en el área de inhibidores de purina nucleósido fosforilasa (PNP), metiltioadenosin fosforilasa (MTAP), 5'-metiltioadenosin nucleosidasa (MTAN) y nucleósido hidrolasa han dado como resultado el diseño de una clase de compuestos conocidos como Inmucilinas, algunas de las cuales son fuertes inhibidores de una o más de las enzimas anteriores. Las Inmucilinas son análogos de nucleósidos donde la parte "azúcar" de la molécula se ha sustituido con un resto "imino azúcar".

[0003] La PNP cataliza la escisión fosforolítica de los ribo- y desoxirribonucleósidos de guanina e hipoxantina para dar el correspondiente azúcar-1-fosfato y guanina, hipoxantina u otras bases de purina.

[0004] Los seres humanos con déficit de PNP padecen una inmunodeficiencia específica de células T debido a una acumulación de dGTP que impide la estimulación de linfocitos T. Por lo tanto los inhibidores de PNP son inmunosupresores y son activos contra tumores malignos de células T y trastornos proliferativos de células T.

[0005] Los documentos US 5.985.848, US 6.066.722 y US 6.228.741 describen compuestos conocidos como Inmucilinas que son inhibidores de PNP y de purina fosforibosiltransferasas (PPRT). Estas Inmucilinas son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias, tumores malignos de células T, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. También son útiles para inmunosupresión en trasplante de órganos.

[0006] Los documentos US 6.693.193 y US 7.022.852 describen un proceso para preparar determinados compuestos de Inmucilina, proporcionando otra vía útil para la síntesis de esta clase de compuestos. El documento US 7.109.331 describe otras Inmucilinas que son inhibidores de PNP y PPRT.

[0007] La parte imino azúcar de una molécula de Inmucilina tiene el átomo de nitrógeno localizado entre el C-1 y el C-4 para formar un compuesto 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol. La localización del átomo de nitrógeno en el anillo ribitol puede ser importante para la unión a enzimas. Además, la localización de la unión entre el resto imino azúcar y el análogo base nucleósido puede ser crítica para la actividad inhibidora enzimática. Los compuestos descritos anteriormente tienen esta unión en el C-1 del anillo imino azúcar.

[0008] Se ha desarrollado otra clase relacionada de compuestos inhibidores de nucleósido fosforilasa y nucleosidasa, conocidas como DAD-Me-Inmucilinas. La localización del átomo de nitrógeno en el anillo imino azúcar de esta clase de compuestos varía y/o el resto imino azúcar está unido al análogo base nucleósido mediante un puente metileno. En el documento US 10/524.995 se describen DAD-Me-Inmucilinas.

[0009] También se han identificado algunas de las Inmucilinas como fuertes inhibidores de MTAP y MTAN. Estas son el objeto del documento US 10/395.636. La MTAP y la MTAN funcionan en la ruta de biosíntesis de poliaminas, en la recuperación de purina en mamíferos y en las rutas de percepción de quórum en bacterias. La MTAP cataliza la fosforólisis reversible de la MTA a adenina y a 5-metiltio- $\alpha$ -D-ribosa-1-fosfato (MTR-1P). La MTAN cataliza la hidrólisis reversible de la MTA a adenina y 5-metiltio- $\alpha$ -D-ribosa, y la hidrólisis reversible de S-adenosil-L-homocisteína (SAH) a adenina y S-ribosil-homocisteína (SRH). La adenina formada se recicla posteriormente y se convierte en nucleótidos. La única fuente de adenina libre en la célula humana es el resultado de la acción de estas enzimas. La MTR-1P se convierte posteriormente en metionina mediante acciones enzimáticas sucesivas.

[0010] La MTA es un subproducto de la reacción que implica la transferencia de un grupo aminopropilo de la S-adenosilmetionina descarboxilada a putrescina durante la formación de espermidina. La reacción la cataliza la espermidina sintasa. Así mismo, la espermidina sintasa cataliza la conversión de espermidina a espermina, con producción concomitante de MTA como un subproducto. La espermidina sintasa es muy sensible a la inhibición de productos por acumulación de MTA. Por lo tanto, la inhibición de MTAP o MTAN limita gravemente la biosíntesis de poliamina y la ruta de recuperación para adenina en las células.

[0011] La MTA también es el subproducto de la síntesis bacteriana de homoserina lactonas aciladas a partir de S-adenosilmetilitionina (SAM) y proteínas acil-acil transportadoras en la que la lactonización posterior produce la liberación de MTA y la homoserina lactona acilada. La homoserina lactona acilada es una molécula de percepción de

quórum bacteriana en bacterias que está implicada en la virulencia bacteriana contra tejidos humanos. La ruta de homoserina lactona sufrirá inhibición de retroalimentación por la acumulación de MTA.

5 **[0012]** La deficiencia de MTAP, debida a delección genética, se ha descrito con muchos tumores malignos. Se sabe que la pérdida de función enzimática de la MTAP en estas células se debe a delecciones homocigotas en el cromosoma 9 del gen supresor tumoral *p16/MTS1* y MTAP estrechamente unido. Como la ausencia de *p16/MTS1* es probablemente responsable de tumores, la ausencia de actividad de MTAP es una consecuencia de la delección genética y no es causante del cáncer. Sin embargo, la ausencia de MTAP altera el metabolismo de purina en estas células de manera que estas dependen principalmente de la ruta *de novo* para su aporte de purinas.

10 **[0013]** También se espera que los inhibidores de MTAP sean muy eficaces contra infecciones parasitarias, tales como malaria, que infectan glóbulos rojos (RBC, de las siglas Red Blood Cells en inglés), porque dichas infecciones carecen de la ruta *de novo* para la biosíntesis de purina. Los parásitos protozoarios dependen completamente de las purinas producidas por la ruta de recuperación para su crecimiento y propagación. Los inhibidores de MTAP por lo tanto destruirán estos parásitos sin tener ningún efecto negativo sobre los RBC hospedadores, porque los RBC son células terminalmente diferenciadas y no sintetizan purinas, producen poliaminas o se multiplican.

15 **[0014]** Se ha observado que la MTA induce apoptosis en la división de células cancerosas, pero tienen el efecto opuesto, anti-apoptótico, sobre la división de células normales tales como hepatocitos (E. Ansorena et al., *Hepatology*, 2002, 35: 274-280). La administración de MTA en circunstancias donde su degradación por MTAP está inhibida por un inhibidor de MTAP conducirá a mayores niveles de MTA en circulación y tejidos y por consiguiente a un efecto potenciado en el tratamiento del cáncer.

20 **[0015]** Por lo tanto, pueden usarse inhibidores de MTAP y MTAN en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, infecciones bacterianas o infecciones parasitarias protozoarias, donde es deseable inhibir MTAP o MTAN. Tales tratamientos se describen en los documentos US 10/395.636 y US 10/524.995.

25 **[0016]** Las Inmucilinas y las DAD-Me-Inmucilinas también son útiles como inhibidores de nucleósido hidrolasas. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de nucleósidos. No se encuentran en mamíferos, pero se requieren para la recuperación de nucleósidos en algunos parásitos protozoarios. Algunos parásitos protozoarios usan nucleósido fosforilasas en lugar de, o además de, nucleósido hidrolasas para este propósito. Puede esperarse que inhibidores de nucleósido hidrolasas y fosforilasas interfieran con el metabolismo de los parásitos y por lo tanto se empleen útilmente contra parásitos protozoarios.

30 **[0017]** Se ha descrito la estructura cristalina de rayos X de uno de los compuestos inhibidores (DAD-Me-Inmucilina-H) unido a la PNP de *Mycobacterium tuberculosis* (A. Lewandowicz, W. Shi, G.B. Evans, P.C. Tyler, R.H. Furneaux, L.A. Basso, D.S. Santos, S.C. Almo y V.L. Schramm, *Biochemistry*, 42 (2003) 6057-6066.). El complejo de este inhibidor con PNP tiene enlaces de hidrógeno favorables con casi todos los sitios donante-aceptor de enlaces de hidrógeno en el complejo. Incluso un ligero cambio estructural puede interrumpir este patrón de unión de hidrógeno favorable, como se demuestra por cartografía energética de interacciones de análogos en estado de transición con PNP de seres humanos y de *Plasmodium falciparum* (A. Lewandowicz, E.A.T. Ringia, L.-M. Ting, K. Kim, P.C. Tyler, G.B. Evans, O.V. Zubkova, S. Mee, G.F. Painter, D.H. Lenz, R.H. Furneaux y V.L. Schramm, *J. Biol. Chem.*, 280 (2005) 30320-30328).

35 **[0018]** Previamente se consideró que, en vista de la importancia de los enlaces de hidrógeno y la localización de restos químicos en el sitio donante-aceptor, un inhibidor de estas enzimas necesitaría igualmente el resto imino azúcar para tener un anillo de 5 miembros y tener quilaridad en determinadas localizaciones. Sin embargo, en la constante búsqueda de inhibidores de nucleósido fosforilasa y nucleosidasa, nuevos y mejorados, los solicitantes encontraron que análogos azetidina de Inmucilinas y DAD-Me-Inmucilinas, que tienen un anillo de 4 miembros como el análogo imino-azúcar, algunos de los cuales son aquirales, son sorprendentemente fuertes inhibidores de al menos una de PNP, PPRT, MTAP y MTAN. No se esperaba que el anillo de azetidina de 4 miembros orientase sustituyentes funcionales, tales como grupos hidroxilo, en orientaciones lo suficientemente cercanas para participar eficazmente en las interconexiones de enlaces de hidrógeno consideradas responsables de la fuerte inhibición observadas por las Inmucilinas y las DAD-Me-Inmucilinas.

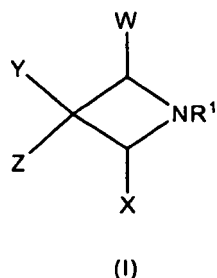
40 **[0019]** Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar nuevos inhibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o nucleósido hidrolasas o al menos proporcionar una elección útil.

45 **[0020]** Kato et al. (Nucleosides and Nucleotides 18(4&5), 1999, 657-658) describen análogos de nucleósidos que incorporan adenina o guanina unidas a un resto de azetidina.

50 **[0021]** Nishiyama et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5(19), 1995, 2273-2276) también describen análogos de nucleósidos que incorporan adenina o guanina unidas a un resto de azetidina.

