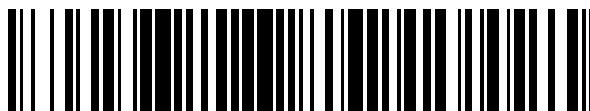


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 043**

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: **04706902 .6**  
96 Fecha de presentación: **30.01.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1590360**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **Procedimiento para preparar inhibidores de nucleósido fosforilasas y nucleosidas**

30 Prioridad:  
**04.02.2003 NZ 52397003**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.11.2012**

73 Titular/es:  
**INDUSTRIAL RESEARCH LIMITED (50.0%)**  
**Brooke House, 24 Balfour Road Parnell**  
**Auckland 1007 , NZ y**  
**ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF**  
**YESHIVA UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**EVANS, GARY BRIAN y**  
**TYLER, PETER CHARLES**

74 Agente/Representante:  
**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 391 043 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

Procedimiento para preparar inhibidores de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas.

## 5 CAMPO TÉCNICO

10 [0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de determinados análogos de nucleósidos. En particular, la invención se refiere a un procedimiento que incluye la reacción de formaldehído, o un equivalente de formaldehído, con una amina cíclica y un compuesto heteroaromático para proporcionar aminas desazapurinas cíclicas unidas a metileno.

## ANTECEDENTES

15 [0002] Los análogos de nucleósidos que son fuertes inhibidores de purina nucleósido fosforilasas (PNP) y purina fosforribosiltransferasas (PPRT) son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias, neoplasias de células T, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios {véase, por ejemplo, V.L. Schramm, Biochimica et Biophysica Acta, 1587 (2002) 107-117}. Los análogos son también útiles para inmunosupresión en trasplante de órganos.

20 [0003] Los análogos de nucleósidos relacionados que son fuertes inhibidores de 5'-metiltioadenosin fosforilasa (MTAP) y 5'-metiltioadenosin nucleosidasa (MTAN) son útiles:

(a) como compuestos antimicrobianos, y en la disminución de la virulencia de infecciones microbianas disminuyendo la producción de la ruta de percepción de quórum;

25 (b) como agentes para el tratamiento de infecciones parasitarias, tales como la malaria, que infecta eritrocitos {véase por ejemplo G.A. Kicska et al., J. Biol. Chem., 277 (2002) 3226-3231}; y

(c) como compuestos antitumorales, posiblemente en terapia de combinación con metotrexato o azaserina.

30 [0004] Los solicitantes han desvelado previamente fuertes inhibidores de tales enzimas en una clase denominada Inmucilinas, basada en desazapurinas unidas de manera covalente directamente a restos aza-azúcar (Patentes de Estados Unidos N° 5.985.848 y 6.066.722, "Inhibitors of Nucleoside Metabolism"; y documento WO 02/19371, "Nucleoside Metabolism Inhibitors").

35 [0005] En la búsqueda de nuevos análogos de nucleósidos y mejorados que son fuertes inhibidores de las nucleósido fosforilasas y nucleosidasas mencionadas anteriormente, los solicitantes también han descubierto una nueva clase de compuestos que son fuertes inhibidores de estas nucleósido fosforilasas e hidrolasas (Solicitud de Patente PCT PCT/NZ03/00186, "Inhibitors of Nucleoside Phosphorylases and Nucleosidasas").

40 [0006] La preparación de tales análogos de nucleósidos es por medio de síntesis clínica multietapa. Por consiguiente, el tiempo y coste necesario para cada síntesis puede ser considerable. Por lo tanto hay una necesidad de métodos más eficaces y rentables en la preparación de compuestos en esta nueva clase.

45 [0007] La reacción de Mannich es una reacción de condensación entre tres componentes, concretamente una amina, formaldehído y un compuesto con un átomo de hidrógeno activo tal como un compuesto heteroaromático, por ejemplo, indol (páginas 812-814, del Libro de Texto Vogel de Practical Organic Chemistry, 4ª Edición, revisado por B.S. Furniss, A.J. Hannaford, V. Rogers, P.W.G. Smith y A.R. Tatchell, Longmans, Londres, 1978).

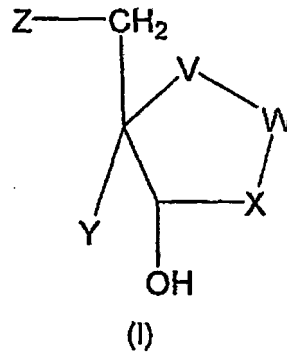
50 [0008] Las reacciones de Mannich se han usado para ensamblar compuestos que incorporan un resto de 9-desazapurina unido mediante un grupo metileno a aminas alifáticas y alicíclicas [G.A. Modnikova et al., "Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. III. 7-Aminomethyl-substituted pyrrolo[3,2-d]pyrimidines", Khim.-farm. Zh., 1983, 352-356 (traducción al Inglés)]. También se han ensamblado compuestos que incorporan un resto de pirimidina unido mediante un grupo metileno a una amina secundaria cíclica usando reacciones de Mannich. [V.V. Filichev y E.B. Pedersen, "Synthesis of 1'-aza-C-nucleosides from (3R,4R)-4-(hydroxymethyl) pyrrolidin-3-ol", Tetrahedron, 57 (2001) 9163-9168].

55 [0009] Los solicitantes han descubierto ahora que puede usarse una reacción de Mannich para preparar compuestos que incorporen un resto de 9-desazapurina o un resto de 8-aza-9-desazapurina (o sus análogos 2-aza) unidos mediante un grupo metileno a una amina secundaria cíclica. Estos compuestos se describen como fuertes inhibidores, o posiblemente fuertes inhibidores, de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas en la Solicitud de Patente PCT PCT/NZ03/00186.

60 [0010] Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar estos compuestos o al menos proporcionar una elección útil.

**DECLARACIONES DE LA INVENCION**

**[0011]** En un primer aspecto, la invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de la fórmula (I)



5 donde:

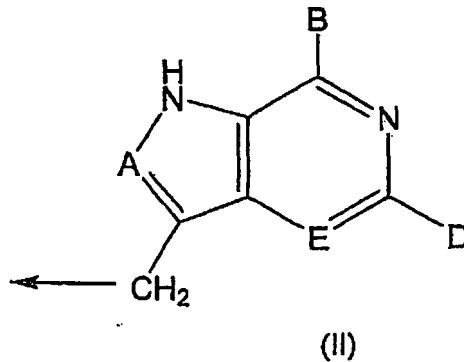
V es CH<sub>2</sub> y W es NR<sup>1</sup>;

X es CH<sub>2</sub>;

Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

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

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



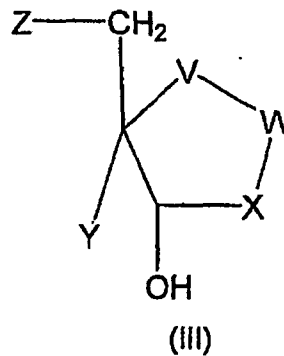
15 donde:

A es CH;

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

20 D se selecciona entre NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, hidrógeno, donde R<sup>7</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido; y E es N;

que incluyen hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)



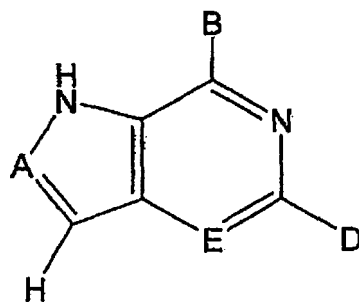
25 donde:

V es CH<sub>2</sub> y W es NH;

- X es CH<sub>2</sub>;  
 Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo; y  
 Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo sulfonato saliente, SQ, OQ y Q, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;

5

con un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

donde A, B, D y E son como se han definido anteriormente;  
 y con formaldehído o para-formaldehído.

10

**[0012]** Preferiblemente, Z es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SQ u OQ, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido. Se prefiere adicionalmente que Y sea H.

15

**[0013]** Preferiblemente, W es NR<sup>1</sup>, V es CH<sub>2</sub> y X es CH<sub>2</sub>. También se prefiere que R<sup>1</sup> sea un radical de fórmula (II) como se define en la reivindicación 1, donde A es CH y E es N.

**[0014]** Se prefiere adicionalmente que D sea H o NH<sub>2</sub>. Además, se prefiere que B sea NH<sub>2</sub>, OH o Cl.

20

**[0015]** Los procedimientos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que Z en el compuesto de fórmula (I) es metanosulfonato, p-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato. Más preferiblemente Z es metanosulfonato.

