

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 503**

51 Int. Cl.:

C07H 19/14 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2009 PCT/CZ2009/000004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2009 WO09089804**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09702842 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2231689**

54 Título: **Nuevos citostáticos nucleósidos 7-deazapurina**

30 Prioridad:

18.01.2008 US 22247

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.01.2017

73 Titular/es:

**INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
BIOCHEMISTRY OF THE ACADEMY OF
SCIENCES OF THE CZECH REPUBLIC (100.0%)
Flemingovo namesti 2
166 10 Praha 6, CZ**

72 Inventor/es:

**HOCEK, MICHAL y
NAUS, PETR**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 598 503 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).

Nuevos citostáticos nucleósidos 7-deazapurina

5

Descripción

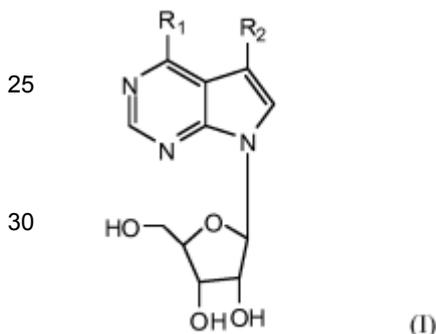
Antecedentes del invento

10 **[0001]** Actualmente, existe la necesidad de agentes nuevos que sean útiles para tratar el cáncer.

Resumen del invento

15 **[0002]** Algunos derivados de nucleósidos que son potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer se presentaron en WO2005/021568 A2, WO00/75158 A2 o por Hocek M. et al (J. Med. Chem. 2005,48 (18), 5869-5873), Silhar P. et al (Org. Lett. 2004,16 (19) 3225-3228 y Bioorg. Med. Chem. 2008, 16 2328-2366). Ramasamy K. et al. (J. Med. Chem. 1990,33, 1220-1225) presenta la síntesis de derivados de nucleósidos de 7-deazapurina como compuestos potenciales anti cáncer.

20 **[0003]** Este invento facilita compuestos anti cáncer. Asimismo, en una implementación del invento se presenta un compuesto del invento, que es un compuesto de la fórmula I:



40 R_1 es (C_1-C_6) alquilo, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, arilo, aril (C_1-C_6) alquilo, heteroarilo seleccionado de furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo o pirazolilo, o heteroaril (C_1-C_6) alquilo, donde cada arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxil; y R_2 es hidrógeno, heteroarilo, halo, o arilo que se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxil; o una de sus sales.

45 **[0004]** El invento también presenta una composición farmacéutica que comprende a un compuesto de la fórmula I, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y a uno de sus excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 **[0005]** El invento también presenta a compuestos de la fórmula I, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para inhibir el crecimiento tumoral o la proliferación de células tumorales/cancerígenas in vitro o in vivo que comprende contactar a un sujeto, que necesite aquel tratamiento, con un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 **[0006]** El invento también presenta un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento del cáncer, en un animal, que comprende administrar a dicho animal un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 **[0007]** El invento también presenta a compuestos de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para la inhibición de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende, administrar a dicho animal un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65 **[0008]** El invento también presenta el uso de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerígenas o la proliferación celular en células tumorales/cancerígenas, o para retrasar el progreso del ciclo celular en células tumorales/cancerígenas, y para el tratamiento del cáncer en un animal.

[0009] El invento también presenta el uso de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para inhibir una enfermedad neoplásica en un animal.

5

[0010] El invento también presenta procesos sintéticos e intermedios sintéticos que son útiles para preparar a los compuestos de la fórmula (I) o sus sales.

Descripción detallada

10

[0011] Para propósitos de interpretar esta especificación, las siguientes definiciones aplicarán y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán al plural y viceversa.

15

[0012] Tal como se utiliza en este documento, el término “alquilo” se refiere a una partícula de hidrocarburos ramificada o no ramificada. Preferiblemente el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos carbonos, de 1 a 10 átomos carbonos, de 1 a 7 átomos carbonos, o de 1 a 4 átomos carbonos. Ejemplos representativos de alquilos incluyen, pero no se limitan a, metilos, etilos, *n*-propilos, *iso*-propilos, *n*-butilos, *sec*-butilos, *iso*-butilos, *terc*-butilos, *n*-pentilos, isopentilos, neopentilos, *n*-hexilos, 3-metilhexilos, 2,2- dimetilpentilos, 2,3-dimetilpentilos, *n*-heptilos, *n*-octilos, *n*-nonilos, *n*-decilos y similares. Cuando un grupo alquilo incluye a uno o más enlaces insaturados, se podrían denominar como grupos alquénilos (doble enlace) o alquínilos (triple enlace). Además, cuando un grupo alquilo se enlaza a un grupo arilo (definido más adelante), podría denominarse como un grupo “ariloalquilo”.

20

25

[0013] Tal como se utiliza en este documento, el término “alcoxi” se refiere a un alquil-O-, donde el alquilo se define en secciones anteriores de este documento. Ejemplos representativos de alcoxis incluyen, pero no se limitan a, metoxis, etoxis, propoxis, 2-propoxis, butoxis, *terc*-butoxis, pentiloxis, hexiloxis, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Tal como se utiliza en este documento, el término “alcoxi inferior” se refiere a los grupos alcoxi que tienen 1-7 carbonos y preferiblemente 1-4 carbonos.

30

35

[0014] El término “arilo” se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-20 átomos carbonos en la porción anular. Preferiblemente, el arilo es un (C₆-C₁₀)arilo. Ejemplos no limitantes incluyen a fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por 1-4 sustituyentes, tal como alquilos, trifluorometilos, cicloalquilos, halos, hidroxis, alcoxis, acilos, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O- sustituidos opcionalmente, aminos, tioles, alquiltios, ariltios, nitros, cianos, carboxis, alquil-O-C(O)-, carbamoilos, alquiltionos, sulfonilos, sulfonamidos, heterocicloalquilos sustituidos opcionalmente y similares.

40

[0015] Además, el término “arilo” tal como se utiliza en este documento, también se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático individual, o varios anillos aromáticos que se fusionan entre sí, se enlazan covalentemente, o se enlazan a un grupo en común tal como una molécula de metileno o de etileno. El grupo enlazador en común también puede ser un carbonilo tal como en la benzofenona u oxígeno tal como en el difeniléter o nitrógeno tal como en la difenilamina.

45

50

[0016] Tal como se utiliza en este documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema anular monocíclico- o bicíclico- o policíclico- fusionado, que tiene de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema anular de 5-10 miembros. Comúnmente, los grupos heteroarilos incluyen a 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3-o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

55

60

65

[0017] El término “heteroarilo” también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilos, cicloalifáticos, o heterocicloalquilos, donde el radical o el punto de adherencia está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8-indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-benzisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H- furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, o 8-5H-pirido[2,3-d]-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-,

o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Grupos heteroari fusionados típicos incluyen pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

[0018] Un grupo heteroarilo podría ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico.