**Explicación de la invención**

[0022] En un primer aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



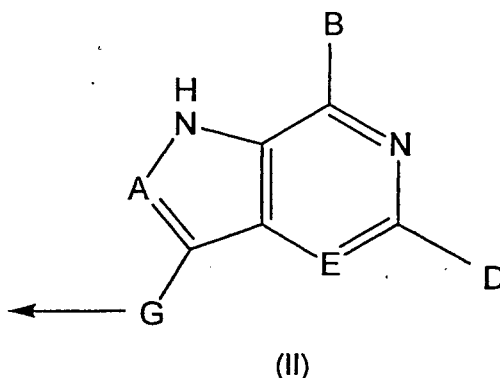
5 donde:

cada uno de W y X se selecciona independientemente entre hidrógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OQ y CH<sub>2</sub>SQ;

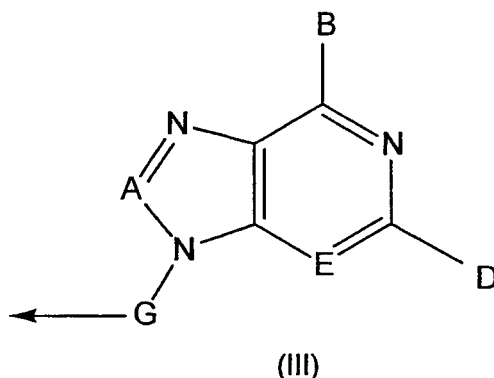
10 cada uno de Y y Z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OQ, CH<sub>2</sub>SQ, SQ, OQ y Q;

Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, pudiendo estar cada uno de los mismos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, metoxi, amino o carboxi;

15 R<sup>1</sup> es un radical de la fórmula (II)



o R<sup>1</sup> es un radical de la fórmula (III)



20 A se selecciona entre N, CH y CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo, aralquilo, arilo, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y SR<sup>5</sup>, donde cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno, y donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno cuando R<sup>2</sup> es alquilo, aralquilo o arilo;

25 B se selecciona entre hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, SH, hidrógeno y halógeno, donde R<sup>6</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o arilo sustituido con hidroxilo o halógeno;

D se selecciona entre hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, hidrógeno, halógeno y SCH<sub>3</sub>, donde R<sup>7</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o

arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;

E se selecciona entre N y CH;

- 5 G es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> saturado o insaturado opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno; o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster del mismo.

10 **[0023]** Preferiblemente Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OQ y CH<sub>2</sub>SQ. Más preferiblemente Z es CH<sub>2</sub>OH. Como alternativa, se prefiere que Z sea CH<sub>2</sub>SQ. En otra realización preferida, Z es Q.

**[0024]** Se prefiere que G sea CH<sub>2</sub>.

15 **[0025]** R<sup>1</sup> puede ser un radical de la fórmula (II) o, como alternativa, puede ser un radical de fórmula (III).

**[0026]** Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos donde uno de Y y Z es CH<sub>2</sub>OQ y el otro es hidrógeno.

20 **[0027]** Otros compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos de la invención incluyen aquellos donde Y y Z es CH<sub>2</sub>SQ y el otro es hidrógeno.

**[0028]** B es preferiblemente hidroxilo o NH<sub>2</sub>. A es preferiblemente CH o N. D es preferiblemente H o NH<sub>2</sub>. También se prefiere que E sea N.

25 **[0029]** Se prefiere que cuando cualquiera de Y, Z, B y D sea halógeno, cada halógeno sea independientemente cloro o flúor.

**[0030]** Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 30 i. *meso*-7-((2,4-*cis*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- ii. (±) 7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 35 iii. (+) 7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- iv. (-) 7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- v. 7-((3,3-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 40 vi. (±) 7-((2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- vii. 7-(((2R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- viii. 7-(((2S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 45 ix. 7-((3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- x. 7-((3-hidroxil-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 50 xi. (±) 7-((2,3-*cis*-3-hidroxil-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xii. (+) 7-((2,3-*cis*-3-hidroxil-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xiii. (-) 7-((2,3-*cis*-3-hidroxil-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 55 xiv. (±) 7-((2,3-*trans*-3-hidroxil-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xv. (+) 7-((2,3-*trans*-3-hidroxil-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 60 xvi. (-) 7-((2,3-*trans*-3-hidroxil-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xvii. *meso*-2-amino-7-((2,4-*cis*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xviii. (±) 2-amino-7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 65

- xix. (+) 2-amino-7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xx. (-) 2-amino-7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 5   xxi. 2-amino-7-((3,3-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxii. (±) 2-amino-7-((2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxiii. 2-amino-7-(((2R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 10   xxiv. 2-amino-7-(((2S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxv. 2-amino-7-((3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 15   xxvi. 2-amino-7-((3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxvii. (±) 2-amino-7-((2,3-*trans*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxviii. (-) 2-amino-7-((2,3-*trans*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 20   xxix. (+) 2-amino-7-((2,3-*trans*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxx. (±) 2-amino-7-((2,3-*cis*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 25   xxxi. (+) 2-amino-7-((2,3-*cis*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- xxxii. (-) 2-amino-7-((2,3-*cis*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 30   xxxiii. (1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-3-(metiltiometil)azetidín-3-il)metanol;
- xxxiv. 1-((4-amino-SH-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-3-(metiltiometil)azetidín-3-ol;
- 35   xxxv. (±)-(2,4-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;
- xxxvi. (+)-(2,4-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;
- xxxvii. (-)-(2,4-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;
- 40   xxxviii. *meso*-(2,4-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;
- xxxix. 7-(((2RS)-2-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina;
- 45   xl. 7-(((2R)-2-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina;
- xli. 7-(((2S)-2-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina;
- xlii. 7-((3-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina; y
- 50   xliii. (±) 2,3-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.
- xliv. (+) 2,3-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.
- 55   xlv. (-) 2,3-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.
- xlvi. (±) 2,3-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.
- xlvii. (+) 2,3-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.
- 60   xlviii. (-) 2,3-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.

**[0031]** De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

**[0032]** Preferiblemente la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos preferidos de la invención mencionados anteriormente.

**[0033]** En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir enfermedades o afecciones en las que es deseable inhibir PNP. Las enfermedades o afecciones incluyen cáncer, infecciones bacterianas y parasitarias y enfermedades mediadas por células T, tales como, psoriasis, lupus, artritis u otras enfermedades autoinmunes. Este aspecto de la invención también incluye el uso de los compuestos para inmunosupresión para trasplante de órganos. Preferiblemente el compuesto es uno de los compuestos preferidos de la invención mencionados anteriormente.

**[0034]** Las infecciones parasitarias incluyen las producidas por parásitos protozoarios tales como los parásitos del género *Giardia*, *Trichomonas*, *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Crithidia*, *Herpetomonas*, *Leptomonas*, *Histomonas*, *Eimeria*, *Isopora* y *Plasmodium*. El compuesto de la invención puede usarse ventajosamente con cualquier parásito que contenga una o más nucleósido hidrolasas inhibidas por una cantidad efectiva de un compuesto de la invención proporcionando una concentración efectiva del compuesto en la localización de la enzima.

**[0035]** En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que es deseable inhibir la MTAP. Las enfermedades incluyen cáncer, por ejemplo tumores de próstata y de cabeza y cuello.

**[0036]** En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que es deseable inhibir la MTAM. Las enfermedades incluyen infecciones bacterianas.

**[0037]** En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de estas enfermedades o afecciones.

**[0038]** En un aspecto adicional de la invención se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I).

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra sitios catalíticos de la PNP humana con Inmucilina-H y DADMe-Inmucilina-H

La Figura 2 muestra sitios catalíticos de la MTAN de *S. pneumoniae* y MTAN de *E. coli* con MT-Inmucilina-A.

#### 35 Descripción detallada

##### Definiciones

**[0040]** El término "alquilo" pretende incluir grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. La misma terminología se aplica al resto no aromático de un radical alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo iso-propilo, un grupo n-butilo, un grupo iso-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-etilpropilo, un grupo n-hexilo y un grupo 1-metil-2-etilpropilo. El término pretende incluir grupos alquilo de cadena lineal o ramificada.

**[0041]** El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 18 átomos de carbono e incluye radicales heteroaromáticos. Los ejemplos incluyen grupos monocíclicos, así como grupos condensados, tales como grupos bicíclicos y grupos tricíclicos. Algunos ejemplos incluyen un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo azuleno, un grupo heptaleno, un grupo bifenilo, un grupo indaceno, un grupo acenaftilo, un grupo fluoreno, un grupo fenaleno, un grupo fenantreno, un grupo antraceno, un grupo ciclopentacicloocteno y un grupo benzocicloocteno, un grupo piridilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indolizino, un grupo purinilo, un grupo indazolilo, un grupo furilo, un grupo piranilo, un grupo benzofurilo, un grupo isobenzofurilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo oxazolilo un grupo isoxazolilo.

**[0042]** El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0043]** Los compuestos son útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos en seres humanos y otros animales. Por lo tanto, el término "paciente" como se usa en el presente documento incluye pacientes humanos y otros animales.

**[0044]** La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende aplicarse a sales no tóxicas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos, incluyendo, por ejemplo, las siguientes sales de ácidos: acetato, adipato, alginato,

aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, 5 palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y undecanoato.

**[0045]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo saliente sulfonato" se refiere a un alquil o aril sulfonato, tales como metanosulfonato o bencenosulfonato, o una forma sustituida de los mismos, tales como 10 bromobencenosulfonato, trifluorometanosulfonato o p-toluenosulfonato.

**[0046]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que protege selectivamente un grupo funcional orgánico, enmascarando temporalmente las reacciones químicas de dicho grupo funcional y permitiendo que se manipulen otros sitios en la molécula sin afectar al grupo funcional. Los grupos 15 protectores adecuados son conocidos para los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Ed.), T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999).

### **Descripción de los compuestos Inhibidores**

20 **[0047]** Se sabe bien que sustratos para enzimas, tales como PNP, MTAP y MTA, son típicamente compuestos quirales y que adicionalmente solo una de las formas enantioméricas interacciona fuertemente con la enzima.

**[0048]** La Figura 1 muestra un mapa de contacto de los sitios catalíticos de la PNP humana y de las MTAN de *S. pneumoniae* y *E. coli*. Basándose en la estructura cristalina de rayos x de la PNP humana, se sabe que la unión de 25 la Inmucilinas a los sitios catalíticos implica enlaces de hidrógeno favorables en ambos hidroxilos 2' y 3' del imino azúcar. En el caso de la MTAN de *E. coli* con enlace MT-Inmucilina en el sitio catalítico, tanto Met173 como Glu174 forman enlaces muy favorables de 2,7 Angstrom en el grupo hidroxilo 2' y Glu174 forma un enlace muy favorable de 2,7 Angstrom en el grupo 3' hidroxilo. En el sitio catalítico de MTAN de *S. pneumoniae*, se forman enlaces de hidrógeno similares entre Glu174 y los grupos 2' y 3' hidroxilo. Así mismo para la PNP humana y complejos con 30 DADMe-Inmucilina-H, se sabe que el contacto con 3'-hidroxilo implica un enlace de 2,9 Angstrom con Tyr88. Se esperaría que la pérdida de estas interacciones en los compuestos de azetidina de fórmula (I) causara la pérdida de unión. Sin embargo, de manera sorprendente los solicitantes han descubierto que algunos de estos compuestos de azetidina, que no tienen grupos hidroxilo correspondientes a los grupos hidroxilo 2' y 3' importantes, aun se unen con afinidad nanomolar a picomolar.

35 **[0049]** También se ha considerado previamente que la estructura tridimensional del anillo imino azúcar de 5 miembros de las Inmucilinas es importante para localizar grupos hidroxilo en el sitio catalítico en suficiente proximidad a otros grupos para permitir la unión mediante interacciones de enlaces de hidrógeno. Previamente se consideró que los análogos del anillo de azetidina de 4 miembros no cumplirían estos requerimientos estéricos 40 necesarios para la actividad inhibidora.