25

**[0016]** Los procedimientos preferidos de la invención también incluyen aquellos en los que los compuestos de fórmula (III) y (IV) se hacen reaccionar con formaldehído. Como alternativa se prefiere que los compuestos de fórmula (III) y (IV) se hagan reaccionar con un equivalente de formaldehído, tal como paraformaldehído.

**[0017]** Los procedimientos más preferidos de la invención incluyen aquellos en los que el compuesto de fórmula (I) es:

30

- (3R,4R)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(benciltiometil) 1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(4-clorofeniltiometil) 1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(6-cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metanosulfonil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(etiltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(butiltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-4-(4-fluorofeniltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(3-clorofeniltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(ciclohexiltiometil)pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-piridiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metoximetil)-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benciloximetil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(9-deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(butiltiometil)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-6-cloro-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-propilpirrolidina; o  
 (3R,4S)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina.

50

**[0018]** También se describen compuestos de fórmula (I) cuando se preparan por un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

**[0019]** En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que incluye:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 y con formaldehído o para-formaldehído, donde uno cualquiera o más de V, W, X, Y y Z del compuesto de fórmula (III) está protegido con un grupo protector adecuado; y
- (ii) eliminar el uno o más grupos protectores para dar el compuesto de fórmula (I).

**[0020]** En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que incluye:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 y con formaldehído o para-formaldehído, donde uno cualquiera o más de A, B, D y E del compuesto de fórmula (IV) está protegido con un grupo protector adecuado; y
- (ii) eliminar el uno o más grupos protectores para dar el compuesto de fórmula (I).

**[0021]** En otra realización más, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que incluye:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 y con formaldehído o para-formaldehído, donde uno cualquiera o más de V, W, X, Y y Z del compuesto de fórmula (III) está protegido con un grupo protector adecuado y donde uno cualquiera o más de A, B, D y E del compuesto de fórmula (IV) está protegido con un grupo protector adecuado; y
- (ii) eliminar el uno o más grupos protectores para dar el compuesto de fórmula (I).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0022]** La presente invención proporciona una ruta sintética útil para compuestos que son posibles inhibidores de PNP, PPRT, MTAN, MTAP y/o nucleósido hidrolasas (NH). Dichos compuestos pueden encontrar uso en el tratamiento de infecciones parasitarias, neoplasias de células T, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Estos compuestos también pueden usarse como agentes antimicrobianos, como agentes antitumorales, o como agentes para el tratamiento de infecciones parasitarias.

**[0023]** Las rutas sintéticas previas con respecto a los compuestos de fórmula (I) han sido lentas y costosas. En cambio, la síntesis de la presente invención es una vía fácil para esta clase útil de compuestos. El procedimiento sintético implica el uso de una reacción de Mannich para acoplar un resto de 9-desazapurina o de 8-aza-9-desazapurina (o sus análogos 2-aza) a una amina secundaria cíclica.

**[0024]** Por lo tanto, los solicitantes han descubierto que los compuestos de fórmula (I) deseados se preparan ventajosamente a buen rendimiento en una síntesis de una etapa.

**[0025]** Se apreciará que la representación de un compuesto de fórmula (I), donde B y/o D es un grupo hidroxilo, es de la forma tautomérica de tipo enol de una amida correspondiente, y esta existirá en su mayor parte en la forma de amida. El uso de la representación tautomérica de tipo enol es simplemente para permitir menos fórmulas estructurales para representar los compuestos de la invención.

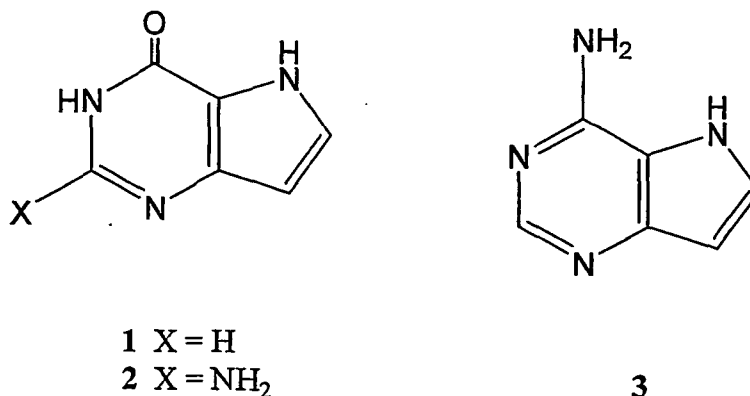
**[0026]** De forma análoga, se apreciará que la representación de un compuesto de fórmula (I), donde B y/o D es un grupo tiol, es de la forma tautomérica de tipo tioenol de una tioamida correspondiente, y esta existirá en su mayor parte en la forma de tioamida. El uso de la representación tautomérica de tipo tioenol es simplemente para permitir menos fórmulas estructurales para representar los compuestos de la invención.

**[0027]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo saliente sulfonato" se refiere a un sulfonato de alquilo o arilo, tal como metanosulfonato o bencenosulfonato, o una forma sustituida de los mismos, tal como bromobencenosulfonato, trifluorometanosulfonato o p-toluenosulfonato.

**[0028]** 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 la química de ese grupo funcional y permitiendo que otros sitios en la molécula se manipulen sin afectar al grupo funcional. Se conocen grupos protectores adecuados por 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).

**[0029]** Los compuestos de la fórmula (III) definidos anteriormente puede prepararse por métodos conocidos, como se describe en la solicitud de patente PCT, PCT/NZ03/00186 y las referencias citadas en ese documento. En el presente documento, se describen procedimientos para la preparación de compuestos seleccionados de fórmula (III).

- 5 **[0030]** Los compuestos de fórmula (IV) definidos anteriormente pueden prepararse por métodos conocidos. En particular, procedimientos para la preparación de los compuestos 3H,5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (9-deazahipoxantina) y 2-amino-3H,5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (9-deazaguanina), compuestos 1 y 2 mostrados más adelante, se describen en la Solicitud de Patente PCT, PCT/NZ00/00048, "Process for Preparing Inhibitors of Nucleoside Metabolism y Substrates" y en R.H. Furneaux and P.C. Tyler, J. Org. Chem., 64 (1999) 8411-8412.  
10 Además, puede prepararse 9-deazaadenina (3) por tratamiento de 9-deazahipoxantina (1) con POCU y después con amoniaco etanólico.



- 15 **[0031]** Una ventaja del nuevo procedimiento de los solicitantes es que ni la amina ni el componente heterocíclico necesitan tener grupos protectores en los grupos funcionales que no estén directamente implicados en el procedimiento químico de reacción. Sin embargo, hay muchas ocasiones en las que es ventajoso utilizar una forma protegida de un compuesto de fórmula (III) y/o fórmula (IV) como componentes en la reacción.

- 20 **[0032]** Se describen formas adecuadamente protegidas de los compuestos de fórmula (III) en las Patentes de Estados Unidos N° 5.985.848 y 6.066.722, "Inhibitors of Nucleoside Metabolism" y WO 02/19371, "Nucleoside Metabolism Inhibitors". Es esencial que las formas adecuadamente protegidas de los compuestos de la fórmula (IV) tengan un protón en la posición 9 del resto 9-deazapurina o 8-aza-9-deazapurina (o sus análogos 2-aza).

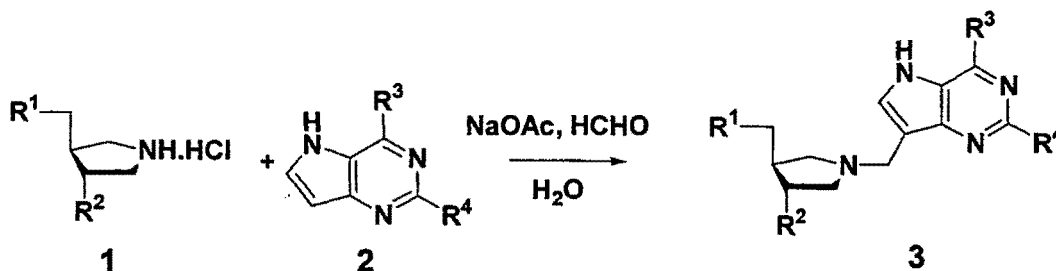
- 25 **[0033]** Se describen formas adecuadamente protegidas de los compuestos de fórmula (IV) en la Solicitud de Patente PCT, PCT/NZ03/00186, "Inhibitors of Nucleoside Phosphorylases y Nucleosidasas". Es esencial que las formas protegidas de los compuestos de la fórmula (III) tengan un grupo amino del anillo sin proteger.