[0019] Tal como se utiliza en este documento, el término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0020] Tal como se utiliza en este documento, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Además, tal como se utiliza en este documento, el término “un isómero óptico” se refiere a cualquiera de varias configuraciones estereoisoméricas que podrían existir para un compuesto específico de este invento e incluye a isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente podría adherirse al centro quiral o a un átomo carbono. Por lo tanto, el invento incluye a enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. Los “enantiómeros” son una pareja de estereo isómeros que no son imágenes de espejo y no pueden superponerse entre sí. Una mezcla de 1:1 de una pareja de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término utilizado para designar a una mezcla racémica cuando sea apropiado. El término “diaestereómero” se refiere a un estereoisómero que tiene por lo menos 2 átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo al sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral podría especificarse ya sea por R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextro- o levógiro) en la que rotan a la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos y podrían, por lo tanto, dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que podrían definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S). La intención de este invento es incluir a todos los isómeros posibles, incluyendo a mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. (R)- y (S)- isómeros ópticamente activos podrían prepararse utilizando reactivos sintónicos o quirales, o utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente podría ser una configuración E o Z. Si el compuesto contiene a un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo podría tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también deben incluirse.

[0021] Tal como se utiliza en este documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de este invento y, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde cualquier otro punto de vista. En muchos casos, los compuestos de este invento son capaces de formar ácidos y/o sales bases debido a la presencia de grupos aminos y/o carboxilos o grupos similares a estos (por ejemplo, el fenol o el ácido hidroxámico). Sales ácidas farmacéuticamente aceptables de adición pueden formarse con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse a las sales incluyen, por ejemplo, al ácido hidrocórico, al ácido hidrobromico, al ácido sulfúrico, al ácido nítrico, al ácido fosfórico, y similares. Ácidos orgánicos de los cuales se puede derivar a las sales incluyen, por ejemplo, al ácido acético, al ácido propiónico, al ácido glicólico, al ácido pirúvico, al ácido oxálico, al ácido maléico, al ácido malónico, al ácido succínico, al ácido fumárico, al ácido tartárico, al ácido cítrico, al ácido benzoico, al ácido cinámico, al ácido madnólico, al ácido metanosulfónico, al ácido etanosulfónico, al ácido p-toluenosulfónico, al ácido salicílico, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables de adición provenientes de bases pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales se puede derivar a las sales incluyen, por ejemplo, al sodio, al potasio, al litio, al amonio, al calcio, al magnesio, al hierro, al zinc, al cobre, al manganeso, al aluminio, y a similares; particularmente se prefiere a sales de amonio, de potasio, de sodio, de calcio y de magnesio. Las bases orgánicas de las cuales se puede derivar a las sales incluyen, por ejemplo, a aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen a aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, específicamente tales como la isopropilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, latripropilamina, y etanolamina, la sales farmacéuticamente aceptables de este invento pueden sintetizarse de un compuesto padre, de una partícula básica o ácida, o por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, aquellas sales pueden prepararse al reaccionar a formas de ácidos libres de estos compuestos con un monto estequiométrico de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg, o K), o reaccionando a formas de bases libres de estos compuestos con un monto estequiométrico del ácido apropiado. Aquellas fracciones se ejecutan comúnmente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los 2. Generalmente, se prefiere un medio acuoso como el éter, como el acetato etílico, como el etanol, como el isopropanol, o como el acetonitrilo, cuando esto sea práctico. Listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington), 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), que se incorpora a este documento por referencia.

5 [0022] Tal como se utiliza en este documento, el término “portador/excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye a cualquiera y a todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes anti bacterianos, agentes fungicidas), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, medicamentos, estabilizadores de medicamentos, enlazadores, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como sus materiales y sus combinaciones, tal como lo conocería cualquier persona con conocimiento en la industria (refiérase a, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington), 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, incorporada a este documento por referencia). Se contempla el uso de cualquier portador convencional en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas, excepto si fuese incompatible con el ingrediente activo.

15 [0023] El término “monto terapéuticamente efectivo” de un compuesto de este invento se refiere a un monto del compuesto de este invento que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o aliviará los síntomas, retrasará o desacelerará el progreso de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etcétera. En una implementación preferida, el “monto efectivo” se refiere al monto que inhibe o reduce la proliferación de las células cancerígenas, o que inhibe o reduce el crecimiento del tumor/cáncer in vitro o in vivo, o inhibe o reduce la enfermedad neoplásica en un sujeto tal como un mamífero. En otra implementación preferida, también se refiere al monto que reduce el tamaño del tumor/cáncer primario, inhibe la infiltración de las células cancerígenas a los órganos periféricos, retrasa o detiene la metástasis tumoral, o alivia, por lo menos hasta 20 cierto punto, uno o más síntomas asociados con el tumor o el cáncer, etcétera.

25 [0024] Tal como se utiliza en este documento, el término “sujeto” se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una implementación preferida, el sujeto es un humano.

30 [0025] Tal como se utiliza en este documento, el término “una enfermedad” o “un trastorno” se refiere a cualquier perturbación o anomalía funcional; un estado físico o mental mórbido. Refiérase a Dorland’s Illustrated Medical Dictionary (Diccionario Médico Ilustrado de Dorland), (W.B. Saunders Co. 27^a ed. 1988).

35 [0026] Tal como se utilizan este documento, el término “inhibición” o “inhibir” se refiere a la reducción o a la supresión de una condición, síntoma o enfermedad específica, o una reducción significativa en la línea base de la actividad de una actividad o proceso biológico. En una implementación, se refiere a la capacidad de causar la reducción de un tumor o del crecimiento del cáncer, o la reducción del tamaño del tumor o del cáncer.

40 [0027] Tal como se utiliza en este documento, el término “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una implementación, a aliviar la enfermedad o el trastorno (es decir, contrarrestar o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos un de sus síntomas clínicos). En otra implementación el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar por lo menos un parámetro físico, que podrían no ser discernible por el paciente. En otra implementación adicional, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a la modulación de la enfermedad o del trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma inservible), psicológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra implementación adicional, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo 45 o progreso de la enfermedad o trastorno.

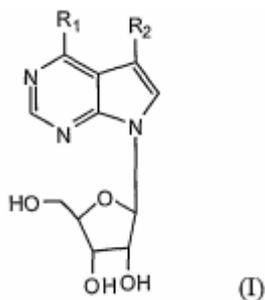
50 [0028] Tal como se utiliza en este documento, el término “un”, “uno”, “el” y términos similares utilizados en el contexto de este invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse que abarcan al singular y plural a menos que se indique de otra forma en este documento o que lo contradiga claramente el contexto. La recitación de los rangos de valores en este documento tiene el mero propósito de servir como un método de resumen para referirse individualmente a cada valor separado que caiga por dentro de ese rango. A menos que se indique de otra forma en este documento, cada valor individual está incorporado a la especificación como si se recitara individualmente en este documento. Todos los métodos aquí descritos pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra forma en este documento o cuando se indique de otra forma por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) aquí indicado tiene el mero propósito de ilustrar mejor al invento y no de establecer una limitación en el enfoque del invento. Ningún lenguaje en la especificación deberá considerarse como que indica a cualquier elemento no declarado esencial para el uso del invento.