**[0050]** Es por lo tanto sorprendente e inesperado que los compuestos de azetidina de la invención sean inhibidores de PNP, MTAP, MTAN y/o nucleósido hidrolasas. Los compuestos de la invención representan por lo tanto una nueva clase de inhibidores de PNP, MTAP, MTAN y/o nucleósido hidrolasas. Como tales, son útiles en el 45 tratamiento de enfermedades y afecciones tales como cáncer, infecciones bacterianas, infecciones parasitarias, enfermedades mediadas por células T y otras enfermedades autoinmunes y para inmunosupresión para trasplante de órganos. Cáncer significa cualquier tipo de cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cánceres de cabeza, cuello, vejiga, intestino, piel, cerebro, SNC, mama, cuello uterino, riñón, laringe, hígado, esófago, ovarios, páncreas, próstata, pulmón, estómago, testículos, tiroides, útero, así como melanoma, leucemia, linfoma, osteosarcoma, 50 enfermedad de Hodgkin, glioma, sarcoma y cánceres colorrectal, endocrino, gastrointestinal.

### **Aspectos generales**

**[0051]** Los compuestos de la invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sales.

55 **[0052]** 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 esta existirá en gran medida en la forma amida. El uso de la representación tautomérica de tipo enol es simplemente para permitir menos fórmulas estructurales que representen los compuestos de la invención.

60 **[0053]** De manera similar, se apreciará que la representación de un compuesto de fórmula (I), en la que B es un grupo tiol, es de la forma tautomérica de tipo tioenol de una tioamida correspondiente, y existirá en gran medida en la forma tioamida. El uso de la representación tautomérica de tipo tioenol es simplemente para permitir menos fórmulas estructurales que representen los compuestos de la invención.

65



**[0054]** Los compuestos activos pueden administrarse a un paciente mediante una diversidad de vías, incluyendo la vía oral, parenteral, pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal o mediante un depósito implantado. La cantidad de compuesto a administrar variará mucho de acuerdo con la naturaleza del paciente y con la naturaleza y el grado del trastorno que vaya a tratarse. Típicamente la dosificación para un humano adulto estará en el intervalo de menos de 1 a 1000 miligramos, preferiblemente de 0,1 a 100 miligramos. La dosificación específica necesaria para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, etc., del paciente.

**[0055]** Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones y dispersiones. Tales preparaciones son muy conocidas en la técnica al igual que otros regímenes de dosificación oral no indicados en el presente documento. En la forma de comprimidos, los compuestos pueden comprimirse con bases convencionales para comprimidos, 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 almidón de patata o ácido algínico y el lubricante puede ser estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, pueden emplearse diluyentes tales como lactosa y almidón de maíz seco. Pueden añadirse otros compuestos tales como colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

**[0056]** Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo puede combinarse con portadores tales como agua y etanol y pueden usarse agentes emulsionantes, agentes de suspensión y/o tensioactivos. También pueden añadirse colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

**[0057]** 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.

**[0058]** Los compuestos también pueden administrarse por vía tópica. Para la administración tópica de los compuestos los portadores incluyen compuestos de aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Para la administración tópica en la piel o en las membranas mucosas, los compuestos pueden presentarse como ingredientes en lociones o cremas. Tales cremas pueden contener los compuestos activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

**[0059]** Adicionalmente los compuestos pueden administrarse mediante sistemas de liberación sostenida. Por ejemplo, pueden incorporarse en una cápsula o comprimido de disolución lenta.

#### **Síntesis de los compuestos inhibidores**

**[0060]** Estos compuestos pueden prepararse usando procedimientos convencionales para sintetizar las azetidinas adecuadas seguido de acoplamiento mediante enlazadores para dar la purina o 9-desazapurina deseada. Los Esquemas 1-5 en los Ejemplos muestran métodos indicativos para la preparación.

#### **Ejemplos**

**[0061]** Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

#### **General**

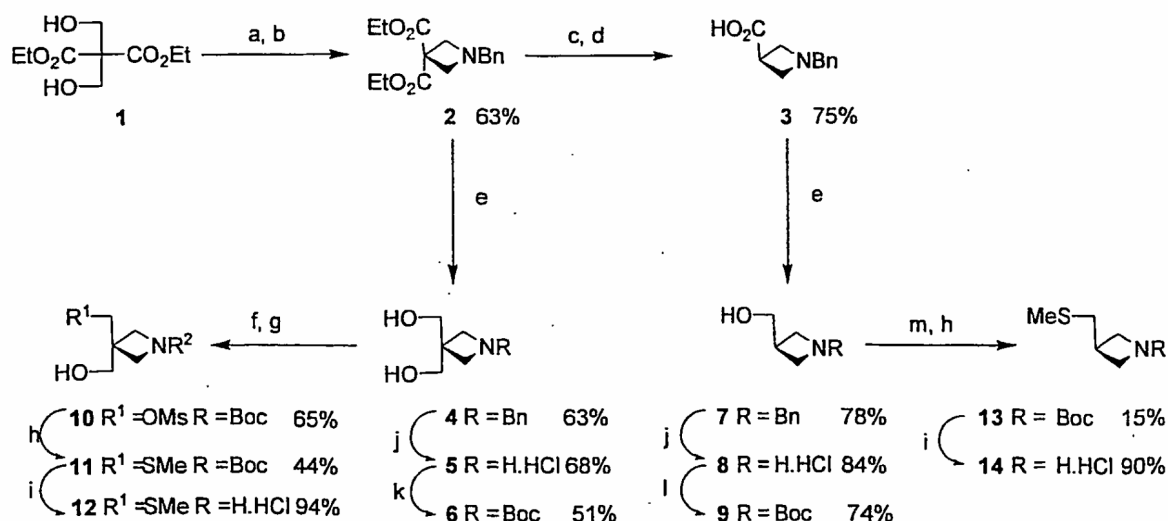
**[0062]** Todos los reactivos se usaron según se suministran; se obtuvieron disolventes anhidridos de fuentes comerciales. Las reacciones sensibles al aire se realizaron en una atmósfera de argón, a menos que se indique otra cosa. Las soluciones orgánicas se secaron sobre  $MgSO_4$  y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Los disolventes para cromatografía se destilaron antes de su uso. Se realizó cromatografía de capa fina (t.l.c.) sobre láminas de vidrio o aluminio recubiertas con sílice 60 F<sub>254</sub>. Se visualizaron compuestos orgánicos bajo luz UV o mediante el uso de un rociado o un baño de sulfato de cerio (IV) (0,2%, p/v) y molibdato de amonio (5%) en ácido sulfúrico (2 M), uno de  $I_2$  (0,2%) y KI (7%) en  $H_2SO_4$  (M) o, para compuestos que contienen nitrógeno, p-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1%) en HCl (37%)-MeOH, 1:3 (100 ml) (reactivo de Erlich). Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre sílice 40/60 de Sorbsil C60, Scharlau o gel de sílice Merck 60 (40-60  $\mu m$ ). Se registraron puntos de fusión en un microscopio de etapa caliente Reichert y están sin corregir. Se registraron rotaciones ópticas en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una longitud de lecho de 1 dm y están en unidades de  $10^{-1} \text{deg cm}^2 \text{g}^{-1}$ ; concentraciones are en g/100 ml.

**[0063]** Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro Bruker AC300E. Se midieron espectros de  $^1H$  a 300 MHz en  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$  o  $CD_3CN$  (referencia interna  $Me_4Si$ ,  $\delta$  0), y espectros de  $^{13}C$  a 75,5 ó 100,6 MHz en  $CDCl_3$  (referencia, línea central del disolvente,  $\delta$  77,0),  $CD_3OD$  (referencia, línea central del disolvente  $\delta$  49,0) o  $CD_3CN$

(referencia, línea central del disolvente  $\delta$  118,7, CN). Se basaron las asignaciones de resonancias de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en espectros 2D ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  DQF-COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC), y los experimentos DEPT dieron datos sin ambigüedad en el número de protones enlazados a cada átomo de carbono. Las asignaciones de las resonancias de  $^{13}\text{C}$  fueron coherentes con las multiplicidades observadas. Las constantes de acoplamiento (J) se indican en Hz. Se registraron espectros de infrarrojos en un Perkin-Elmer 1750 con Transformada de Fourier de IR usando películas finas sobre placas de NaCl (película fina). Únicamente se indican absorciones características. Se recogieron espectros de masas de alta resolución (HRMS), ES en un espectrómetro de masas Waters 2790-Micromass LCT que funcionaba a una resolución de 5000 ancho total media altura. Se calibraron espectros de ionización por electronebulización de ión positivo (ES+) en relación a PEG con bromuro de tetraoctilamonio como masa de estabilización interna. Se calibraron espectros de en modo de ion negativo en relación a poli-DL-alanina con Leu-encefalina como masa de estabilización interna. Se midieron datos de HRMS con bombardeo de átomos rápidos en modo ion positivo (FAB+) en un instrumento VG 7070 en una matriz de glicerol, y se midieron datos de HRMS de impactos de electrones en modo positivo (EI+) en un instrumento VG 70SE. Los microanálisis se realizaron por el Laboratorio de Campbell Microanalytical, Universidad de Otago.

15

## Esquema 1



**[0064]** Reactivos: (a)  $\text{TiF}_2\text{O}$ , base de Hunig, acetonitrilo  $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ . (b) Benzilamina, base de Hunig, acetonitrilo,  $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 70\text{ }^\circ\text{C}$ . (c)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . (d) Agua, reflujo. (e) LAH, THF, temp. ambiente (f) Óxido de dibutilestaño, tolueno, reflujo. (g)  $\text{MsCl}$ , tolueno, temp. ambiente (h)  $\text{NaSMe}$ , DMF, temp. ambiente (i)  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ , temp. ambiente (j)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$  (g),  $\text{MeOH}$ , temp. ambiente (k)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ , temp. ambiente (l)  $\text{BoC}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ , temp. ambiente (m)  $\text{MsCl}$ , base de Hunig,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

**[0065]** **1-Bencilazetid-3,3-dimetanol (4)**. Se añadió gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  (1,0 M en THF, 65 ml, 65 mmol) a una solución de 1-bencilazetid-3,3-dicarboxilato de dietilo (1,0 g, 3,43 mmol) en THF (20 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó con agua (0,25 ml),  $\text{NaOH}$  ac. al 15% (0,25 ml) y agua (0,75 ml), se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La cromatografía ( $\text{NH}_3$  7 N en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95 \rightarrow 10:90$ ) del residuo resultante proporcionó **4** (450 mg, 63%) en forma de un aceite.  $\text{RMN } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 - 7,20 (m, 5H), 3,74 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 4H).  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137,4, 129,02, 128,8, 127,7, 66,8, 63,3, 58,7, 41,0. HRMS para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  [ $\text{M}^+$ ] calc. 207,1259; encontrado, 207,1259.