## EJEMPLOS

- 30 **[0034]** Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Debe apreciarse que la invención no se limita a los ejemplos.

### Ejemplo 1: Reacción de Mannich - Procedimiento General

- 35 **[0035]**



Esquema 1

- 40 **[0036]** Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (3) usando la reacción Mannich mostrada en el Esquema 1; Se disolvieron clorhidratos de pirrolidina de fórmula (1) (1,0 mol equiv.; como se enumeran en la Tabla 1 como "Reactivo de amina" a menos que se indique otra cosa) y acetato sódico (1,0 mol. equiv.)

en agua y 1,4-dioxano (4:1 v/v, 2 ml por mmol) y a la solución se le añadieron formaldehído acuoso (1,0 - 1,5 mol. equiv.) y la 9-deazapurina sustituida de fórmula (2) (0,8 - 1,5 mol equiv.). La reacción se agitó a la temperatura y durante el tiempo que se muestra en la Tabla 1. Se añadió Gel de Sílice (1,0 g por mmol de 1) y la mezcla se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando elución de gradiente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (95:5:1→80:20:1 v/v/v) como eluyente, proporcionó el compuesto de fórmula (3) como se detalla en la Tabla 1 en forma de la base libre o sal parcial de ácido acético, que se convirtió en la sal de HCl mediante la adición y evaporación de exceso de HCl conc. [Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Tyler, P.C.; Schramm, V.L. Org. Lett. 2003, 5, 3639-3640]. Las preparaciones de los clorhidratos de pirrolidina de fórmula (1) se ilustran en los Ejemplos Preparativos.

Tabla 1: Compuestos Preparados mediante el Procedimiento General de Reacción de Mannich

Comp. N°	Temp. (°C)	Reactivo de amina	Tiempo de retención (h)	Sustituyentes				Rendimiento (%)
				R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
4	95	5	16	OH	OH	OH	H	47
6	95	5	1	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	65
7	95	41	1	SBn	OH	NH <sub>2</sub>	H	72
8	95	39	1	SPh-p-Cl	OH	NH <sub>2</sub>	H	72
9	95	5	3	OH	OH	Cl	H	78
10	90	53	1	OSO <sub>2</sub> Me	OH	NH <sub>2</sub>	H	39
11	95	32	1	SMe	OH	NH <sub>2</sub>	H	39
12	85	33	2	SEt	OH	NH <sub>2</sub>	H	60
13	90	34	3	S-n-Pr	OH	NH <sub>2</sub>	H	59
14	95	35	3	S-iso-Pr	OH	NH <sub>2</sub>	H	38
15	90	36	3	SBu	OH	NH <sub>2</sub>	H	52
16	95	37	1	SPh	OH	NH <sub>2</sub>	H	57
17	90	38	1	SPh-p-F	OH	NH <sub>2</sub>	H	27
18	90	40	1,5	SPh-m-Cl	OH	NH <sub>2</sub>	H	52
19	95	44	3	SChx	OH	NH <sub>2</sub>	H	34
20	85	45	2	S-4-piridilo	OH	NH <sub>2</sub>	H	45
21	85	42	1,5	OMe	OH	NH <sub>2</sub>	H	59
22	90	43	1,5	OBn	OH	NH <sub>2</sub>	H	22
23	95	5	12	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	57
24	90	34	3	SPr	OH	OH	H	78
25	90	36	3	SBu	OH	OH	H	72
26	95	49	12	C-Bn	OH	Cl	H	38
27	95	52	2,5	C-Et	OH	NH <sub>2</sub>	H	31
28	95	52	5	C-Et	OH	OH	H	36

#### Ejemplo 1.01

**[0037] (3R,4R)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina (4).** Partiendo de 9-deazahipoxantina (Furneaux and Tyler, J. Org. Chem., 1999, 64, 8411-8412) y clorhidrato de (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina (5) (Evans et al, J. Med. Chem., 2003, 46 5271-5276), el procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto 4 en forma de la sal de ácido acético. Después de la conversión en la sal de HCl y de los análisis espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, se descubrió que el compuesto era idéntico en todos los aspectos al indicado anteriormente (Evans et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 5271-5276).

#### Ejemplo 1.02

**[0038] (3R,4R)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina (6).** Partiendo de 9-deaza-adenina (Ejemplo Preparativo 3.01) y (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina (5), el procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto 6 en forma de la sal de ácido acético. RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>4</sub>-MeOH) δ 8,20 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,27 (s, 1 H), 4,22 (quintuplete, J = 3,0 Hz, 1 H), 3,59 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 11,1, 8,3 Hz, 1 H), 3,26 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1 H), 2,37 (s a, 1H), 1,82 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (d<sub>4</sub>-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<sup>+</sup>) calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 264,1461. Encontrado 264,1457.

#### Ejemplo 1.03

**[0039] (3R,4S)-4-(Benciltiometil)1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (7).** El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto 7 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 de <sup>1</sup>H (d<sub>4</sub>-MeOH) 8,17 (s, 1 H), 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, 1 H), 2,30 (dd, J = 9,5, 7,2 Hz, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -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 ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5$ : 370,1702. Encontrado 370,1694.

#### 5 Ejemplo 1.04

10 **[0040] (3R,4S)-4-(4-Clorofeniltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (8)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **8** en forma de la sal de ácido acético. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -Me-OH) 8,25 (s, 1 H), 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, 1 H), 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 de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -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 ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_5$ : 390,1155. Encontrado 390,1264.

#### 15 Ejemplo 1.05

20 **[0041] (3R,4R)-1-[(6-Cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina (9)**. Partiendo de 6-cloro-9-deazapurina (K. Imai, Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 1030) y (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina, el procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **9** en forma de la sal de ácido acético. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 8,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,31 (m, 1 H), 3,68 (dd, J = 12,1, 8,3 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 12,6, 5,5 Hz, 1 H), 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 de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -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 ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$ : 283,0962. Encontrado 283,0973.

#### 25 Ejemplo 1.06

30 **[0042] (3R,4R)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metanosulfonil)-pirrolidina (10)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **10**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,30 - 3,82 (m, 5H), 3,10 - 3,00 (m, 1 H), 3,06 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 10,3, 6,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 10,3, 4,1 Hz, 1 H), 2,53 (dd, J = 10,1, 6,7 Hz, 1 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,6, 151,5, 147,2, 130,7, 115,6, 112,0, 73,8, 71,8, 62,4, 56,0, 49,4, 49,1, 37,5,

#### 35 Ejemplo 1.07

**[0043] (3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina (11)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **11** en forma de la sal de ácido acético. Después de la conversión en la sal de HCl y de los análisis espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se descubrió que el compuesto era idéntico a todos los aspectos con el que se ha indicado anteriormente (Evans et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 5271-5276).

#### 40 Ejemplo 1.08

45 **[0044] (3R,4S)-4-(Etiltometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (12)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **12**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,16 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,12 (dd, J = 9,9, 7,9 Hz, 1 H), 2,92 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1 H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 4H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,5, 151,5, 147,3, 130,7, 115,6, 112,1, 77,0, 62,4, 59,1, 49,4, 48,8, 35,5, 27,2, 15,5. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5$ : 308,1540. Encontrado 308,1535.

#### 50 Ejemplo 1.09

55 **[0045] (3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina (13)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **13**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,17 (s, 1 H), 7,50 (s, 1H), 4,00 - 3,79 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 9,8, 7,9 Hz, 1 H), 2,86 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 1 H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,50 - 2,38 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 1 H), 1,55 (sextuplete, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,5, 151,4, 147,4, 130,5, 115,6, 112,7, 77,2, 62,6, 59,2, 49,4, 49,0, 36,1, 35,6, 24,3, 14,1. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5$ : 322,1696. Encontrado 322,1709.

#### 60 Ejemplo 1.10

65 **[0046] (3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina (14)**. Una variación del procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) usando 1,4-dioxano al 20% en agua como disolvente y 0,9 equiv. mol de 9-deazaadenina, proporcionó el compuesto del título en bruto **14** (386 mg, 80%) después de cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  (8:1,8:0,2). Las impurezas residuales pudieron eliminarse por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{NH}_3$  (7 N) en MeOH para proporcionar el compuesto del título **14** (183 mg, 38%). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  ppm: 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 18,7, 13,4 Hz, 1 H), 3,04 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 12,5,



6,0 Hz, 1 H), 2,66 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 12,5, 9,1 Hz, 1 H), 2,38 (dd, J = 9,7, 7,1 Hz, 1 H), 2,21-2,10 (m, 1 H), 1,23, 1,22 (2s, 3H cada uno). RMN de  $^{13}\text{C}$  (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  ppm: 152,48, 151,38, 147,40, 130,45, 115,54, 112,90, 77,29, 62,66, 59,26, 49,32, 49,09, 36,49, 34,66, 24,19.