60 [0029] En un aspecto, este invento suministra un compuesto de la fórmula (I):

donde:

65

5



10

R_1 es (C_1 - C_6)alquilo, hidroxil(C_1 - C_6)alquilo, arilo, arilo(C_1 - C_6)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1 - C_6)alquilo, o halo, donde cada arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1 - C_6)alquilo, (C_1 - C_6)alcoxi, (C_1 - C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxil; y

15

R_2 es hidrógeno, heteroarilo, halo o arilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1 - C_6)alquilo, (C_1 - C_6)alcoxi, (C_1 - C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxil; o una de sus sales.

20

[0030] En otra implementación, este invento presenta a los compuestos de la fórmula (I), donde R_1 es un heteroarilo de 5 miembros o hidroxil- (C_1-C_4) alquilo, R_2 es hidrógeno, o halo, o una de sus sales.

25

[0031] En otra implementación, este invento presenta a los compuestos de la fórmula (I), donde R_1 es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo, R_2 es hidrógeno o halo, o una de sus sales.

30

[0032] Este invento presenta a los compuestos de la fórmula I, a composiciones farmacéuticas que utilizan a aquellos compuestos que comprenden a sus sales farmacéuticamente aceptables, o a uno de sus portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables, y a los métodos de uso de aquellos compuestos.

35

[0033] Cualquier átomo carbono asimétrico en los compuestos de este invento puede presentarse en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S).

40

[0034] Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diaestereómeros, racematos geométricos u ópticos puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionadas.

45

[0035] Cualquiera racemato resultante de los productos finales o intermedios puede transformarse a las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diaestereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y liberando al compuesto ácido o básico ópticamente activo. En específico, la partícula hidroxamida o sulfonamida podría, por lo tanto, utilizarse para convertir a los compuestos de este invento a sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante la cristalización fraccional de un complejo metálico (por ejemplo, Zn^{2+}) formado con un co-ligando ópticamente activo, por ejemplo, L- o D-histidina. Los productos racémicos también pueden convertirse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC - high pressure liquid chromatography) utilizando un adsorbente quiral.

50

[0036] Se apreciará por aquellas personas con conocimiento en la industria que los compuestos del invento que tengan un centro quiral podrían existir, y estar, aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos podrían mostrar polimorfismos. Debe entenderse que este invento abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o sus mezclas, de un compuesto del invento, que presenta propiedades útiles aquí descritas, y se conoce bien en la industria como preparar a las formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante la resolución de la forma racémica mediante técnicas de re - cristalización, mediante la síntesis a partir de materiales de inicio ópticamente activos, mediante una síntesis quiral, o mediante una separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral.

55

[0037] Los valores específicos listados a continuación para radicales, sustituyentes, y rangos, son para propósitos de ilustración únicamente; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de rangos definidos para los radicales y los sustituyentes.

60

65

[0038] Específicamente, (C_1 - C_6)alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, o hexilo; (C_1 - C_6)alcoxi puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi; hidroxil(C_1 - C_6)alcoxi puede ser hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxihexilo, o 6-hidroxihexilo; (C_1 - C_6)alquiltio puede ser metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio, o hexiltio; arilo puede ser fenilo, indenilo, o naftilo; y heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo,

triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

- 5 **[0039]** Un valor específico para R₁ es (C₁-C₆)alquilo.
- [0040]** Un valor específico para R₁ es un etilo.
- [0041]** Un valor específico para R₁ es un arilo sustituido opcionalmente con uno o más (C₁-C₆)alcoxis.
- 10 **[0042]** Un valor específico para R₁ es un fenilo, 4-fluorfenilo o 4-metoxifenilo.
- [0043]** Un valor específico para R₁ es un aril(C₁-C₆)alquilo.
- [0044]** Un valor específico para R₁ es un bencilo.
- 15 **[0045]** Un valor específico para R₁ es un heteroarilo que consiste de furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo.
- [0046]** Un valor específico para R₁ es hidroxil(C₁-C₆)alquilo.
- 20 **[0047]** Un valor específico para R₁ es 2-hidroximetilo.
[0048] Un valor específico para R₂ es halo.
- [0049]** Un valor específico para R₂ es cloro.
- 25 **[0050]** Un valor específico para R₂ es flúor.
- [0051]** Un valor específico para R₂ es un heteroarilo.
- 30 Un valor específico para R₂ es un furanilo o tienilo.
- [0052]** Un valor específico para R₂ es un fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)alquilo.
- 35 **[0053]** Un valor específico para R₂ es 4-metoxifenilo o 4-metilfenilo.
- [0054]** Un grupo específico de compuestos de la fórmula I son compuestos en los cuales R₁ es un heteroarilo seleccionado de furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo y R₂ es cloro o flúor.
- 40 **[0055]** En una implementación del invento, el compuesto de la fórmula I excluye a compuestos en los cuales R₁ es un fenilo no sustituido y R₂ es hidrógeno.
- 45 **[0056]** Los compuestos de este invento son útiles para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerígenas o la proliferación celular en células tumorales/cancerígenas, desacelerando el progreso del ciclo celular de células tumorales/cancerígenas. Adicionalmente, los compuestos de este invento demostraron inducir la apoptosis. La inducción de la apoptosis se utiliza como un método importante de quimioterapia para tratar a cánceres/tumores. Asimismo, los compuestos de este invento tienen propiedades farmacéuticas valiosas, pueden ser útiles como agentes antiproliferativos y antitumorales/anticancerígenos.
- 50 **[0057]** Por lo tanto, en un aspecto, los compuestos de este invento pueden utilizarse para inhibir la proliferación celular in vitro e in vivo. En una implementación, los compuestos de este invento pueden utilizarse para inhibir la proliferación celular en una célula tumoral/cancerígena al contactar a la célula tumoral/cancerígena con un monto efectivo de dichos compuestos. En una implementación, los compuestos de este invento pueden utilizarse para tratar a enfermedades o condiciones de proliferación celular. Dichas enfermedades pueden incluir, pero no se limitan a, el cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades de hongos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria de intestinos, la proliferación celular inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugías, angioplastia, y similares.
- 55 **[0058]** En otro aspecto, los compuestos de este invento pueden utilizarse para inhibir el crecimiento tumoral/cancerígeno ya sea in vitro e in vivo. En una implementación, los compuestos pueden utilizarse para inhibir el crecimiento tumoral/cancerígeno al contactar a la célula tumoral/cancerígena con un monto efectivo de dichos compuestos. En una implementación, el invento presenta a un método para utilizar los compuestos de este invento para inhibir el crecimiento tumoral o cancerígeno. Los tumores o cánceres que son tratables de acuerdo a los métodos incluyen, por ejemplo, tumores o cánceres ubicados en las mamas, en los pulmones, en las tiroides, en el nódulo linfático, en el sistema genitourinario, en los riñones, en la uretra, en la vejiga, en los
- 60
- 65

ovarios, en los testículos, en la próstata, en el sistema músculoesquelético, en los huesos, en los músculos esqueléticos, en la médula ósea, en la tráquea gastrointestinal, en el estómago, en el esófago, en el intestino delgado, en el colon, en el recto, en el páncreas, en el hígado, en los músculos lisos, en el sistema nervioso central o periférico, en el cerebro, en la médula espinal, en los nervios, en la cabeza, en el cuello, en los oídos, en los ojos, en la nasofaringe, en la orofaringe, en la glándula salival, en el sistema cardiovascular, en la cavidad oral, en la lengua, en la laringe, en la hipofaringe, en los tejidos suaves, en la piel, en el cuello uterino, en el ano, en la retina, y/o en el corazón de un mamífero.