**[0066]** **Clorhidrato de azetid-3,3-dimetanol (5)**. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20% sobre C, 150 mg, 1,9 mmol) a una solución de **4** (400 mg, 1,9 mmol) en  $\text{MeOH}$  (4 ml) y se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. La cromatografía (1,4-dioxano/ $\text{NH}_4\text{OH} = 50:50$ ) del residuo resultante proporcionó **5** en forma de un aceite incoloro que se convirtió en su sal de  $\text{HCl}$  (200 mg, 68%) para caracterización.  $\text{RMN } ^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,97 (s, 4H), 3,69 (s, 4H).  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  62,4, 49,8.

**[0067]** **3,3-bis(Hidroxitometil)azetid-1-carboxilato de *tert*-butilo (6)**. Se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,9 g, 16,40 mmol) a una solución de **5** (961 mg, 8,2 mmol) en  $\text{MeOH}$  (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95 \rightarrow 10:90$ ) del residuo resultante proporcionó **6** (900 mg, 51%) en forma de un sirope.  $\text{RMN } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,81 (s, 4H), 3,67 (s, 4H), 1,43 (s, 9H).  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157,2, 80,3, 66,2, 54,1, 39,8, 28,8. HRMS para  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] calc. 218,1392;

encontrado, 218,1391.

**[0068] 1-Bencilazetidín-3-metanol (7).** Se añadió gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  (2,3 M en THF, 10 ml, 23 mmol) a una suspensión de **3** (obtenida por saponificación y descarboxilación de **2**) (2,2 g, 11,50 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente y la reacción resultante se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (0,7 ml), NaOH ac. al 15% (0,7 ml) y agua (2,1 ml), se agitó durante 30 min, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. La cromatografía ( $\text{NH}_3$  7 N en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95 \rightarrow 10:90$ ) del residuo resultante proporcionó **7** (1,6 g, 78%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30-7,17 (m, 5H), 3,63 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 3,00 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 2,56 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138,2, 128,9, 128,7, 127,5, 64,6, 63,9, 57,3, 33,1. HRMS para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$  [ $\text{M}^+$ ] calc. 177,1154; encontrado, 177,1150.

**[0069] Clorhidrato de azetidín-3-metanol (8).** Se añadió en porciones  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20% sobre C, 600 mg, 7,90 mmol) a una suspensión agitada de **7** (1,4 g, 7,90 mmol) en MeOH (20 ml, 494 mmol) en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo resultante se convirtió en la sal de HCl para proporcionar **8** (820 mg, 84%) en forma de un sirope, que se caracterizó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  4,20 (t,  $J = 9,8$  Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (d,  $J = 5,4$ , 2H), 3,11 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  61,7, 48,8, 48,8, 33,6. HRMS para  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$  [ $\text{M}^+$ ] calc. 87,0684; encontrado, 87,0683.

**[0070] 3-(Hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (9).** Se añadió gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 ml, 7,1 mmol) a una solución agitada de **8** (500 mg, 4,0 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 5 min, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (846 mg, 5,0 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h y después se concentró al vacío. La cromatografía ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95 \rightarrow 10:80$ ) del residuo resultante proporcionó **9** en forma de un aceite incoloro (560 mg, 74%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,97 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,9, 79,8, 64,5, 51,7, 30,9, 28,7. HRMS para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  [ $\text{M}^+$ ] calc. 187,1208; encontrado, 187,1207.

**[0071] 3-(Hidroximetil)-3-[(metanosulfoniloxi)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (10).** Se añadió óxido de dibutylestaño (1,24 g, 5,0 mmol) a una suspensión agitada de **6** (900 mg, 4,1 mmol) en tolueno (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,39 ml, 5,0 mmol) a la solución transparente y la reacción resultante se dejó reposar durante 16 h. La cromatografía ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$ ) de la solución en crudo proporcionó **10** en forma de un aceite (800 mg, 2709  $\mu\text{mol}$ , 65%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,40 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,07 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,8, 80,4, 70,5, 63,6, 53,6, 38,9, 37,6, 28,7. HRMS para  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$  [ $\text{MH}^+$ ] calc. 207,1259; encontrado, 207,1259.

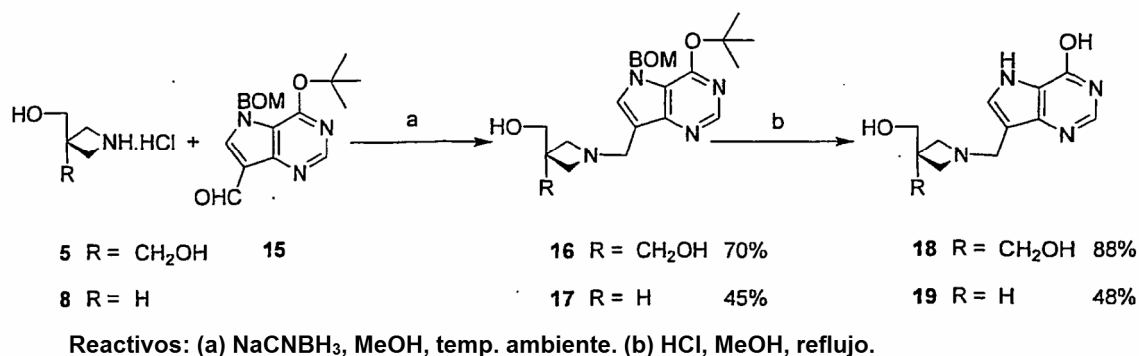
**[0072] 3-(Hidroximetil)-3-[(metanosulfoniloxi)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (11).** Se añadió en porciones tiometóxido sódico (285 mg, 4,1 mmol) a una solución agitada de **10** (800 mg, 2,7 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se diluyó con tolueno (100 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. La cromatografía ( $\text{MeOH}/\text{C}_2\text{Cl}_2 = 5:95$ ) del residuo en crudo proporcionó **11** en forma de un aceite (450 mg, 67%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,75 (s, 2H), 3,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,66 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,9, 80,0, 65,8, 56,1, 40,1, 39,9, 28,7, 17,5. HRMS para  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{MH}^+$ ] calc. 247,1242; encontrado, 247,1246.

**[0073] Clorhidrato de 3-(metiltiometil)azetidín-3-metanol (12).** Se añadió gota a gota HCl (30% ac., 1,5 ml, 49 mmol) a una solución de **11** (430 mg, 17 mmol) en MeOH (4,5 ml). La solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar **12** en forma de un sirope (300 mg, 94%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización.

**[0074] 3-(Metiltiometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (13).** Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,53 ml, 6,8 mmol) a una solución agitada de **9** (530 mg, 2,8 mmol) y base de Hunig (0,986 ml, 5,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y se dejó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. Se añadió en porciones tiometóxido sódico (218 mg, 3109  $\mu\text{mol}$ ) a una solución del residuo, supuestamente 3-(metanosulfoniloximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 73%), en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con tolueno (100 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. La cromatografía ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$ ) del residuo resultante proporcionó **13** en forma de un aceite (120 mg, 27%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,98 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,3, 78,3, 53,1, 37,4, 27,4, 14,5.

**[0075] Clorhidrato de 3-(metiltiometil)azetidina (14).** Se añadió gota a gota HCl (ac. al 30%, 1,5 ml, 49 mmol) a una solución de **13** (120 mg, 0,55 mmol) en MeOH (4,5 ml). La solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar **14** (76 mg, 90%) en forma de un sirope que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización.

## Esquema 2



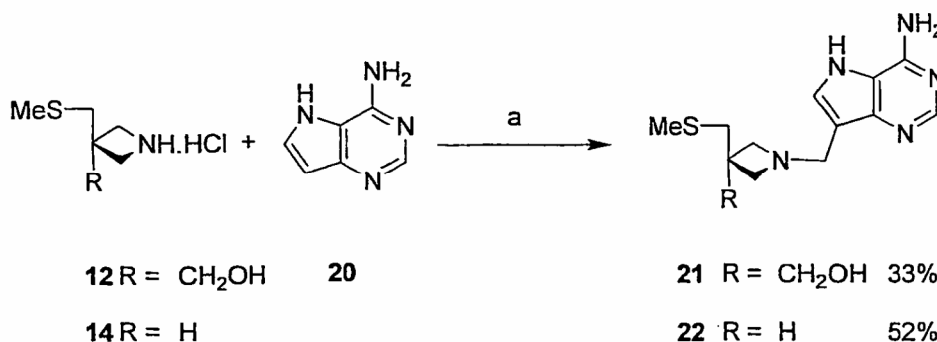
**[0076] 1-[(7-Benciloximetil-4-terc-butoxi-9-desazapurin-9-il)metil]azetidina-3,3-dimetanol (16).** Se añadió 7-benciloximetil-6-terc-butoxi-9-desazapurin-9-carbaldehído (**15**) (219 mg, 645  $\mu$ mol) a una suspensión de **5**, HCl (90 mg, 586  $\mu$ mol) en metanol (5 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 5 min. Después, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (55,2 mg, 879  $\mu$ mol) y la reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción cruda se absorbió sobre sílice y se concentró al vacío. La cromatografía (MeOH/C<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90  $\rightarrow$  20:80) del residuo resultante proporcionó **16** en forma de un sirope (180 mg, 70%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 5H), 5,74 (s, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,16 (s a, 4H), 3,67 (s a, 4H), 1,66 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 156,8, 150,8, 149,4, 137,5, 135,8, 128,7, 128,1, 127,8, 117,2, 104,6, 84,3, 78,1, 70,0, 62,4, 57,2, 48,5, 42,5, 28,9. HRMS para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>] calc. 441,2502; encontrado, 441,2509.

**[0077] 1-[(9-Desazahipoxantin-9-il)metil]azetidina-3,3-dimetanol (18).** Se añadió HCl conc. (1,5 ml, 49 mmol) a una solución de **16** (98 mg, 222  $\mu$ mol) en MeOH (1,5 ml) y la solución resultante calentó a reflujo durante 2,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 50:40:10) proporcionó **18** en forma de un sirope (52 mg, rendimiento del 88%) que se convirtió en la sal de HCl para caracterización. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,04 (c, J = 10,9 Hz, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,50 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  155,3, 114,3, 143,4, 131,7, 118,1, 105,02, 62,3, 61,6, 55,8, 47,4, 41,3. HRMS para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>] calc. 265,1301; encontrado, 265,1308. Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·3HCl) C, H, N.

**[0078] 1-[(7-Benciloximetil-6-terc-butoxi-9-desazapurin-9-il)metil]azetidina-3,3-dimetanol (17).** Se añadió 7-benciloximetil-6-terc-butoxi-9-desazapurin-9-carbaldehído (**15**) (272 mg, 0,80 mmol) a una suspensión agitada de **8** (90 mg, 0,73 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó durante 5 min. Después, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (68,6 mg, 1,1 mmol) y la reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción cruda se absorbió sobre sílice y se concentró al vacío. La cromatografía (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95  $\rightarrow$  20:80) del residuo resultante proporcionó **17** en forma de un sirope (135 mg, 45%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20-7,08 (m, 5H), 5,68 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,17 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,60 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,7, 150,9, 149,7, 137,4, 135,5, 128,8, 128,1, 127,8, 117,2, 104,8, 84,2, 78,1, 70,8, 60,4, 55,4, 48,2, 31,4, 28,9. HRMS para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>] calc. 411,2396; encontrado, 411,2409.