#### 5 Ejemplo 1.11

10 [0047] **(3R,4S)-4-(Butiltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (15)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **15**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,16 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 3,99 - 3,79 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1 H), 2,87 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 1 H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 1 H), 1,55 - 1,32 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,5, 151,4, 147,4, 130,5, 115,6, 112,6, 77,1, 62,6, 59,2, 49,4, 49,0, 36,1, 33,3, 33,2, 23,3, 14,4. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{OS}$ : 336,1853. Encontrado 336,1850.

#### 15 Ejemplo 1.12

20 [0048] **(3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina (16)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **16**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 11,7, 7,9 Hz, 2H), 3,48 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,25 (t, dd, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 13,5, 9,1 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,9, 152,1, 146,8, 136,8, 132,7, 131,4, 130,6, 128,1, 115,8, 106,3, 74,9, 60,6, 57,4, 49,7, 47,7, 36,3. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}$ : 356,1545. Encontrado 356,1542.

#### 25 Ejemplo 1.13

30 [0049] **(3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-(4-fluorofeniltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina (17)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **17**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,16 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 1 H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,11 (dd, J = 12,9, 5,9 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1 H), 2,41 - 2,32 (m, 1 H), 2,20 - 2,10 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 165,5, 162,0, 152,5, 151,4, 147,4, 134,1, 134,0, 133,1, 130,4, 117,4, 117,1, 115,5, 112,9, 77,2, 62,7, 59,0, 49,3, 48,8, 39,1. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OFS}$ : 374,1445. Encontrado 374,1438.

#### 35 Ejemplo 1.14

40 [0050] **(3R,4S)-4-(3-Clorofeniltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (18)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **18**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,16 (s, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,25 - 7,05 (m, 4H), 4,01 - 3,97 (m, 1 H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 12,9, 5,9 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J = 9,8, 7,9 Hz, 1 H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 10,2, 4,3 Hz, 1 H), 2,41 (dd, J = 9,9, 7,0 Hz, 1 H), 2,26 - 2,15 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,5, 151,4, 147,4, 140,7, 136,1, 131,6, 130,4, 129,8, 128,6, 127,4, 115,5, 112,8, 77,1, 62,6, 58,9, 49,3, 48,7, 37,4. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OCIS}$ : 390,1150. Encontrado 390,1142.

#### 45 Ejemplo 1.15

50 [0051] **(3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(ciclohexiltiometil)pirrolidina (19)**. Una variación del procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) usando 1,4-dioxano al 20% en agua como disolvente y 0,9 equiv. mol de 9-deazaadenina, proporcionó el compuesto del título en bruto **19** (333 mg, 79%) después de cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  (8:1,8:0,2 v/v/v). Las impurezas residuales pudieron eliminarse por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{NH}_3$  (7 N) en MeOH (9:1 v/v) para proporcionar el compuesto del título **19** (144 mg, 34%). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  ppm: 8,15 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 19,1, 13,4 Hz, 2H), 3,06-3,00 (m, 1 H), 2,84 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 1 H), 2,75 (dd, J = 12,5, 5,9 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,48 (dd, J = 12,5, 9,3 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,36-1,19 (m, 5H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  ppm: 152,48, 151,35, 147,32, 130,50, 115,48, 112,74, 77,21, 62,62, 59,18, 49,38, 49,26, 45,10, 35,27, 35,20, 34,18, 27,48, 27,39.

#### 55 Ejemplo 1.16

60 [0052] **(3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-piridiltiometil)-pirrolidina (20)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **20**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1 H), 3,94 (dd, J = 12,1, 8,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 12,6, 5,7 Hz, 1 H), 3,50 - 3,15 (m, 4H), 2,78 - 2,64 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 163,9, 150,2, 144,6, 139,5, 135,4, 122,8, 113,2, 102,7, 73,0, 59,0, 55,9, 48,1, 44,4, 31,5. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{OS}$ : 357,1492. Encontrado 357,1509.

#### 65 Ejemplo 1.17

[0053] **(3R,4R)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metoximetil)-pirrolidina (21)**. El procedimiento

general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **21**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1 H), 4,18 - 4,05 (m, 3H), 3,40 - 2,28 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (dd,  $J = 11,0, 5,7$  Hz, 1 H), 2,95 (dd,  $J = 11,0, 3,3$  Hz, 1 H), 2,77 (dd,  $J = 10,8, 6,7$  Hz, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,7, 151,8, 147,2, 131,6, 115,7, 109,5, 74,3, 74,1, 62,2, 59,6, 56,5, 49,4, 49,0. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ : 278,1612. Encontrado 278,1626.

#### Ejemplo 1.18

**[0054] (3R,4R)-4-(Benciloximetil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (22)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **22**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH) 8,17 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 5H), 4,46 (s a, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,55 - 3,38 (m, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 1 H), 2,98 (dd,  $J = 10,7, 5,8$  Hz, 1 H), 2,85 (dd,  $J = 10,7, 3,4$  Hz, 1 H), 2,68 (dd,  $J = 10,4, 6,9$  Hz, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 152,6, 151,7, 147,2, 139,9, 131,3,129,8, 129,3, 129,1, 115,6, 110,4, 74,5, 74,3, 71,9, 62,3, 56,6, 49,4, 49,0.

#### Ejemplo 1.19

**[0055] (3R,4R)-1-[(9-Deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroxiometil-pirrolidina (23)**. Se disolvieron clorhidrato de (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroxiometil-pirrolidina (**5**) (154 mg, 1,0 mmol) y acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol) en agua (2 ml) y a la solución se añadieron formaldehído acuoso (82  $\mu\text{l}$ , 1,0 mmol) y 9-deazaguanina (Furneaux and Tyler, J. Org. Chem., 1999, 64, 8411-8412) (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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  (5:4:1 v/v/v) como eluyente, proporcionó el compuesto del título **23** en forma de la sal de ácido acético. Después de la conversión en la sal de HCl y de los análisis espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se descubrió que el compuesto era idéntico en todos los aspectos al indicado anteriormente (Evans et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 5271-5276).

#### Ejemplo 1.20

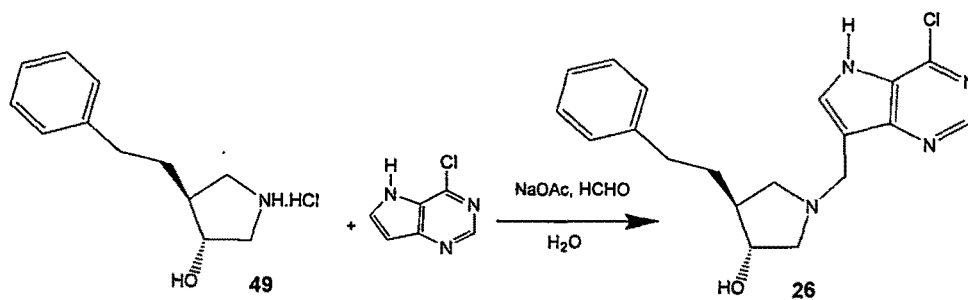
**[0056] (3R,4S)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina (24)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **24**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH/ $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,99 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1 H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,06 (dd,  $J = 9,8, 8,0$  Hz, 1 H), 2,90 (dd,  $J = 10,5, 6,5$  Hz, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,52 - 2,38 (m, 4H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,57 (sextuplete,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH) 145,7, 143,7, 131,0, 113,6, 77,0, 62,1, 58,6, 48,9, 48,5, 35,9, 35,6, 24,2, 14,2.

#### Ejemplo 1.21

**[0057] (3R,4S)- 4-(Butiltiometil)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (25)**. El procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) se siguió para proporcionar el compuesto **25**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH/ $\text{CDCl}_3$ ) 7,86 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1 H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,07 (dd,  $J = 9,8, 8,0$  Hz, 1 H), 2,85 - 2,70 (m, 3H), 2,55 - 2,42 (m, 3H), 2,37 - 2,15 (m, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 4H), 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $d_4$ -MeOH/ $\text{D}_2\text{O}$ ) 156,6, 145,6, 142,9, 129,9, 119,6, 114,7, 77,4, 63,0, 59,6, 49,4, 49,1, 36,6, 33,6, 33,3, 23,5, 14,9. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 337,1693. Encontrado 337,1684.