[0059] En una implementación, los compuestos de este invento son útiles para tratar a una enfermedad neoplásica, o a un tumor/cáncer. Tal como se utiliza en este documento, el término "enfermedad neoplásica" se refiere a cualquier crecimiento anormal de células o tejidos ya sean benignas (no cancerígenas) o malignas (cancerígenas). Las enfermedades neoplásicas que son tratables de acuerdo a los métodos del invento incluyen a, por ejemplo, micoplasmas desde leucemias mielógenas agudas, leucemias linfocíticas crónicas, leucemias mielógenas crónicas, linfomas cutáneos de células T, leucemias de células peludas y linfomas que no son de Hodgkin.

[0060] Adicionalmente, este invento presenta:

- Un compuesto de este invento para su uso como un medicamento;
- El uso de un compuesto de este invento para la preparación de un medicamento para la inhibición de la proliferación celular en células tumorales/cancerígenas, o la desaceleración del progreso del ciclo celular en células tumorales/cancerígenas;
- El uso de un compuesto de este invento para la preparación de un medicamento para tratar a enfermedades o condiciones de proliferación celular;
- El uso de un compuesto de este invento para la preparación de un medicamento para inhibir al crecimiento tumoral/cancerígeno in vitro e in vivo;
- El uso de un compuesto de este invento para la preparación de un medicamento para tratar a una enfermedad neoplásica.
- El uso de un compuesto de este invento para la preparación de un medicamento para tratar a un tumor o a un cáncer.

[0061] Los procesos para preparar los compuestos de la fórmula I se presentan como implementaciones adicionales del invento y se ilustran por los siguientes procedimientos en los cuales los significados de los radicales genéricos se presentan en secciones anteriores de este documento a menos que se clasifiquen de otra forma.

[0062] Un compuesto de la fórmula I puede prepararse de la siguiente forma.

Química

[0063] Reacciones de acoplamiento transversales catalizadas por paladio de ribosida de 6-cloro-7-deazapurina 1 (esquema 1, tabla 1) con los reactivos de ácidos borónicos, de zinc, de estaño y de aluminio suministran a las 7-deazapurinas 6-sustituidas protegidas 2a-l, que están desprotegidas entonces mediante un tratamiento con un 90% de ácido trifluoroacético acuoso generando a las ribosidas libres finales 3a-31. Debe tomarse en cuenta que bajo estas condiciones ácidas también se remueven a los grupos Boc protectores de N (registro 8) y a tritilos (registro 10). En el caso del derivado del 6-hidroximetilo (registro 12) el grupo benzoilo está desprotegido cuantitativamente con metóxido de sodio en metanol antes de la desprotección ácida final.

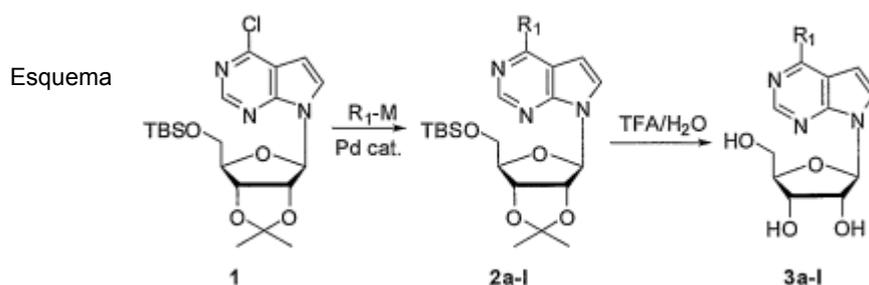
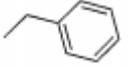
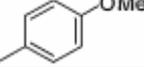
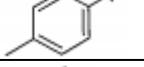
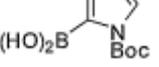
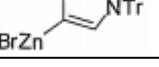
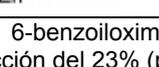


Tabla 1. Acoplamientos transversales y desprotecciones.

Registro	R ₁	R ₁ -M (o M)	Producto del acoplamiento transversal (producción)	Producto de desprotección (producción)
1		Et ₃ Al	2a (82%)	3a (100%)
2		ZnCl	2b (93%)	3b (85%)
4		B(OH) ₂	2d (100%)	3d (62%)
5		B(OH) ₂	2e (77%)	3e (94%)
6		SnBu ₃	2f (93%)	3f (63%)
7		SnBu ₃	2g (95%)	3g (88%)
8			2h (76%)	3h (83%)
9		SnBu ₃	2i (90%)	3i (85%)
10			2j (66%)	3j (93%)
11		B(OH) ₂	2k (95%)	3k (83%)
12			2l (54%) ^a	3l (92%)

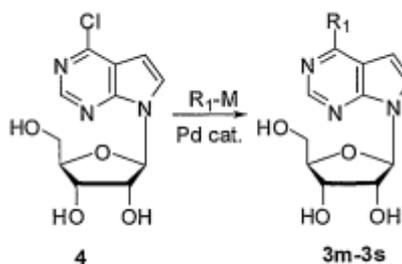
^a Adicionalmente al derivado 6-benzoiloximetilo 2l, la cromatografía también generó a un derivado de 6-hidroximetilo 2l' con una producción del 23% (por lo tanto, una producción total de una introducción de hidroximetilo del 77%). Este producto viene de una desprotección parcial del grupo benzoilo durante el proceso acuoso.

45

[0064] Otras ribosidas de 6-hetaril-7-deazapurina 3m-3s (esquema 2, tabla 2) se preparan directamente de ribosidas de 6-cloro-7-deazapurina 4 principalmente mediante la reacción acuosa de acoplamiento transversal de Suzuki realizada bajo las condiciones de Shaughnessy (registros 1-6) o mediante la reacción de Stille (registro 7). En el caso de la partícula de triisopropilsililo protectora de N derivada del 3-pirrolilo está desprotegida bajo condiciones básicas fuertes del acoplamiento acuoso (registro 3). Debe tomarse en cuenta que en el caso de ácidos borónicos que contienen a NH (registros 3, 5, 6) observamos la formación de la arilación del producto de este átomo nitrógeno mediante la reacción de sustitución con cloro 4. En el caso del derivado de 4-pirazolilo (registro 6) la N-arilación y reacción Suzuki consiguientes conllevan a un dimero enlazado transversalmente 5 con un 18% de producción.