**[0079] 1-[(9-Desazahipoxantin-9-il)metil]azetidina-3,3-dimetanol (19).** El compuesto **17** (95 mg, 231  $\mu$ mol) se disolvió en HCl conc. (5 ml, 1,63 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h y después la reacción se concentró al vacío. La cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 5:4:1) del residuo resultante proporcionó **19** en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 48%). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7,82 (1H, s), 7,28 (2H, s), 4,70 (1H, s), 3,71 (2H, s), 3,54 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,61 (septuplete, J = 7,1 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  157,4, 144,7, 144,06, 129,1, 117,8, 109,52, 63,2, 55,3, 55,3, 49,6, 31,3. HRMS para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>] calc. 235,1196; encontrado, 235,1194. Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) C, H, N.

## Esquema 3

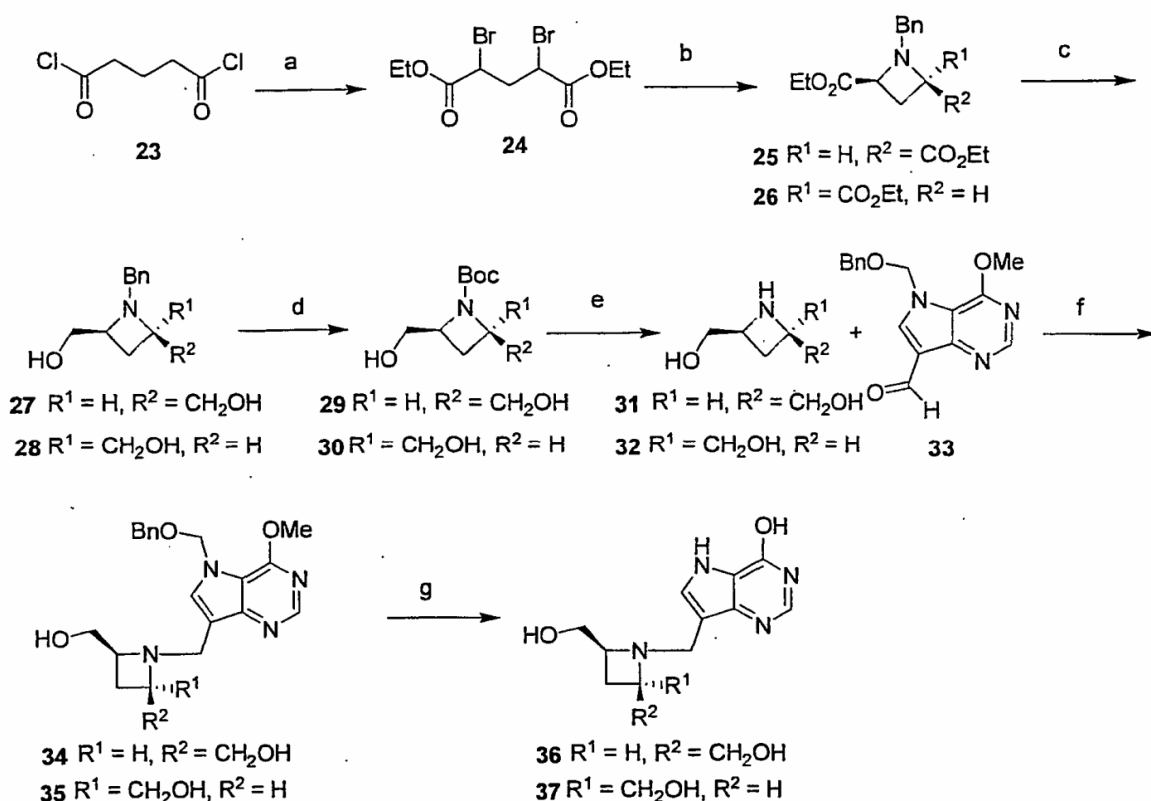


Reactivos: (a) HCO, NaOAc, 1,4-dioxano, H<sub>2</sub>O, 95 °C.

**[0080] Clorhidrato de 1-[(9-desazaadenin-9-il)metil]-3-metiltiometilazetidina-3-metanol (21).** Se añadió NaOAc (134 mg, 1633 μmol) a una solución de **12**.HCl (300 mg, 1,6 mmol) en agua (4 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió gota a gota una solución de formaldehído (0,131 ml, 1,6 mmol) seguido de 9-desazaadenina (**20**) (241 mg, 1,8 mmol) y la suspensión resultante calentó a 95 °C (temp. del baño). Después de 2 h, la reacción cruda se absorbió sobre sílice y se concentró al vacío. La cromatografía (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:48:50) del residuo resultante proporcionó **21** en forma de un sirope (180 mg, 33,4%). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 7,88 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,37 (dd, J = 17,5, 9,8 Hz, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,83 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) δ 150,5, 150,2, 145,2, 130,5, 113,8, 106,2, 64,2, 57,8, 48,3, 39,8, 38,6, 16,5. HRMS para G<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS [MH<sup>+</sup>] calc. 294,1388; encontrado, 294,1388, Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS) C, H, N.

**[0081] 1-[(9-Desazaadenin-9-il)metil]-3-metiltiometilazetidina (22).** Se añadió NaOAc (0,048 g, 0,586 mmol) a una solución de **14**.HCl (0,09 g, 0,586 mmol) en agua (2 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadieron consecutivamente una solución de formaldehído (0,047 ml, 0,586 mmol), 9-desazaadenina (**20**) (86 mg, 0,644 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) y la suspensión resultante se agitó a 95 °C durante 3 h. La reacción cruda se absorbió sobre sílice y se concentró al vacío. La cromatografía (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:48:50) del residuo resultante proporcionó un producto contaminado con acetato amónico. La cromatografía adicional usando Amberlyst 15 (H<sub>2</sub>O → NH<sub>4</sub>OH ac. al 2%) proporcionó **22** en forma de un sirope (80 mg, 52%). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 8,06 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 1,93 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O): δ 152,5, 151,4, 147,2, 129,8, 115,6, 112,4, 60,2, 60,2, 52,4, 39,1, 31,7, 15,7. HRMS para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S [MH<sup>+</sup>] calc. 264,1283; encontrado, 264,1288, Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S.2/3H<sub>2</sub>O) C, H, N.

## Esquema 4



Reactivos: (a) Br<sub>2</sub>, *hν*, ii) EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; b) BnNH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; c) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O; d) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Boc<sub>2</sub>O; e) i) HCl MeOH/H<sub>2</sub>O; f) NaBH<sub>3</sub>CN, EtOH; g) HCl conc., reflujo

- [0082] meso-2,4-cis-2,4-bis(Hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (29).** Se disolvió 2,4-*cis*-1-bencil-2,4-bis(hidroximetil)azetidina (27) (Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron-Asymmetry* 2001, 12(4), 605-618) (1,16 g, 5,60 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,44 g, 11,2 mmol), seguido de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (200 mg). La atmósfera se reemplazó por hidrógeno mediante aplicación sucesiva de vacío, y después se adaptó un globo de hidrógeno al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche, después la suspensión se filtró a través de Celite®, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (60:40 a 100:0 de EtOAc/hexano) para dar **29** en forma de un aceite incoloro (915 mg, 75%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,27-4,16 (m, 2H), 4,20-3,05 (s a, 2H), 3,77 (d a, J = 11,4 Hz, 2H), 3,61 (dd a, J = 11,4, 5,4 Hz, 2H), 2,18 (ddd, J = 11,4, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J = 11,4 6,7, 6,7 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,4, 80,8, 64,5, 60,3, 28,2, 19,7; IEN-HRMS para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na<sub>1</sub> [M+Na<sup>+</sup>] calc. 240,1212; encontrado, 240,1218; Anal. C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>·(0,2 H<sub>2</sub>O) C, H, N.
- 15 [0083] Clorhidrato de meso-2,4-cis-2,4-bis(hidroximetil)azetidina (31).** Una solución de **29** (480 mg, 2,20 mmol) en 2:1 de MeOH/HCl conc. (10 ml) se agitó durante 20 min y después se concentró a presión reducida. El producto se secó azeotrópicamente mediante la adición y evaporación de acetonitrilo varias veces, dando **31** en forma de un sólido higroscópico incoloro después de secar a alto vacío (344 mg, 100%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,62-4,50 (m, 2H), 3,83 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 2,50 (dt, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 2,37 (dt, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 60,9, 58,2, 22,5.

- [0084] (±) 2,4-trans-2,4-bis(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30).** A una solución agitada de (±) *N*-bencil-2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidina (**28**) (Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron-Asymmetry* 2001, 12(4), 605-618) (570 mg, 2,75 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 5,5 mmol) y después Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (400 mg). La atmósfera se reemplazó por hidrógeno mediante aplicaciones sucesivas de vacío y se adaptó un globo de hidrógeno al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se filtró a través de Celite®. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc) para dar **30** en forma de un aceite incoloro (490 mg, 82%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,58-4,23 (m, 3H), 3,93-3,62 (m, 4H), 2,32 (s a, 1H), 2,15-1,85 (m a, 2H), 1,47 (s, 9H); RMN

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,5, 81,4, 67,0, 64,8, 61,7, 61,5, 28,3, 20,8; IEN-HRMS para  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_4\text{Na}_1$  [M+Na] calc. 240,1212; encontrado, 240,1213.

5 **[0085] ( $\pm$ ) Clorhidrato de 2,4-trans-2,4-bis(hidroximetil)azetidina (32)**. Una solución de **30** (480 mg, 2,20 mmol) en 2:1 de MeOH/HCl conc. (10 ml) se agitó durante 20 min y después se concentró a presión reducida. El producto se secó azeotrópicamente mediante la adición y evaporación de acetonitrilo varias veces, dando **32** en forma de un sólido higroscópico incoloro (339 mg, 99%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4,50-4,39 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 4H), 2,44 (t, J = 8,1 Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  61,0, 59,0, 22,3.