#### Ejemplo 1.22

**[0058] (3R,4S)-1-[(9-Deaza-6-cloro-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina (26)**. Una variación del procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) usando 0,9 equiv. mol de 6-cloro-9-deazapurina (K. Imai, Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 1030) proporcionó el compuesto del título **26** (Esquema 2). En comparación con el procedimiento convencional la mezcla de reacción no formó una solución sino una suspensión de color pardo que se diluyó con 1,4-dioxano antes de preabsorberse sobre gel de sílice. La cromatografía en columna eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (4:1 v/v) seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  (5: 4,5:0,5 v/v/v) dio **26** con un rendimiento del 38%. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  ppm: 8,71 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,17 (s, 5H), 4,55 (s, 1 H), 4,18 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,31 (m, 1 H), 3,04 (dd,  $J = 11,6, 7,7$  Hz, 1 H), 2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,61 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  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.



Esquema 2

**Ejemplo 1.23**

5 **[0059] (3R,4S)-1-((9-Deazaadenin-9-il)metil)-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina (27).** Una variación del procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) usando 0,9 equiv. mol de 9-deazaadenina proporcionó el compuesto del título en bruto **27** (136 mg, 73%) después de cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (8:1,8:0,2 v/v/v). Pudieron eliminarse las impurezas residuales por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con MeCN:NH<sub>4</sub>OH (4:1 v/v) para dar **27** con un rendimiento del 31%. RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm: 8,18 (s,1H), 7,51 (s,1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,10 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 1 H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,22 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 1 H), 2,04-1,95 (m, 1 H), 1,56-1,44 (m, 1 H), 1,39-1,21 (m, 3H), 0,92- 0,87 (m, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm: 152,52, 151,45, 147,37, 130,59, 115,55, 112,50, 77,94, 62,63, 59,94, 49,55, 48,59, 36,89, 22,67, 14,91.

**Ejemplo 1.24**

15 **[0060] (3R,4S)-1-[(9-Deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina (28).** Una variación del procedimiento general de reacción de Mannich (anterior) usando 0,9 equiv. mol de 9-deazahipoxantina proporcionó el compuesto del título en bruto **28** (90 mg, 61%) después de cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (5:4,5:0,5 v/v/v). Pudieron eliminarse las impurezas residuales (9-deazahipoxantina) por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (8:1,8:0,2 v/v/v) para dar **28** con un rendimiento del 6%. RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, ~30% CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 7,86 (s,1H), 7,39 (s, 1 H), 3,89-3,76 (m, 3H), 3,09 (dd, J = 9,5, 7,9 Hz, 1 H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 1 H), 2,05-1,96 (m, 1 H), 1,55-1,46 (m, 1 H), 1,41-1,23 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, ~30% CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 145,59, 142,99, 129,93, 114,50, 78,14, 62,95, 60,24, 49,78, 48,94, 37,07, 22,80, 15,29.

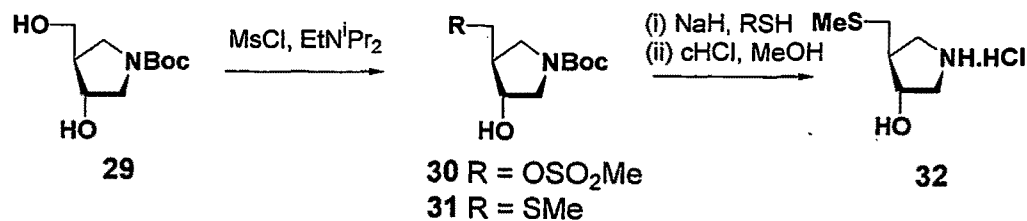
**Ejemplo Preparativo 1****Procedimientos para la síntesis de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(alquil-, aralquil- y aril-tiometil)pirrolidinas.**

30 **[0061] Método Preparativo General.** Se prepararon 4-sustituida-4-tiopirrolidinas siguiendo esencialmente el método detallado en el Ejemplo Preparativo 1.01 para el compuesto **32**, pero con las modificaciones indicadas para cada Ejemplo Preparativo y usando el tiolato sódico adecuado. En casos en los que el tiolato sódico no estaba directamente disponible, se formó previamente tratando una mezcla en agitación de NaH (2,85 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C con el tiol adecuado (2,85 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 min, una solución del mesilato (450 mg, 1,53 mmol) se añadió en forma de un solución en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a TA hasta que se observó la consumición completa del mesilato (0,5 - 4 h) por TLC.

**Ejemplo Preparativo 1.01**

40 **[0062] (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina (32), Esquema 3.** Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,950 ml, 12,3 mmol) a una solución de (3R,4R)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina (29) (Evans et al., J. Med. Chem., 2003, 46, 5271-5276) (2,16 g, 9,94 mmol) y diisopropiletilamina (2,65 ml, 15,0 mmol) en DCM (40 ml) enfriada a -78 °C durante 5 min. Después de agitar a -78 °C durante 40 min, se añadió HCl acuoso 2 M, la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat., después salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El procesado normal y la cromatografía dieron (1,99 g, 6,74 mmol, 68%) del mesilato **30** en forma de un cristal incoloro. HRMS (MH<sup>+</sup>) calc. para C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>SNa: 318,0982. Encontrado 318,0979. Una solución del mesilato **30** (450 mg, 1,53 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a una solución agitada de tiometóxido sódico (200 mg, 2,85 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron tolueno (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y se agitó, las fases se separaron, la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10-50%/éter de petróleo para proporcionar el intermedio **31** (210 mg, 0,849 mmol, 55%). Una solución de este material en metanol (3 ml) se trató con HCl c. (1 ml). Después de 1 h, la solución se concentró a sequedad para dar el compuesto del título **32** en forma de un residuo sólido (0,830 mmol, 98%). El residuo sólido se disolvió en H<sub>2</sub>O (10 ml) o D<sub>2</sub>O (para muestras de

RMN) y el disolvente se retiró (x 3). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 4,40 (c,  $J = 3,1$  Hz, 1 H), 3,67 (dd,  $J = 12,0, 6,6$  Hz, 1 H), 3,50 (dd,  $J = 12,8, 5,1$  Hz, 1 H), 3,28 (dd,  $J = 12,8, 3,0$  Hz, 1 H), 3,22 (dd,  $J = 8,7, 3,4$  Hz, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1 H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H) 2,13 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 73,5, 51,5, 48,6, 45,2, 34,3, 14,9.



Esquema 3

### 5 Ejemplo Preparativo 1.02

**[0063] (3R,4S)-4-(Etiltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina (33).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, el mesilato **30** (260 mg, 0,880 mmol) se procesó para proporcionar el compuesto del título **33** (100 mg, 0,506 mmol, 58%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 4,30 - 4,24 (m, 1 H), 3,53 (dd,  $J = 12,3, 7,2$  Hz, 1 H), 3,37 (dd,  $J = 12,8, 5,2$  Hz, 1 H), 3,14 (dd,  $J = 12,8, 3,1$  Hz, 1 H), 3,07 (dd,  $J = 12,2, 5,7$  Hz, 1 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 2,46 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H) 1,09 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 73,6, 51,5, 48,6, 45,6, 31,7, 26,0, 14,4. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NOS}$ : 162,0947. Encontrado 162,0952.

### 15 Ejemplo Preparativo 1.03

**[0064] (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina (34).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, el mesilato **30** (264 mg, 0,894 mmol) se procesó para proporcionar **34** (139 mg, 0,656 mmol, 73%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 4,41 - 4,37 (m, 1 H), 3,67 (dd,  $J = 12,3, 7,2$  Hz, 1 H), 3,50 (dd,  $J = 12,8, 5,2$  Hz, 1 H), 3,27 (dd,  $J = 12,8, 3,1$  Hz, 1 H), 3,21 (dd,  $J = 12,2, 5,6$  Hz, 1 H), 2,76 - 2,71 (m, 1 H), 2,61 - 2,50 (m, 4H), 1,59 (sextuplete,  $J = 7,3$  Hz), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 73,6, 51,5, 48,6, 45,7, 34,1, 32,1, 22,7, 13,1. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NOS}$ : 176,1104. Encontrado 176,1106.