55

60



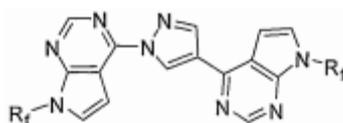
65

Esquema 2

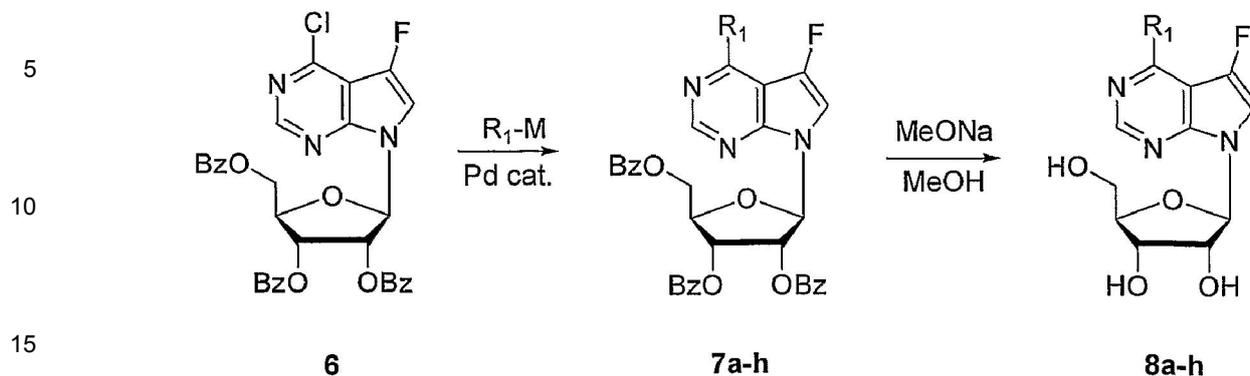
Tabla 2. Acoplamiento transversales de nucleósidos libres 4

Registro	R ₁	R ₁ -M (o M)	Producto del acoplamiento transversal (producción)
1		B(OH) ₂	3m (67%)
2		B(OH) ₂	3n (69%)
3			3o (55%)
4		B(OH) ₂	3p (64%)
5		B(OH) ₂	3q (64%)
6		B(OH) ₂	3r (12%) ^a
7		SnBu ₃	3s (51%)

^a Producción no optimizada. Dímero 5 (18%), β-D-ribofuranosilo.



[0065] Para la preparación de acoplamiento transversales análogos de ribosidas de 6-hetaril(aril)-7-fluoro-7-deazapurina, se ejecutan reacciones de acoplamiento de ribosidas de 6-cloro-7-fluoro-7-deazapurina per-O-benzoiladas 6 (esquema 3, tabla 3) para generar a los productos 7a-h que se desprotegen subsiguientemente de acuerdo a Zemplén suministrando a las ribosidas de 7-flúor 8a-h.



Esquema 3

20

25

30

35

40

45

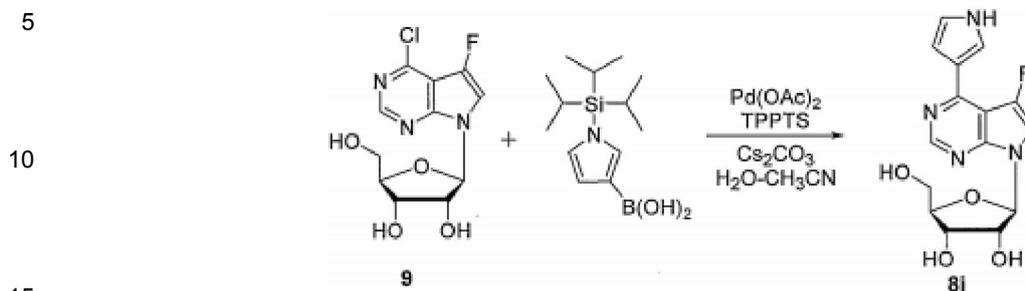
50

55

60

Registro	R ₁	R ₁ -M (o M)	Producto del acoplamiento transversal (producción)	Producto de desprotección (producción)
1		B(OH) ₂	7a (93%)	8a (79%)
2		SnBu ₃	7b (100%)	8b (78%)
3		SnBu ₃	7c (74%)	8c (74%)
4			7d (42%)	8d (89%)
5		B(OH) ₂	7e (66%)	8e (78%)
6		B(OH) ₂	7f (67%)	8f (81%)
7		SnBu ₃	7g (86%)	8g (68%)
8			7h (54%)	8h (70%)

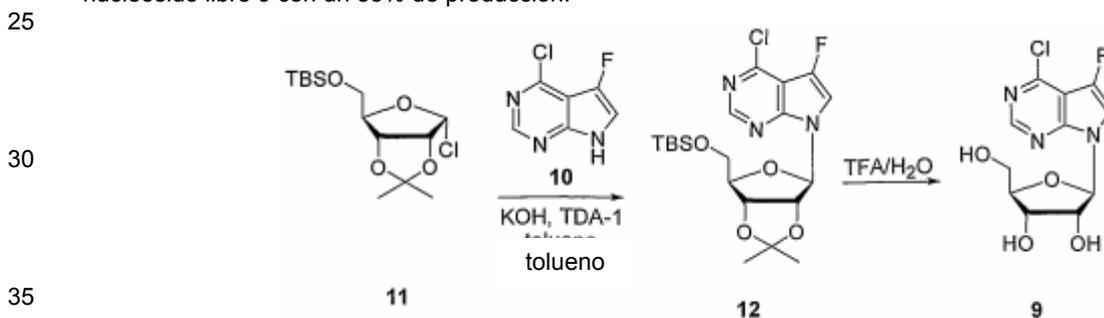
[0066] El derivado de 3-pirrolilo **8i** se prepara mediante la reacción acuosa de Suzuki de la ribosida de 6-cloro-7-fluoro-7-deazapurina libre **9** con un 62% de producción (esquema 4).



Esquema 4

20

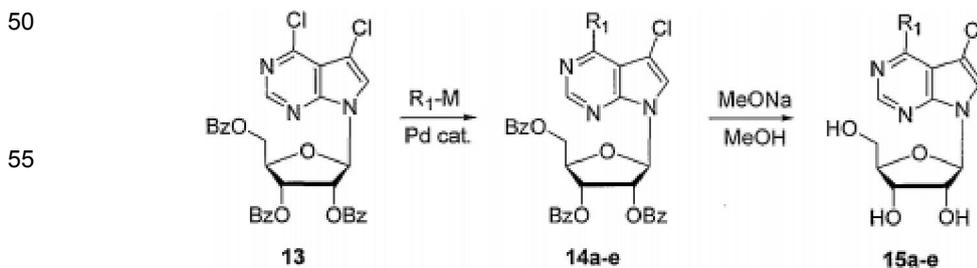
[0067] La síntesis de la ribosida libre requerida **9** empieza con la glicosilación de la sal de potasio de la 4-cloro-5-fluoropirrol[2,3-*d*]pirimidina **10** (esquema 5) con la halogenosa **11** suministrando al nucleósido protegido **12** con un 43% de producción. El tratamiento de este nucleósido **12** con TFA acuoso genera fácilmente al nucleósido libre **9** con un 85% de producción.