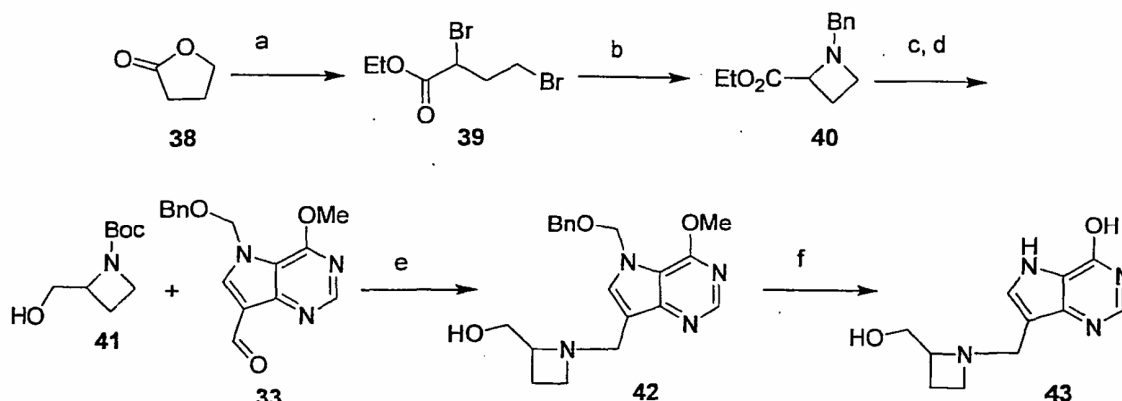
10 **[0086] Clorhidrato de meso-2,4-cis-1-[(7-benciloximetil-9-desaza-6-metoxi-purin-9-il)metil]azetidina-2,4-dimetanol (34)**. A una solución agitada del aldehído **33** (277 mg, 0,93 mmol) en EtOH (3 ml), a temperatura ambiente, se le añadió HCl (143 mg, 0,93 mmol) seguido después de 5 min de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (88 mg, 0,48 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche, tiempo después del cual todo el aldehído de partida se hubo disuelto. La mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice, los volátiles se retiraron a presión reducida y el  
15 producto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$  a  $80:20$ ) para dar cristales incoloros que se recogieron en agua, se les añadió HCl conc. y después se concentraron a sequedad, a presión reducida para proporcionar **34** (70 mg, 54%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25-7,07 (m, 5H), 5,90 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 13,2, 5,7 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 13,2, 3,2 Hz, 2H), 2,47 (dt, J = 12,1, 9,0 Hz, 1H), 2,28 (dt, J = 9,6, 9,0 Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  159,4, 148,4, 142,5,  
20 139,9, 137,0, 128,8, 128,6, 128,2, 116,7, 102,6, 78,7, 72,0, 66,6, 60,2, 56,5, 47,3, 20,4; IEN-HRMS para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H $^+$ ] calc. 399,2032; encontrado, 399,2046.

**[0087] Clorhidrato de meso-[(9-desazahipoxatin-9-il)metil]azetidina-2,4-dimetanol (36)**. Una solución de **34** (114 mg, 0,26 mmol) en HCl conc. (3 ml) se calentó a reflujo durante 3 h y después se enfrió a temperatura  
25 ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el HCl residual se retiró mediante la adición y evaporación de acetonitrilo varias veces. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (2-propanol/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH} = 9:1:1$ ) para dar una goma incolora. Éste se convirtió en su sal clorhidrato para caracterización mediante la adición y evaporación de HCl conc., produciendo **36** en forma de un sólido incoloro (53 mg, 67%) después de trituración con 2-propanol; pureza de HPLC 99,5% (220 nm); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,21-  
30 8,15 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (dddd, J = 9,0, 9,0, 5,5, 3,6 Hz, 2H), 3,69 (13,3, 5,5 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 13,3, 3,6 Hz, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,28 (dt, J = 12,1, 9,0 Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , base libre)  $\delta$  155,9, 144,2, 142,9, 130,2, 117,5, 111,5, 64,5, 62,7, 49,1, 24,0; IEN-HRMS para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$  [M+H $^+$ ] calc. 265,1301; encontrado, 265,1316; Anal.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot (2,6 \text{ H}_2\text{O})$  C, H, N.

35 **[0088] ( $\pm$ ) Clorhidrato de 2,4-trans-1-[(7-benciloximetil-9-desaza-6-metoxi-purin-9-il)metil]azetidina-2,4-dimetanol (35)**. A una solución agitada de aldehído **33** (210 mg, 0,70 mmol) en EtOH (7 ml) a temperatura ambiente, se le añadió **32.HCl** (100 mg, 0,65 mmol) seguido después de 5 min por  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (67 mg, 1,0 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche, tiempo después del cual la mayoría del aldehído de partida se hubo disuelto. La mezcla de reacción se absorbió a presión reducida sobre gel de sílice y el producto se purificó por  
40 cromatografía ultrarrápida ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$  a  $80:20$ ) para dar cristales incoloros que se recogieron en agua, se les añadió HCl conc. y después la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar **35** en forma de un sólido higroscópico incoloro (235 mg, 83%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,20-7,04 (m, 5H), 5,86 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,62-4,47 (m, 3H), 4,27 (s, 3H), 4,26-4,04 (m, 2H), 3,57 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 3,30 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 8,1 Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  160,0, 147,4, 140,2, 140,1, 136,9, 128,9,  
45 128,7, 128,3, 116,8, 102,3, 78,8, 72,1, 68,4, 65,0, 60,2, 58,8, 57,0, 42,2, 20,8; IEN-HRMS para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H $^+$ ] calc. 399,2032; encontrado, 399,2014.

**[0089] ( $\pm$ ) Clorhidrato de 2,4-trans-[(9-desazahipoxatin-9-il)metil]azetidina-2,4-dimetanol (37)**. Una solución de la azetidina **35** (60 mg, 0,13 mmol) se calentó a reflujo en HCl conc. (5 ml). Después de 3 h, la mezcla se concentró  
50 a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sucesiva sobre sílice (9:1:1 de 2-propanol/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$  después 65:35:7:1 de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). El producto aislado se disolvió en HCl 1 M (2 ml) y se concentró de nuevo al vacío para dar **37** en forma de una goma higroscópica incolora (35 mg, 84%); Pureza de HPLC 96% (290 nm); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,57 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60-4,48 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 14,2, 6,4 Hz, 1H), 14,2, 3,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 2,54-2,37 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  154,2, 144,7, 137,7, 132,4, 118,6, 104,1, 67,8, 64,7, 60,0, 58,8, 42,5, 20,6; IEN-HRMS para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$  [M+H $^+$ ] calc. 265,1301; encontrado, 265,1316.

## Esquema 5



Reactivos: a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{PBr}_3$ ; b)  $\text{BnNH}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; e) i)  $\text{HCl}$   $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; ii)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{EtOH}$ ; f)  $\text{HCl}$  conc., reflujo.

**[0090] 2,4-Dibromobutanoato de etilo (39).** (Wasserman, H. H. y col. J Org Chem. 1981,46(15), 2991-2999). A una mezcla de  $\gamma$ -butirolactona (**38**) (22,4 g, 0,26 mol) y tribromuro de fósforo (0,5 g, 1,8 mmol) calentada a 110 °C se le añadió lentamente bromo (41,6 g, 0,26 mol) durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló por la desaparición del color del bromo de la mezcla de reacción. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos más, después se enfrió en hielo y se añadió cuidadosamente etanol (100 ml). Después, la mezcla de reacción se acidificó con ácido sulfúrico (1 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  sólido hasta que no se desprendió más  $\text{CO}_2$ . La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas se separaron y después la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron y después se concentraron a presión reducida, dando un aceite de color pardo pálido que se destiló para dar **39** en forma de un aceite incoloro (40,9 g, 57%); p.e. 62 °C, 0,3 mmHg;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,49 (dd,  $J = 7,9, 6,2$  Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,54 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 2,56-2,46 (m, 2H), 1,31 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

**[0091] ( $\pm$ )-1-bencilazetidín-2-carboxilato de etilo (40).** (Wasserman, H.H. et al. J Org Chem. 1981, 46(15), 2991-2999). Una mezcla de ( $\pm$ )-2,4-dibromobutanoato de etilo (**39**) (15 g, 54,8 mmol), trietilamina (16,6 g, 164 mmol) y bencilamina (5,87 g, 54,8 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas y después se concentró a presión reducida para dar una suspensión sólida. Después, se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó y después se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía seca ultrarrápida sobre sílice (hexanos, después 1:3 de acetato de etilo/hexanos) para dar **40** en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,3 g, 53%);  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,27 (m, 5H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,82 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 3,73 (dd,  $J = 8,4, 8,4$  Hz, 1H), 3,61 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,34 (ddd,  $J = 7,4, 7,4, 2,0$  Hz, 1H), 2,95 (ddd,  $J = 7,4, 7,4, 7,4$  Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,20 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,5, 137,1, 129,0, 128,7, 128,2, 127,1, 64,5, 62,4, 60,5, 50,8, 21,5, 14,0.

**[0092] ( $\pm$ )-2-hidroximetilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (41).** (Abreo, M. A. y col. J Med Chem. 1996, 39(4), 817-825). A una solución agitada de ( $\pm$ )-1-bencilazetidín-2-carboxilato de etilo (**40**) (3,67 g, 16,7 mmol) en éter dietílico seco (50 ml) enfriada a 4 °C se le añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (1,0 M, 16 ml, 16,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se detuvo cuidadosamente con acetato de etilo, seguido de  $\text{NaOH}$  2 M (4 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora y después los aluminatos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en etanol (20 ml) y después se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,24 g, 24 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%/C (500 mg). La atmósfera se reemplazó por hidrógeno mediante la aplicación sucesiva de vacío y después se adaptó un globo de hidrógeno a la reacción, que se dejó en agitación durante una noche. La atmósfera de hidrógeno se reemplazó por Ar y después la suspensión se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **41** en forma de un aceite incoloro (850 mg, 28%);  $F_r$  0,50 (2:1 de  $\text{EtOAc}/\text{hexano}$ );  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,52-4,38 (m, 1H), 3,94-3,63 (m, 4H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

**[0093] ( $\pm$ )-1-((5-(Benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)metil)azetidín-2-il)metanol (42).** A una solución agitada de la azetidina **41** (162 mg, 0,86 mmol) disuelta en metanol (2 ml) se le añadió  $\text{HCl}$  conc. (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se concentró a presión reducida. El  $\text{HCl}$  residual se retiró mediante la adición y evaporación de acetonitrilo varias veces. El intermedio de sal clorhidrato parecido a una goma se recogió en etanol (10 ml) y se le añadió el aldehído **33** (197 mg, 0,66 mmol) seguido de cianoborohidruro



sódico (63 mg, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche y después se acidificó a pH 1 usando HCl conc. Una pequeña cantidad de HCN se desprendió en este punto. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (90:10:0,5 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub>) para dar 42 en forma de un sólido incoloro (170 mg, 69%); p.f. 214-216 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 5,70 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,34 (ddd, J = 8,8, 6,9, 2,5 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 8,7, 8,7, 7,3 Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90 (dddd, J = 10,1, 8,1, 8,1, 2,4 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,2, 149,9, 149,8, 136,7, 131,5, 128,3, 127,8, 127,5, 115,8, 114,0, 76,8, 70,0, 66,6, 64,0, 53,5, 51,3, 50,6, 18,7; HRMS calc. para (M+H<sup>+</sup>, ESI) C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 369,1927; encontrado: 369,1948.

10

**[0094] (±) 7-((2-(Hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-ol (43).** Una solución de azetidina 42 (68 mg, 0,18 mmol) se calentó a reflujo en HCl conc. (3 ml) durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y después se secó azeotrópicamente mediante la adición y evaporación de acetonitrilo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (65:35:7:1, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH) para dar 21 en forma de un sólido amorfo de color blanco (33 mg, 76%); p.f. 213-216 °C; pureza de HPLC 98,9%, 220 nm (Synergi™ Polar-RP, 0:100 a 100:0 de MeOH/TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O durante 30 minutos); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, 60:40 CD<sub>4</sub>OD/D<sub>2</sub>O) δ 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,65-3,49 (m, 4H), 2,27-2,11 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, 60:40 CD<sub>4</sub>OD/D<sub>2</sub>O) δ 156,1, 144,9, 143,6, 130,8, 118,7, 109,9, 68,3, 63,4, 51,1, 49,4, 20,0; HRMS calc. para (M+H, ESI) C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 235,1195; Encontrado: 235,1196.