### 25 Ejemplo Preparativo 1.04

**[0065] Clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina (35).** A una solución de 2-propanotiol (0,36 ml, 3,9 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60% (145 mg, 3,6 mmol). Después de 10 min de agitación, se añadió una solución del mesilato **30** (565 mg, 1,91 mmol) en DMF (10 ml). La agitación se continuó mientras que se dejaba que reacción alcanzara t.a. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con  $\text{NaHCO}_3$  ac., se añadió tolueno y la reacción se procesó normalmente para dar el intermedio en bruto que se sometió a cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (4:1  $\rightarrow$  1:1 v/v) para dar el intermedio (3R,4S)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina limpio en forma de un jarabe incoloro (490 mg, 97%). RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,18-4,11 (m, 1 H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1 H), 3,13 (dd,  $J = 11,1, 6,7$  Hz, 1 H), 2,95 (sept.,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 2,69-2,50 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H), 1,29, 1,27 (s, 3H cada uno). RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: (obsérvese que algunos picos son dobles debido a conversión lenta de rotámeros) 154,93, 79,97, (75,48, 74,64), (52,81, 52,55), (49,69, 49,42), (46,13, 45,35), 35,71, 32,32, 28,87, 23,73, 23,69. Una solución de este material en MeOH (10 ml) se trató con HCl (conc.) 12 N (4 ml) a 40 °C durante 30 min para dar el compuesto del título en bruto **35** que se usó directamente en una reacción de tipo Mannich.

### 40 Ejemplo Preparativo 1.05

**[0066] (3R,4S)-4-(Butiltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina (36).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (438 mg, 1,48 mmol) para proporcionar **36** (284 mg, 1,25 mmol, 84%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 4,40 - 4,36 (m, 1H), 3,66 (dd,  $J = 12,3, 7,2$  Hz, 1H), 3,48 (dd,  $J = 12,8, 5,2$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J = 12,8, 3,1$  Hz, 1 H), 3,21 (dd,  $J = 12,2, 5,6$  Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1 H), 2,62 - 2,50 (m, 4H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 2H), 0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 73,5, 51,5, 48,6, 45,7, 32,2, 31,7, 31,3, 21,7, 13,3. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NOS}$ : 190,1260. Encontrado 190,1257.

### 50 Ejemplo Preparativo 1.06

**[0067] (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina (37).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (300 mg, 1,00 mmol) para proporcionar **37** (692 mg, 0,69 mmol). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,51 - 7,24 (m, 5H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 3,56 (dd,  $J = 12,2, 7,7$  Hz, 1 H), 3,45 (dd,  $J = 12,6, 5,2$  Hz, 1H), 3,26 - 3,00 (m, 3H), 2,88 (dd,  $J = 13,7, 8,3$  Hz, 1 H), 2,48 - 2,37 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 134,5, 130,5, 129,9, 127,6, 73,4, 51,5, 48,4, 45,5, 34,3.

**Ejemplo Preparativo 1.07**

**[0068] (3R,4S)-(4-Fluorofeniltiometil)-3-hidroxi-4-pirrolidina (38).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (281 mg, 0,951 mmol) para proporcionar **38** (160 mg, 0,607 mmol, 64%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 4,41 - 4,36 (m, 1 H), 3,60 (dd,  $J = 12,3, 7,7$  Hz, 1 H), 3,48 (dd,  $J = 12,8, 5,2$  Hz, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (dd,  $J = 13,8, 6,9$  Hz, 1 H), 2,88 (dd,  $J = 13,8, 8,3$  Hz, 1 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 164,2, 160,9, 133,7, 133,6, 129,4, 116,9, 116,6, 73,3, 51,5, 48,4, 45,5, 35,5. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSF}$ : 228,0853. Encontrado 228,0856.

**Ejemplo Preparativo 1.08**

**[0069] (3R,4S)-(4-Clorofeniltiometil)-3-hidroxi-4-pirrolidina (39).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (245 mg, 0,83 mmol) para proporcionar **39** (212 mg, 0,76 mmol, 91%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_4\text{-MeOH}$ ) 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 4,38 - 4,33 (m, 1 H), 3,59 (dd,  $J = 12,0, 7,6$  Hz, 1 H), 3,47 (dd,  $J = 12,4, 4,9$  Hz, 1 H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 2,93 (dd,  $J = 13,6, 9,0$  Hz, 1 H), 2,49 - 2,38 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 135,7, 134,1, 132,9, 130,8, 74,8, 52,9, 49,6, 47,5, 35,8.

**Ejemplo Preparativo 1.09**

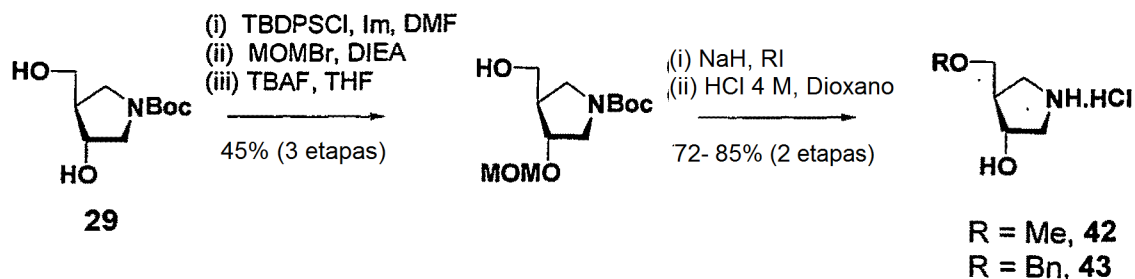
**[0070] (3R,4S)-4-(3-Clorofeniltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina (40).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (300 mg, 1,02 mmol) se procesó para proporcionar **40** (192 mg, 0,685 mmol, 67%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,33 - 7,15 (m, 4H), 4,39 - 4,35 (m, 1 H), 3,59 (dd,  $J = 12,2, 7,7$  Hz, 1 H), 3,47 (dd,  $J = 12,7, 5,1$  Hz, 1 H), 3,28 - 3,04 (m, 3H), 2,89 (dd,  $J = 13,7, 8,3$  Hz, 1 H), 2,49 - 2,41 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 136,9, 134,7, 131,0, 129,3, 128,1, 127,2, 73,4, 51,5, 48,4, 45,3, 34,0. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSCl}$ : 244,0557(4). Encontrado 244,0556 (8).

**Ejemplo Preparativo 1.10**

**[0071] (3R,4S)-4-(Benciltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina (41).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (1,10 g, 3,7 mmol) para proporcionar **41** (730 mg, 2,81 mmol, 76%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,26 - 4,22 (m, 1 H), 3,74 (s, 2H), 3,56 (dd,  $J = 12,4, 7,2$  Hz, 1 H), 3,37 (dd,  $J = 12,8, 5,2$  Hz, 1H), 3,21 (dd,  $J = 12,8, 3,0$  Hz, 3H), 2,07 (dd,  $J = 12,4, 5,5$  Hz, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1 H), 2,47 - 2,34 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 138,7, 129,5, 129,3, 127,9, 73,5, 51,5, 48,5, 45,4, 35,9, 31,8. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}$ : 224,1109. Encontrado 224,1102.

**Ejemplo Preparativo 1.11**

**[0072] (3R,4R)-3-Hidroxi-4-(metoximetil)-pirrolidina (42), Esquema 4.** El diol **29** se manipuló de acuerdo con el Esquema 4 para proporcionar **42**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 4,30 - 4,26 (m, 1 H), 3,52 - 3,28 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 72,1, 71,6, 58,8, 52,0, 46,7, 45,7. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2$ : 132,1019. Encontrado 132,1012.

**Ejemplo Preparativo 1.12**

**[0073] (3R,4R)-4-(Benciloximetil)-3-hidroxi-pirrolidina (43), Esquema 4.** El diol **29** se manipuló de acuerdo con el Esquema 4 para proporcionar **43**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , base libre) 7,32 - 7,15 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 1 H), 3,35 (dd,  $J = 9,8, 7,0$  Hz, 1 H), 3,24 (dd,  $J = 9,8, 7,8$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 11,8, 7,9$  Hz, 1H), 2,75 (dd,  $J = 12,4, 5,5$  Hz, 1 H), 2,57 (dd,  $J = 12,4, 3,4$  Hz, 1 H), 2,36 (dd,  $J = 11,8, 5,7$  Hz, 1 H), 2,15 - 2,05 (m, 1 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 137,6, 129,0, 128,8, 128,6, 74,7, 73,1, 71,0, 53,2, 48,0, 47,6. HRMS ( $\text{MH}^+$ ) calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 208,1332. Encontrado 208,1329.