Esquema 5

40

[0068] La síntesis de los compuestos en las series de 7-cloro-7-deazapurina consiste de reacciones catalizadas de acoplamiento transversal de paladio de la ribosida de 6,7-dicloro-7-deazapurina **13** (esquema 6, tabla 4) que suministran a productos acilados de 6-hetaril(arilo) **14a-e**, que se desprotegen uniformemente generando a los nucleósidos libres **15a-e**.

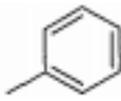
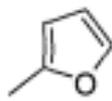
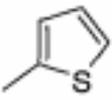
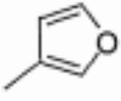
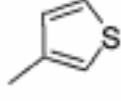


Esquema 6

65

5

Tabla 4. Acoplamientos transversales y desprotecciones

Registro	R ₁	R ₁ -M (o M)	Producto del acoplamiento transversal (producción)	Producto de la desprotección (producción)
1		B(OH) ₂	14a (99%)	15a (91%)
2		SnBu ₃	14b (99%)	15b (86%)
3		SnBu ₃	14c (89%)	15c (94%)
4		B(OH) ₂	14d (86%)	15d (80%)
5		B(OH) ₂	14e (92%)	15e (87%)

40

Salas e hidratos

45

[0069] Las composiciones de este invento comprenden opcionalmente a sales de los compuestos aquí indicados, especialmente a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen a, por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺². Aquellas sales podrían incluir a aquellas derivadas mediante la combinación de cationes apropiados tales como iones de metales alcali térreos y alcalinotérreos o iones aminos de amonio y cuaternarios con una molécula ácida de aniones, comúnmente un ácido carboxílico. Se prefieren a sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua. Algunas sales podrían ser útiles como intermedios para purificar a los compuestos de la fórmula I o para preparar a otras sales.

50

55

[0070] Las sales metálicas comúnmente se preparan mediante la reacción del hidróxido metálico con un compuesto de este invento. Ejemplos de sales metálicas, que se preparan esta forma, son las sales que contienen a Li⁺, Na⁺, y K⁺. Un metal menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble agregando el compuesto metálico adecuado. Adicionalmente, las sales podrían formarse de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, comúnmente aminas, o a grupos acilos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones aquí descritas comprenden a compuestos del invento en sus formas no ionizadas, así como zwitteriónicas, y combinaciones con montos estequiométricos de agua en hidratos.

60

65

[0071] También se incluye dentro del enfoque de este invento a sales de los compuestos padres con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos aquí descritos en secciones anteriores de este documento son adecuados, especialmente los aminoácidos que ocurren naturalmente que se encuentran en componentes proteínicos, aunque el aminoácido, comúnmente, es uno que tiene una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, la lisina, la arginina, o el ácido glutámico, o un grupo neutral tal como la glicina, la serina, la

treonina, la alanina, la isoleucina o la leucina.

Métodos para tratar el cáncer

5 **[0072]** Otro aspecto del invento se refiere a métodos para tratar el cáncer. Las composiciones del invento podrían tratar al cáncer, podrían actuar como intermedios para aquellos tratamientos o tener usos tal como se describen más adelante. Los compuestos anti-cáncer se enlazarán a ubicaciones en la superficie o en una cavidad de una célula cancerígena que tenga una geometría única para el compuesto anti-cáncer. Las composiciones que se enlazan al compuesto anti-cáncer podrían enlazarse con varios niveles de reversibilidad.

10 Aquellos compuestos que se enlazan y que son sustancialmente irreversibles son candidatos ideales para su uso en este método del invento. Una vez marcados, las composiciones enlazadoras que son sustancialmente irreversibles son útiles como sondas para la detección del cáncer. Asimismo, el invento se refiere a métodos para detectar el cáncer en una muestra que se sospecha que contiene cáncer que comprende los pasos de:

15 tratar a una muestra que se sospecha que tiene cáncer con una composición que comprende a un compuesto del invento enlazado a una marcación; y observar el efecto de la muestra en la actividad de la marcación. Marcaciones adecuadas son bien conocidas en el área de diagnóstico, e incluyen a radicales, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos luminiscentes y cromógenos libres y estables. Los compuestos aquí mencionados se marcan en una forma convencional utilizando grupos funcionales tales como hidróxilos o aminos.

20 **[0073]** Dentro del contexto del invento, muestras que se sospecha que tienen cáncer incluyen a materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, sueros, orina, fluidos cerebrospinales, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos, y similares); muestras de laboratorio; comida, agua o muestras de aire; muestras de bio-productos tales como extractos de células, particularmente de células recombinantes que sintetizan a una glicoproteína deseada; y similares. Comúnmente, la muestra será una muestra que se sospecha que tiene cáncer. Las muestras pueden contenerse en cualquier medio incluyendo agua y mezclas orgánicas de solventes/agua. Las masas incluyen a organismos vivos tales como humanos, y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

30 **[0074]** El paso de tratamiento del invento comprende agregar a la composición del invento a la muestra o comprende agregar un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende a cualquier método de administración descrito anteriormente.

35 **[0075]** Si se desease, la actividad del cáncer después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad cancerígena. Se contemplan a todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semi - cuantitativos para determinar la actividad cancerígena. Comúnmente, uno de los métodos de examinación ya descritos se aplica, sin embargo, cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo también es aplicable.

40 **[0076]** Los organismos que tienen cáncer incluyen a mamíferos tales como humanos. Los compuestos de este invento son útiles para el tratamiento o la profilaxis del cáncer en animales o en humanos.

45 **[0077]** Sin embargo, cuando se examinan a compuestos capaces de tratar al cáncer se debe mantener en mente que los resultados de los ensayos enzimáticos podrían no correlacionarse con los ensayos de cultivos celulares. Por lo tanto, un ensayo que se basa en células debería ser la herramienta primaria de examinación.

Examinaciones para los compuestos anti-cáncer

50 **[0078]** Las composiciones del invento se examinan para detectar su actividad en contra del cáncer mediante cualquier técnica convencional para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto del invento, las composiciones, comúnmente, se examinan primero para detectar su actividad en contra del cáncer in vitro y las composiciones que muestran una actividad se examinan entonces para detectar su actividad in vivo. Examinaciones útiles in vitro se describen en detalle, pero eso no se explicará en este documento. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos adecuados in vitro.