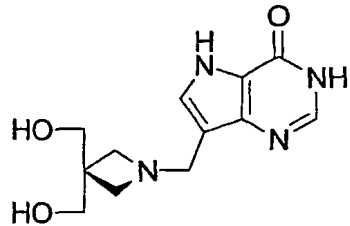
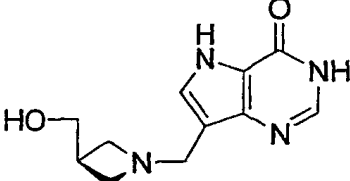
20

### Ensayos de Inhibición Enzimática

**[0095]** Para los ensayos de PNP, se determinaron concentraciones de inosina e inhibidor espectrofotométricamente usando un ε<sub>260</sub> de 7,1 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (pH 6) [Dawson et al, *Data for Biochemical Research*, 3<sup>a</sup> ed., 1986, Clarendon Press, Oxford, U.K.] y un ε<sub>261</sub> de 9,54 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (pH 7) [Lim, M.-I.; Ren, Y.-Y.; Otter, B.A.; Klein, R.S., *J. Org. Chem.* 1983,48, 780-788], respectivamente. Para los ensayos de MTAN/MTAP, se determinaron concentraciones de metiltioadenosina e inhibidor usando un ε<sub>260</sub> de 14,9 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (pH 6) [Dawson et al, como se ha indicado anteriormente] y un ε<sub>275</sub> de 8,5 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> (pH 7), [J. Org. Chem. 1983, 48, 780-788] respectivamente. Las actividades de PNP y MTAN/MTAP se monitorizaron por ensayos acoplados a xantina oxidasa, como se ha descrito anteriormente [Biochemistry, 2006, 45, 12929-12941; Biochemistry, 1998, 37, 8615-8621]. En todos los casos, la concentración del inhibidor fue al menos 10 veces mayor que la concentración de la enzima, como se requiere para análisis simple de inhibición de unión estrecha de aparición lenta [Morrison, J.F.; Walsh, C.T. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, 61, 201-301]. Las constantes de Michaelis usadas en el ajuste de datos fueron las siguientes: 40 μM, 34 μM y 5 μM para inosina con las PNP de ser humano, de bovino y de *P. falciparum*, respectivamente; 35 μM, 0,43 μM y 23 μM para MTA con MTAP de ser humano, MTAN de *E. coli* y MTAN de *S. pneumoniae*, respectivamente.

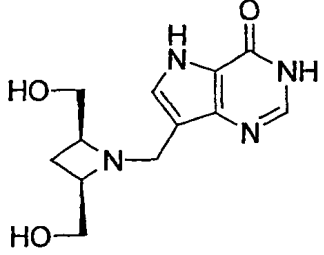
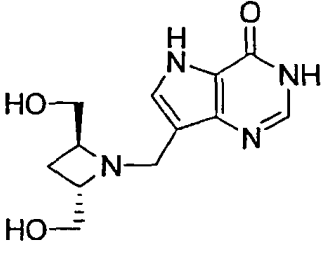
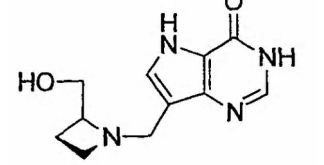
### Datos Biológicos

40 **[0096]**

Tabla 1. Constantes de inhibición para la interacción de Inmucilinas con una diversidad de PNP. <sup>a</sup>			
Compuesto	PNP de ser humano (nM)	PNP de Bovino (nM)	PNP de <i>P. falciparum</i> (nM)
 <p><b>18</b></p>	$K_i = 0,229 \pm 0,015$	$K_i = 0,665 \pm 0,06$ $K_i^* = 0,236 \pm 0,003$	$K_i > 10,000$
 <p><b>19</b></p>	$K_i = 6,3 \pm 1,1$	$K_i = 4,8 \pm 0,3$	$K_i > 10,000$

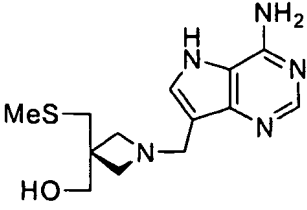
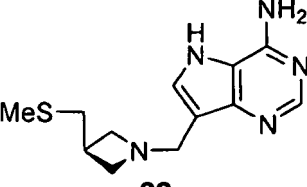
(Continuación)

**Tabla 1.** Constantes de inhibición para la interacción de Inmucilinas con una diversidad de PNP.<sup>a</sup>

Compuesto	PNP de ser humano (nM)	PNP de Bovino (nM)	PNP de <i>P. falciparum</i> (nM)
 <b>36</b>	$K_i = 12,9 \pm 0,3$	$K_i = 16 \pm 3$	$K_i = 1,290 \pm 30$
 <b>(±)-37</b>	$K_i = 280 \pm 40$	$K_i = 360 \pm 40$	$K_i = 580 \pm 30$
 <b>(±)-43</b>	$K_i = 1,8 \pm 0,3$ $K_i^* = 0,260 \pm 0,02$	$K_i = 1,8 \pm 0,2$	$K_i = 191 \pm 11$

<sup>a</sup>  $K_i^*$  es la constante de disociación para  $E + 1 \rightleftharpoons E1^*$ . En los casos donde solo se indica  $K_i$ , no se observó inhibición de aparición lenta.

**Tabla 2.** Constantes de inhibición para la interacción de Inmucilinas de Azetidina con MTAP y MTAN.<sup>a</sup>

Compuestos	MTAP de ser humano (nM)	MTAN de <i>E. coli</i> (nM)	MTAN de <i>S. pneumoniae</i> (nM)
 <b>21</b>	$K_i = 140 \pm 7$	$K_i = 0,84 \pm 0,09$	$K_i = 150 \pm 12$
 <b>22</b>	$K_i = 2,0 \pm 0,1$	$K_i = 0,45 \pm 0,05$	$K_i = 84 \pm 6$

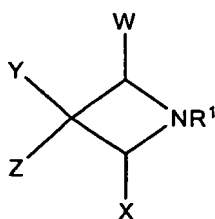
<sup>a</sup>  $K_i^*$  es la constante de disociación para  $E + 1 \rightleftharpoons E1^*$ . En los casos donde solamente se indica  $K_i$ , no se observó inhibición de aparición lenta.

**Aplicabilidad industrial**

**[0097]** Los análogos azetidina de Inmucilinas y DAD-Me-Inmucilinas de la invención son inhibidores posibles o reales de al menos una de PNP, PPRT, MTAP y MTAN, lo que significa que son útiles como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como cáncer, infección bacteriana, infección parasitaria o una enfermedad mediada por células T.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

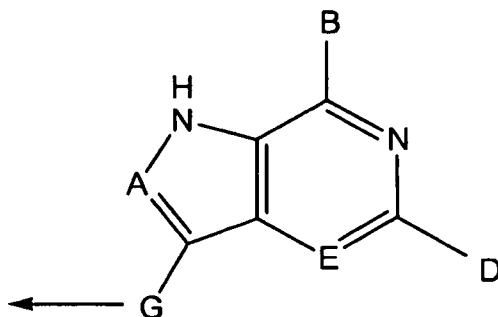
donde:

5

cada uno de W y X se selecciona independientemente entre hidrógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OQ y CH<sub>2</sub>SQ;  
 cada uno de Y y Z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OQ, CH<sub>2</sub>SQ, SQ,  
 OQ y Q;

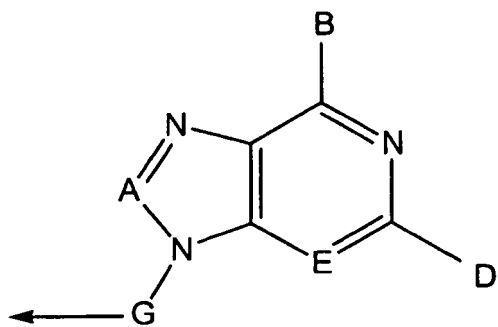
10

Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno  
 o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, metoxi, amino o carboxi;  
 R<sup>1</sup> es un radical de la fórmula (II)



(II)

o R<sup>1</sup> es un radical de la fórmula (III)



(III)

15

A se selecciona entre N, CH y CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo, aralquilo, arilo, OH, NH<sub>2</sub>,  
 NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y SR<sup>5</sup>, donde cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, opcionalmente sustituido con  
 hidroxilo o halógeno, y donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno cuando R<sup>2</sup> es alquilo,  
 aralquilo o arilo;

20

B se selecciona entre hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, SH, hidrógeno y halógeno, donde R<sup>6</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o  
 arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;

D se selecciona entre hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, hidrógeno, halógeno y SCH<sub>3</sub>, donde R<sup>7</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o  
 arilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;

E se selecciona entre N y CH;

25

G es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> saturado o insaturado opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde W es CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>SQ.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>SQ.
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OQ y CH<sub>2</sub>SQ.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde Y o Z es CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>SQ o CH<sub>2</sub>OQ.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde Y, Z o los dos son Q o CH<sub>2</sub>OH.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde W y X son los dos hidrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde Y, Z o los dos son CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>SQ.
- 15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y y Z son los dos hidrógeno o donde Y, Z o los dos son CH<sub>2</sub>OH.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde G es CH<sub>2</sub>.
- 20 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>1</sup> es un radical de la fórmula (II).
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde E es N y B es hidroxilo o NH<sub>2</sub>.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde E es N y A es CH o N.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde E es N y D es H o NH<sub>2</sub>.
- 30 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde, cuando cualquiera de Y, Z, B y D es halógeno, cada halógeno es independientemente cloro o flúor.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- 35 i. *meso*-7-((2,4-*cis*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 ii. (±) 7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 iii. (+) 7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 iv. (-) 7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 v. 7-((3,3-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 40 vi. (±) 7-((2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 vii. 7-(((2R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 viii. 7-(((2S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 ix. 7-((3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 x. 7-((3-hidroxilo-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 45 xi. (±) 7-((2,3-*cis*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xii. (+) 7-((2,3-*cis*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xiii. (-) 7-((2,3-*cis*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xiv. (±) 7-((2,3-*trans*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xv. (+) 7-((2,3-*trans*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 50 xvi. (-) 7-((2,3-*trans*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xvii. *meso*-2-amino-7-((2,4-*cis*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xviii. (±) 2-amino-7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xix. (+) 2-amino-7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xx. (-) 2-amino-7-((2,4-*trans*-2,4-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 55 xxi. 2-amino-7-((3,3-bis(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxii. (±) 2-amino-7-((2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxiii. 2-amino-7-(((2R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxiv. 2-amino-7-(((2S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxv. 2-amino-7-((3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 60 xxvi. 2-amino-7-((3-hidroxilo-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxvii. (±) 2-amino-7-((2,3-*trans*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxviii. (-) 2-amino-7-((2,3-*trans*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxix. (+) 2-amino-7-((2,3-*trans*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxx. (±) 2-amino-7-((2,3-*cis*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;
- 65 xxxi. (+) 2-amino-7-((2,3-*cis*-3-hidroxilo-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;

- xxxii. (-) 2-amino-7-((2,3-*cis*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)-3H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4(5H)-ona;  
 xxxiii. 1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-3-(metiltiometil)azetidín-3-il)metanol;  
 xxxiv. 1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-3-(metiltiometil)azetidín-3-ol;  
 5 xxxv. (±)-(2,4-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;  
 xxxvi. (+)-(2,4-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;  
 xxxvii. (-)-(2,4-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il)metanol;  
 xxxviii. *meso*-(2,4-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-4-(metiltiometil)azetidín-2-il) metanol;  
 xxxix. 7-(((2RS)-2-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina;  
 xl. 7-(((2R)-2-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina;  
 10 xli. 7-(((2S)-2-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina;  
 xlii. 7-((3-(metiltiometil)azetidín-1-il)metil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina; y  
 xliii. (±) 2,3-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.  
 xliv. (+) 2,3-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.  
 15 xlv. (-) 2,3-*trans*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.  
 xlvi. (±) 2,3-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.  
 xlvii. (+) 2,3-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.  
 xlviii. (-) 2,3-*cis*-1-((4-amino-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-7-il)metil)-2-(metiltiometil)azetidín-3-ol.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un  
 20 excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente efectivo.
18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como medicamento.
19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una  
 25 enfermedad o afección en la que es deseable inhibir PNP, MTAP o MTAN.
20. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para  
 tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir PNP, MTAP o MTAN.
- 30 21. El compuesto o el uso, como se reivindica en la reivindicación 19 o en la reivindicación 20, donde la enfermedad  
 o afección es cáncer, infección bacteriana, infección parasitaria o una enfermedad mediada por células T.