**Ejemplo Preparativo 1.13**

**[0074] Clorhidrato de (3R,4S)-4-(ciclohexiltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina (44)** A una solución de

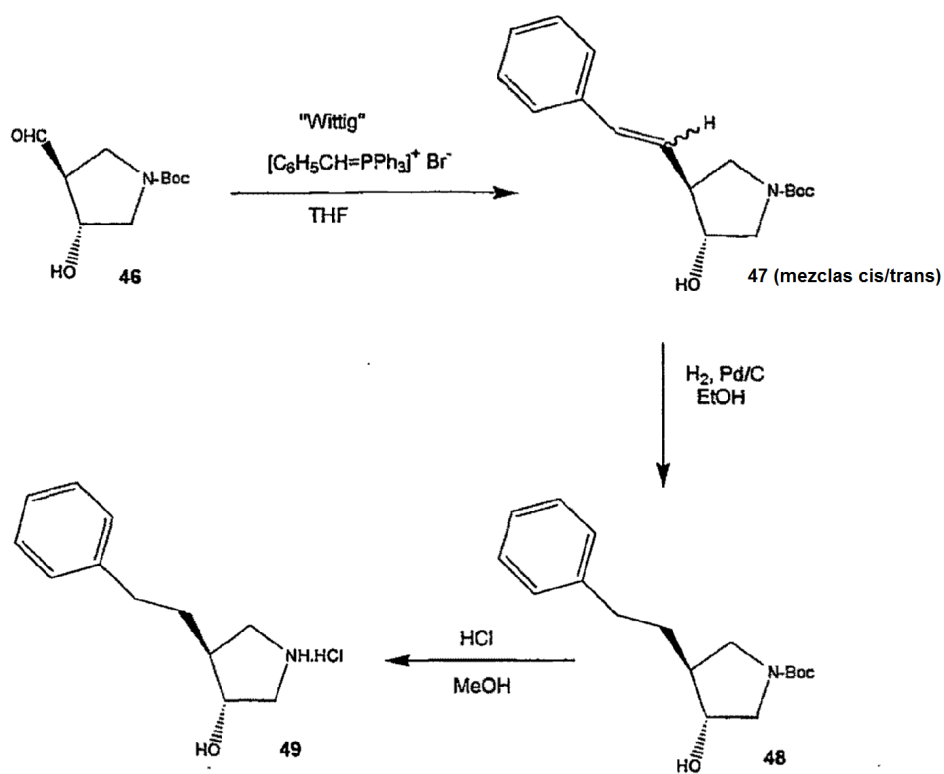
ciclohexilmercaptano (0,47 ml, 3,84 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60% (145 mg, 3,6 mmol). Después de 10 min de agitación, se añadió una solución del mesilato **30** (565 mg, 1,91 mmol) en DMF (10 ml). La agitación se continuó mientras que se dejaba que reacción alcanzara t.a. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac., se añadió tolueno y la reacción se procesó normalmente para dar el intermedio en bruto que se sometió a cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (1:1 v/v) para dar el intermedio (3R,4S)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(ciclohexiltiometil)-pirrolidina limpio en forma de un jarabe incoloro (428 mg, 71%). RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 4,17-4,09 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1 H), 3,15-3,09 (m, 1 H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1 H), 2,32-2,23 (m, 1 H), 1,96 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,24 (m, 5H). RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: (obsérvese que algunos picos son dobles debido a conversión lenta de rotámeros) 154,91, 79,94, (75,57, 74,72), (52,80, 52,55), (49,70, 49,43), (46,24, 45,41), 44,26, 33,99, 33,93, 31,90, 28,87, 26,43, 26,12. Una solución de este material en MeOH (10 ml) se trató con HCl (conc.) 12 N (4 ml) a 40 °C durante 30 min para dar el compuesto del título en bruto **44** que se usó directamente en una reacción de tipo Mannich.

#### 15 Ejemplo Preparativo 1.14

**[0075] (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(4-piridiltiometil)-pirrolidina (45).** Siguiendo el procedimiento general indicado anteriormente, se procesó el mesilato **30** (348 mg, 1,18 mmol) para proporcionar **45** (105 mg, 0,426 mmol, 36%). RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,51 - 4,46 (m, 1 H), 3,74 (dd, J = 12,4, 7,8 Hz, 1 H), 3,57 (dd, J = 12,8, 5,5 Hz, 1 H), 3,44 (dd, J = 13,6, 7,3 Hz, 1H) 3,34 - 3,22 (m, 3H), 2,78 - 2,60 (m, 1 H). RMN de <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) 164,1, 139,4, 122,9, 73,4, 51,4, 48,4, 44,3, 31,3. HRMS (MH<sup>+</sup>) calc. para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OS: 211,0900. Encontrado 211,0908.

#### 25 Ejemplo Preparativo 2.01

**[0076] Clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-feniletíl)-pirrolidina (49), Esquema 5.** A una suspensión de bromuro de benciltrifetilfosfonio (1,75 g, 4,97 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de argón a 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, el aldehído **46** (335 mg, 1,56 mmol) [G.B. Evans, R.H. Fumeaux, A. Lewandowicz, V.L. Schramm, and P.C. Tyler, Second-Generation Transition State Analogues of Human Purine Nucleoside Phosphorylase, J. Med. Chem., 46 (2003) 5271-5276] en THF (5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante 12 h. Después, la reacción se detuvo con agua (1 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (15 ml), después agua (15 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía para proporcionar una mezcla aprox. 1:3 de cis/trans de (3R,4S)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(2-fenileténil)-pirrolidina (**47**) en forma de un jarabe (290 mg, 64%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: trans: 7,28 (m, 5H), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 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, 10,0 Hz, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,65 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). A una solución del intermedio **47** (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 eliminó al vacío para dar (3R,4S)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(2-feniletíl)pirrolidina (**48**) en forma de un jarabe, 254 mg (87%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 de <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (obsérvese que algunos picos son dobles debido a 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. A una solución del intermedio **48** (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 destilación azeotrópica con tolueno, el compuesto del título en bruto clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-feniletíl)pirrolidina **49** se obtuvo en forma de un sólido (202 mg, 0,89 mmol, 102%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm: 7,14 (m, 5H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,8, 7,4 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 12,3, 4,9 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,3, 2,8 Hz, 1 H), 3,02 (dd, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H). RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm: 142,94, 129,93, 129,89, 127,56, 75,56, 52,90, 48,55, 47,28, 35,18, 34,44.



Esquema 5

## Ejemplo Preparativo 2.02

## Clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina (52)

5  
 [0077] La síntesis de este compuesto sigue la misma ruta general indicada en el esquema 5 [véase Ejemplo Preparativo 2.01]. A una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (2,9 g, 6,93 mmol) en THF seco (15 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C se le añadió BuLi 1,6 M en THF (4 ml, 6,40 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, el aldehído **46** (580 mg, 2,69 mmol) en THF (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante 12 h. Después, la reacción se detuvo con agua (1 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (15 ml) después agua (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía para proporcionar (3R,4S)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-propenil-pirrolidina (**50**) en forma de un jarabe de color amarillo claro (165 mg, 27%). A una solución del intermedio **50** (165 mg, 0,73 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió Pd al 10%/C (60 mg) y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después de la filtración, el disolvente se retiró al vacío para dar (3R,4S)-N-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina (**51**) en forma de un jarabe (172 mg, 102%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 3,98-3,96 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 3H), 3,22-3,18 (m, 1 H), 3,10-3,01 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 1 H), 0,94-0,89 (m, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm (obsérvese que algunos picos son dobles debido a conversión lenta de rotámeros): 155,20, 79,69, (75,53, 74,76), (53,10, 52,80), (49,94, 49,38), (46,19, 45,67), 34,04, 28,83, 21,27, 14,47. A una solución del intermedio **51** (172 mg, 0,75 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 retirada del disolvente al vacío y de destilación azeotrópica con tolueno, el compuesto del título en bruto clorhidrato de (3R,4S)-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina (**52**) se obtuvo en forma de un jarabe (138 mg, 0,83 mmol, 111%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm: 4,20-4,16 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1 H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1 H), 2,23-2,17 (m, 1 H), 1,55-1,28 (m, 4H), 0,98-0,94 (m, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm: 75,65, 52,82, 50,30, 47,45, 34,69, 22,30, 14,78.