Formulaciones farmacéuticas

60 **[0079]** Los compuestos de este invento se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo a la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, enlazadores y similares. Formulaciones acuosas se preparan en una forma estéril, y cuando tienen el propósito de administrarse en otra forma aparte de la administración oral, éstas serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente a excipientes tales como aquellos establecidos en Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de Excipientes Farmacéuticos) (1986). Los excipientes incluyen al ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como la EDTA, carbohidratos tales como la dextrina, la hidroxialquilcelulosa, la hidroxialquimetilcelulosa, el ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones

65

varía desde alrededor de 3 a alrededor de 11, pero normalmente variará desde alrededor de 7 a 10.

- 5 **[0080]** Aunque es posible que ingredientes activos se administren individualmente, podría preferirse presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, ya sea para uso veterinario o para uso humano, del invento comprenden a por lo menos un ingrediente activo, tal como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables, por lo tanto, y, opcionalmente, con otros ingredientes terapéuticos. Los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de compatibilidad con los otros ingredientes de la formulación y deben ser inocuos fisiológicamente para su receptor.
- 10 **[0081]** Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas ya mencionadas de administración. Las formulaciones podrían presentarse convenientemente en formas de dosis unitarias y podrían prepararse mediante cualquiera de los métodos que son bien conocidos en la industria farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington) (Mack Publishing Co., Easton, PA). Aquellos métodos incluyen el paso de poner en contacto al
- 15 ingrediente activo con el portador lo cual constituye uno o más ingredientes tipo accesorios. En general, las formulaciones se preparan al juntar uniformemente e íntimamente al ingrediente activo con portadores líquidos o con portadores sólidos dividido finamente o ambos, y entonces, si fuese necesario, darle forma al producto.
- 20 **[0082]** Las formulaciones de este invento que son adecuadas para su administración oral podrían presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o tabletas que contienen cada uno un monto predeterminado del ingrediente activo; tal como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceites en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo podría administrarse como bolos, electuarios o pastas.
- 25 **[0083]** Una tableta se elabora mediante compresiones o moldeados, opcionalmente con uno o más ingredientes tipo accesorios. Las tabletas comprimidas podrían prepararse al comprimir en una máquina adecuada al ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un agente enlazador, lubricante, diluyente inerte, conservante, de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas podrían elaborarse moldeando en una máquina adecuada a una mezcla
- 30 del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas podrían recubrirse o marcarse y se formulan opcionalmente para facilitar una liberación lenta o controlada de su ingrediente activo.
- 35 **[0084]** Para la administración al ojo o a otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de ungüentos o cremas tópicas que contienen al ingrediente o a los clientes activos en un monto de, por ejemplo, 0,075 al 20% masa/masa (incluyendo al ingrediente o a los ingredientes activos en un rango de entre el 0,1% y el 20% en incrementos del 0,1% masa/masa tal como el 0,6% masa/masa, el 0,7% masa/masa, etcétera), preferiblemente entre el 0,2 al 15% masa/masa y más preferiblemente entre el 0,5 al 10% masa/masa. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos podrían utilizarse ya sea con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Alternamente, los
- 40 ingredientes activos podrían formularse en una crema o en una base tipo crema de aceite en agua.
- 45 **[0085]** Si se desease, la fase acuosa de la base tipo crema podría incluir, por ejemplo, a por lo menos el 30% masa/masa de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene 2 o más grupos hidroxilos tales como el glicol de propileno, el 1,3-diol de butano, el sorbitol, el glicerol y el glicol de polietileno (incluyendo a PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas podrían incluir, deseablemente, a un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de aquellos mejoradores de la penetración dérmica incluyen al sulfóxido de dimetilo y a sus análogos correspondientes.
- 50 **[0086]** La fase aceitosa de la emulsión de este invento podría constituirse a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase podría comprender meramente a un emulsionante (conocido también como un emulgente, comprende, deseablemente, a una mezcla de por lo menos un emulsionante con una gasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrofílico se incluye junto con un emulsionante hidrofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir a un aceite y a una grasa.
- 55 Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizadores componen a la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa componen al denominado ungüento emulsionante que forma la fase aceitosa esparcida de las formulaciones tipo crema.
- 60 **[0087]** Los estabilizadores adecuados de emulgentes y de emulsiones para su uso en la formulación del invento incluyen a Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y sulfato de laurilo de sodio.
- 65 **[0088]** La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en la obtención de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser, preferiblemente, un producto que no sea grasoso, que no manche y que pueda lavarse con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros contenedores. Ésteres alquilos mono- o dibásicos de cadenas lineales o ramificadas tales como el di-

isoadipato, el estearato de isocetilo, el diéster de glicol de propileno o ácidos grasos de coco, el miristato de isopropilo, el oleato de decilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de butilo, el palmitato de 2-etilhexilo o podría usarse una mezcla de ésteres de cadenas ramificadas conocidas como Cromadol CAP, siendo los 3 últimos los más preferidos. Estos podrían utilizarse individualmente o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternamente, se pueden usar los lípidos que tienen un punto de derretimiento alto tales como la parafina suave y blanca y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

[0089] Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo a este invento comprenden a uno o más compuestos del invento junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen al ingrediente activo podrían presentarse en cualquier forma adecuada para el método propuesto de administración. Cuando se utiliza para una administración oral, por ejemplo, podrían prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos esparcidos, emulsiones, cápsulas duras o suaves, jarabes o elixires. Las composiciones que tienen el propósito de su uso oral podrían prepararse de acuerdo a cualquier método conocido en la industria para la fabricación de composiciones farmacéuticas y aquellas composiciones podrían contener a uno o más agentes que incluyen a agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para facilitar una preparación con buen sabor. Las tabletas que contienen al ingrediente activo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable que no sea tóxico que sea adecuada para la fabricación de tabletas es aceptable. Estos excipientes podrían ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como el carbonato de calcio o de sodio, la lactosa, el monohidrato de lactosa, la croscarmelosa sódica, la povidona, el fosfato de calcio o de sodio; agentes granuladores y desintegradores, tal como el almidón de maíz, o el ácido alginico; agentes enlazadores, tal como la celulosa, la celulosa microcristalina, el almidón, la gelatina o la acacia; y agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, el ácido esteárico o el talco. Las tabletas podrían estar cubiertas o no cubiertas mediante técnicas conocidas que incluyen a la microencapsulación para retrasar la desintegración y absorción en la tráquea gastrointestinal y, por lo tanto, facilitar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, podría utilizarse un material de retraso de tiempo tal como el monoestearato de glicérido o un diaestearato de glicerilo individualmente o con una cera.

[0090] Formulaciones para su uso oral también podrían presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suave donde el ingrediente activo se mezcla con agua o en un medio aceitoso, tal como aceite de nuez, parafina líquida o aceite de oliva.

[0091] La suspensión acuosa del invento contiene a los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Aquellos excipientes incluyen a agentes suspensores, tales como la carboximetilcelulosa de sodio, la metilcelulosa, la metilcelulosa de hidroxipropilo, el alginato de sodio, la polivinilpirrolidona, la goma de tragacanto y la goma de acacia, y agentes dispersores o humidificadores tales como fosfátidos que ocurren naturalmente (por ejemplo, la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, el estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, el heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y de un hexitol anhídrido (por ejemplo, un monooleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también podría contener a uno o más conservantes tales como el p-hidroxi-benzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno más agentes endulzantes, tal como la sacarosa o la sacarina.