Fig. 1

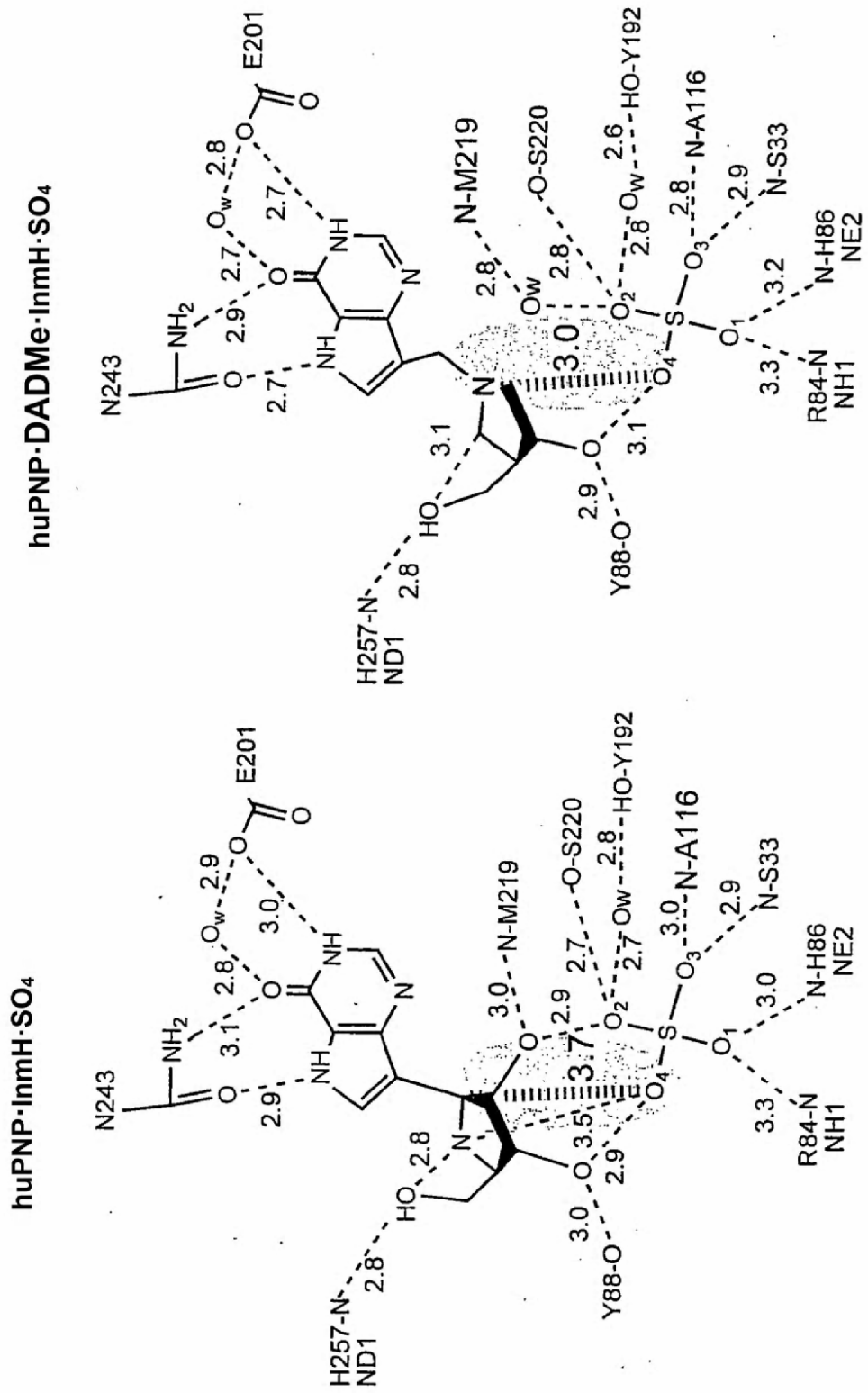
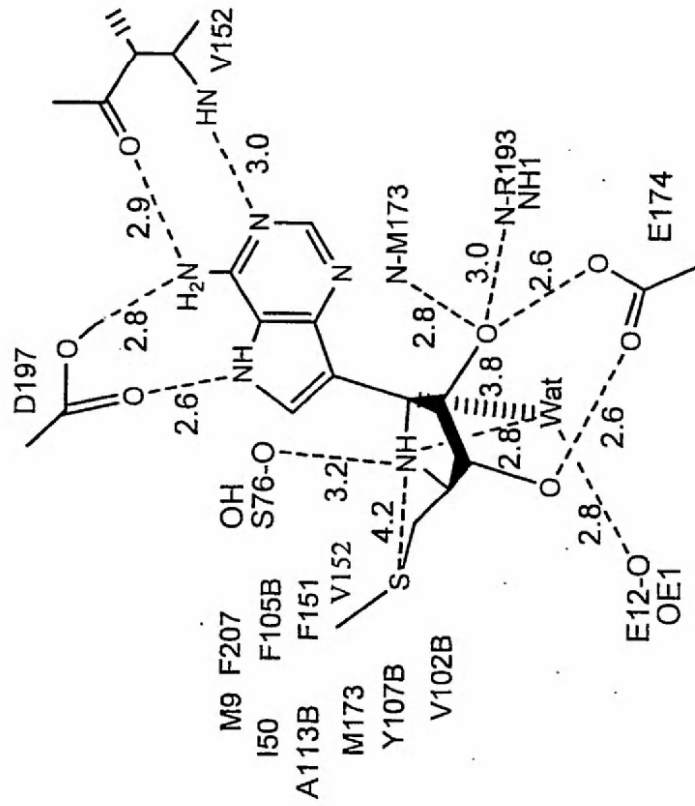
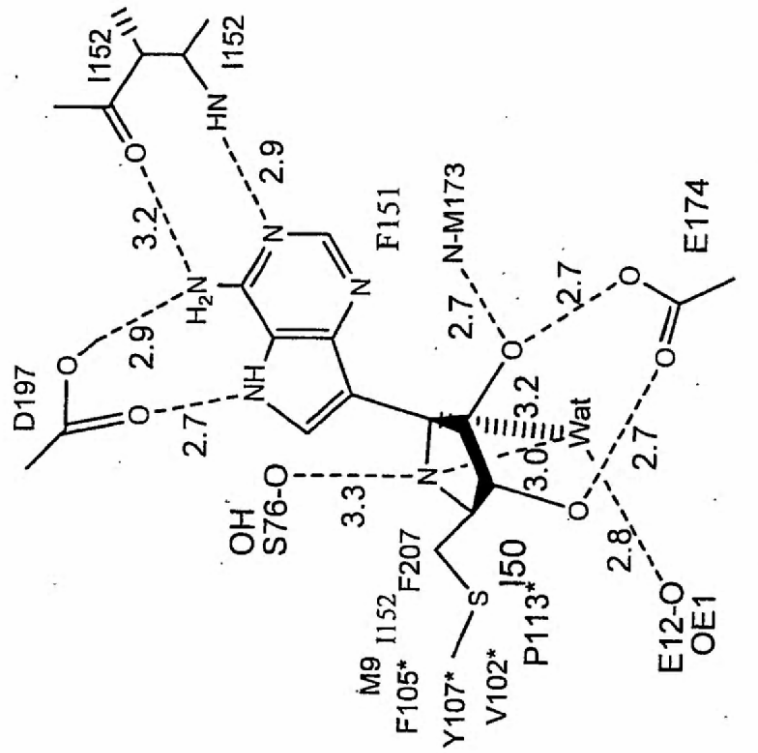


Fig. 2





## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

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 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5985848 A [0005]
- US 6066722 A [0005]
- US 6228741 B [0005]
- US 6693193 B [0006]
- US 7022852 B [0006]
- US 7109331 B [0006]
- US 10524995 B [0008] [0015]
- US 10395636 B [0009] [0015]

10

## Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- E. Ansorena et al. *Hepatology*, 2002, vol. 35, 274-280 [0014]
- A. Lewandowicz ; W. Shi ; G.B. Evans ; P.C. Tyler ; R.H. Furneaux ; L.A. Basso ; D.S. Santos ; S.C. Almo ; V.L. Schramm. *Biochemistry*, 2003, vol. 42, 6057-6066 [0017]
- A. Lewandowicz ; E.A.T. Ringia ; L.-M. Ting ; K. Kim ; P.C. Tyler ; G.B. Evans ; O.V. Zubkova ; S. Mee ; G.F. Painter ; D.H. Lenz. *J. Biol Chem.*, 2005, vol. 280, 30320-30328 [0017]
- Kato et al. *Nucleosides and Nucleotides*, 1999, vol. 18 (4, 5), 657-658 [0020]
- Nishiyama et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1995, vol. 5 (19), 2273-2276 [0021]
- Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons Inc, 1999 [0046]
- Guanti, G. ; Riva, R. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2001, vol. 12 (4), 605-618 [0082] [0084]
- Wasserman, H. H. et al. *J Org Chem.*, 1981, vol. 46 (15), 2991-2999 [0090] [0091]
- Abreo, M. A. et al. *J Med Chem.*, 1996, vol. 39 (4), 817-825 [0092]
- Lim, M.-I. ; Ren, Y.-Y. ; Otter, B.A. ; Klein, R.S. *J. Org. Chem.*, 1983, vol. 48, 780-788 [0095]
- *J. Org. Chem.*, 1983, vol. 48, 780-788 [0095]
- *Biochemistry*, 2006, vol. 45, 12929-12941 [0095]
- *Biochemistry*, 1998, vol. 37, 8615-8621 [0095]
- Morrison, J.F. ; Walsh, C.T. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, vol. 61, 201-301 [0095]