## Ejemplo Preparativo 3.01

30  
 [0078] **9-Deaza-adenina**. Se añadió 6-cloro-9-deazapurina (3 g, 19,5 mmol) a una solución saturada de amoniaco en etanol (30 ml). La suspensión resultante se calentó a 130 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La solución homogénea se enfrió, se añadió gel de sílice ultrarrápido y la suspensión se concentró al vacío. El sólido resultante se cargó sobre la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:1 v/v) para proporcionar 9-deaza-adenina en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,16 g, 80%). RMN de <sup>13</sup>C (d<sub>4</sub>-MeOH) δ ppm: 153,1, 149,9, 145,2, 131,3, 113,8, 101,6.

35

**Ejemplo Preparativo 4.01**

5 **[0079] (3R,4R)-3-Hidroxi-4-metanosulfonilo-pirrolidina (53).** Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4M, 2 ml) se añadió a una solución agitada del mesilato **30** (169 mg, 0,572 mmol) en metanol (3 ml). Después de agitar a TA durante 12 h, los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo al que se le añadieron metanol (x 2) y después D<sub>2</sub>O, y se evaporó para dar el compuesto del título **53** (120 mg, 0,518 mmol, 91%). RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 4,55 - 4,35 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 12,5, 8,4 Hz, 1 H), 3,50 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1 H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,82 - 2,67 (m, 1 H). RMN de <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) 71,3, 69,2, 52,0, 46,0, 45,3, 36,9. HRMS (MH<sup>+</sup>) calc. para C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S: 196,0638. Encontrado 196,0648.

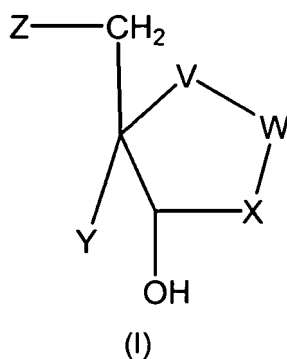
10 **APLICABILIDAD INDUSTRIAL**

15 **[0080]** La presente invención proporciona una vía sintética útil para compuestos que son inhibidores de PNP, PPRT, MTAN, MTAP y/o NH. Los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de PNP, PPRT, MTAN, MTAP y/o NH es deseable. Dichas enfermedades incluyen cáncer, infección bacteriana, infección protozoaria o enfermedades mediadas por células T.



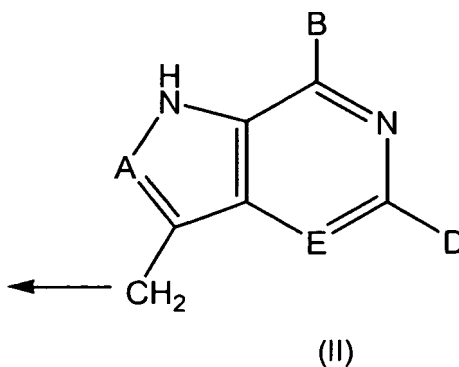
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



5 donde:

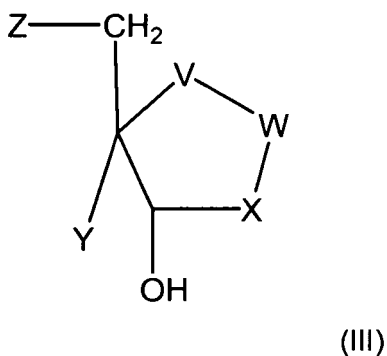
- V es CH<sub>2</sub> and W es NR<sup>1</sup>;
- X es CH<sub>2</sub>;
- Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo;
- Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo sulfonato saliente, SQ, OQ y Q, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido; y
- R<sup>1</sup> es un radical de la fórmula (II)



15 donde:

- A es CH;
- B se selecciona entre OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> y halógeno, donde R<sup>6</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;
- D se selecciona entre NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup> e hidrógeno, donde R<sup>7</sup> es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido; y
- E es N;

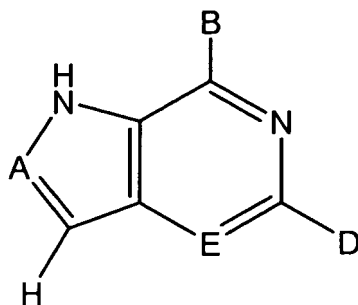
25 que incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)



donde:

- V es CH<sub>2</sub> y W es NH;  
 X es CH<sub>2</sub>;  
 Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno e hidroxil; y  
 Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxil, un grupo sulfonato saliente, SQ, OQ y Q, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido;

con un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

- 10 donde A, B, D y E son como se han definido anteriormente;  
 y con formaldehído o paraformaldehído.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde Z es hidrógeno, halógeno, hidroxil, SQ u OQ, donde Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido.
- 15 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde Y es H.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde D es H o NH<sub>2</sub>.
- 20 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde B es NH<sub>2</sub>, OH o Cl.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde Z es metanosulfonato, p-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato.
- 25 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, donde Z es metanosulfonato.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde los compuestos de fórmula (III) y (IV) se hacen reaccionar con formaldehído.
- 30 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I) es:
- (3R,4R)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(benciltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 35 (3R,4S)-4-(4-clorofeniltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(6-cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metanosulfonyl)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(etilmetil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 40 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(butiltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-4-(4-fluorofeniltiometil)-3-hidroxi-pirrolidina;  
 45 (3R,4S)-4-(3-clorofeniltiometil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(ciclohexiltiometil)pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-piridiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metoximetil)-pirrolidina;  
 (3R,4R)-4-(benciloximetil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 50 (3R,4R)-1-[(9-deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;  
 (3R,4S)-4-(butiltiometil)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina;  
 (3R,4S)-1-[(9-deaza-6-cloro-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-propil-pirrolidina;  
(3R,4S)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-propilpirrolidina; o  
(3R,4S)-1-[(9-deazahipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina.

5 10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que incluye:

- 10 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 y con formaldehído o paraformaldehído, donde uno cualquiera o más de V, W, X, Y y Z del compuesto de fórmula (III) está protegido con un grupo protector adecuado; y  
(ii) eliminar el uno o más grupos protectores para dar el compuesto de fórmula (I).

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que incluye:

- 15 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 y con formaldehído o paraformaldehído, donde uno cualquiera o más de A, B, D y E del compuesto de fórmula (IV) se protege con un grupo protector adecuado; y  
(ii) eliminar el uno o más grupos protectores para dar el compuesto de fórmula (I).

12. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que incluye:

- 20 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 y con formaldehído o para-formaldehído, donde uno cualquiera o más de V, W, X, Y y Z del compuesto de fórmula (III) está protegido con un grupo protector adecuado y donde uno cualquiera o más de A, B, D y E del compuesto de fórmula (IV) está protegido con un grupo protector adecuado; y  
25 (ii) eliminar el uno o más grupos protectores para dar el compuesto de fórmula (I).

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

5

## Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5985848 A [0004] [0032]
- US 6066722 A [0004] [0032]
- WO 0219371 A [0004] [0032]
- NZ 0300186 W [0005] [0009] [0029] [0033]
- NZ 0000048 W [0030]

10

## Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- V.L. Schramm. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2002, vol. 1587, 107-117 [0002]
- G.A. Kicska et al. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, 3226-3231 [0003]
- Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Longmans, 1978, 812-814 [0007]
- G.A. Modnikova et al. Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. III. 7-Aminomethyl-substituted pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. *Khim.-farm. Zh.*, 1983, 352-356 [0008]
- V.V. Filichev; E.B. Pedersen. Synthesis of 1'-aza-C-nucleosides from (3R,4R)-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol. *Tetrahedron*, 2001, vol. 57, 9163-9168 [0008]
- T. W. Greene; P. G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons Inc, 1999 [0028]
- R.H. Furneaux; P.C. Tyler. Process for Preparing Inhibitors of Nucleoside Metabolism and Substrates. *J. Org. Chem.*, 1999, vol. 64, 8411-8412 [0030]
- Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Tyler, P.C.; Schramm, V.L. *Org. Lett.*, 2003, vol. 5, 3639-3640 [0036]
- Furneaux; Tyler. *J. Org. Chem.*, 1999, vol. 64, 8411-8412 [0037] [0055]
- Evans et al. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 5271-5276 [0037] [0055] [0062]
- Evans. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 5271-5276 [0037]
- K. Imai. *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, vol. 12, 1030 [0041] [0058]
- G.B. Evans; R.H. Fumeaux; A. Lewandowicz; V.L. Schramm; P.C. Tyler. Second-Generation Transition State Analogues of Human Purine Nucleoside Phosphorylase. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 5271-5276 [0076]