[0092] Las suspensiones aceitosas podrían formularse suspendiendo al ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como el aceite de cacahuete, el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales podrían contener a un agente de espesamiento, tal como la cera de abeja, la parafina dura o el alcohol catílico. Los agentes endulzantes, tales como aquellos ya mencionados, y agentes saborizantes podrían agregarse para facilitar a una preparación oral con un buen sabor. Estas composiciones podrían conservarse mediante la adición de antioxidantes tales como el ácido ascórbico.

[0093] Polvos o gránulos que pueden esparcirse del invento adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua facilitan al ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectantes, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se listaron como ejemplos en secciones anteriores de este documento. También podrían estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

[0094] Las composiciones farmacéuticas del invento también podrían estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa podría ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o el aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como la parafina líquida, o una de estas mezclas. Agentes emulsionantes adecuados incluyen a gomas que ocurren naturalmente, tal como la goma de acacia y la goma de tragacanto,

- fosfátidos que ocurren naturalmente, tales como lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleatos de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitán de polioxietileno. La emulsión también podría contener agentes saborizantes y endulzantes. Jarabes y elixires podrían formularse con agentes endulzantes, tal como el glicerol, el sorbitol y la sacarosa. Aquellas formulaciones también podrían contener a un agente demulcente, conservante, saborizante o colorante.
- [0095]** Las composiciones farmacéuticas del invento podrían estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso. La suspensión podría formularse de acuerdo a métodos conocidos en la industria utilizando agentes adecuados de espesamiento o de humectación y agentes de suspensión que ya se mencionaron en este documento. La preparación inyectable estéril también podría ser una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada con un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que podrían utilizarse se encuentran el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, podrían utilizarse convencionalmente a aceites estériles y fijos como solventes o medios de suspensión. Con este fin, cualquier aceite fijo blando podría utilizarse incluyendo a los mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden utilizarse en esa misma forma en la preparación de inyectables.
- [0096]** El monto del ingrediente activo que podría combinarse con un material portador para producir una forma de dosis individual variará dependiendo de la afección que se está tratando y la modalidad particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación a lo largo del tiempo que tiene el propósito de una administración oral a humanos podría contener aproximadamente de 1 a 1000 mg del material activo combinado con un monto apropiado y conveniente del material portador que podría variar desde alrededor de 5 a alrededor del 95% de las composiciones totales (masa: masa). La composición farmacéutica podría prepararse para facilitar montos fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa que tiene el propósito de administrarse en infusiones intravenosas podría contener a desde alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de la solución para que ocurran infusiones de un volumen adecuado a una tasa de alrededor de 30 ml/hora.
- [0097]** Las formulaciones adecuadas para su administración a los ojos incluyen a gotitas de ojos donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente, preferiblemente, en aquellas formulaciones a una concentración de 0,5 al 20%, ventajosamente desde el 0,5 al 10% y particularmente a alrededor del 1,5 por ciento masa/masa.
- [0098]** Formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen a pastillas que contienen al ingrediente activo en una forma aderezada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden al ingrediente activo en una forma inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que contienen al ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- [0099]** Formulaciones para su administración rectal podrían presentarse como supositorios con una base adecuada que comprende, por ejemplo, a mantequilla de cacao o a salicilato.
- [0100]** Formulaciones adecuadas para su administración intra-pulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micrones (incluyendo a tamaños de partículas en un rango de entre 0,1 y 500 micrones en incrementos tales como de 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etcétera), que se administran mediante inhalaciones rápidas a través del pase nasal o mediante inhalaciones a través de la boca para alcanzar a los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen a soluciones acuosas o aceitosas del invento activo. Las formulaciones adecuadas para su administración mediante aerosol o mediante polvos secos podrían prepararse de acuerdo a métodos convencionales y podrían administrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o en la profilaxis de infecciones cancerígenas tal como se describe más adelante.
- [0101]** Formulaciones adecuadas para su administración vaginal podrían presentarse como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol que contienen adicionalmente al ingrediente activo a aquellos portadores tales como aquellos considerados en la industria como adecuados.
- [0102]** Formulaciones adecuadas para su administración parenteral incluyen a soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que podrían contener a antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación se vuelva isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que podrían incluir a agentes de suspensión y agentes de espesamiento.
- [0103]** Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitarias o de varias dosis, por ejemplo, ampollas y matraces sellados, y podrían almacenarse en una condición congelada en seco (liofilizada) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente

antes de su uso. Soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Formulaciones preferidas de dosis unitarias son aquellas que contienen una dosis diaria o varias dosis parciales unitarias diarias, tal como se menciona en este documento, o una de sus fracciones apropiadas, del ingrediente activo.

5

[0104] Debe quedar claro que adicionalmente a los ingredientes mencionados específicamente en secciones anteriores de este documento, las formulaciones de este invento podrían incluir otros agentes convencionales en la industria que corresponden al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para su administración oral podrían incluir a agentes saborizantes.

10

[0105] El invento suministra además a composiciones veterinarias que comprenden a por lo menos un ingrediente activo tal como se definió anteriormente junto con, por lo tanto, un portador veterinario.

15

[0106] Los portadores veterinarios son materiales útiles que tienen el fin de administrar a la composición y podrían ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son inertes de otra forma o que son aceptables en la industria veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias podrían administrarse oralmente, parenteralmente o mediante cualquier otra ruta deseada.

20

[0107] Los compuestos del invento también pueden formularse para facilitar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosis menos frecuente para mejorar el perfil fármaco - cinético o de toxicidad del ingrediente activo. Asimismo, el invento también presenta composiciones que comprenden a uno o más compuestos del invento formulados para una liberación controlada o sostenida.

25

[0108] La dosis efectiva del ingrediente activo depende de, por lo menos, la naturaleza de la condición que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más pequeñas) o en contra de una infección cancerígena activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el trabajador clínico utilizando estudios de escalamiento de dosis. Puede esperarse que sea desde alrededor de 0,0001 a alrededor de 100 mg/kilogramo de masa corporal por día. Comúnmente, desde alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kilogramo de masa corporal por día. Más comúnmente, desde alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mg/kilogramo de masa corporal por día. Más comúnmente, desde alrededor de 0,05 a alrededor de 0,5 mg/kilogramo de masa corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de masa corporal variará desde 1 mg a 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y podría tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

35

Rutas de administración

40

[0109] Uno o más compuestos del invento (denominados en este documento como ingredientes activos) se administran mediante cualquier ruta apropiada para la condición que se está tratando. Las rutas adecuadas incluyen a rutas orales, rectales, nasales, tópicas (incluyendo bucales y sublinguales), vaginales y parenterales (incluyendo subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intradérmicas, intratecales y epidurales), y similares. Se apreciará que la ruta preferida podría variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de este invento es que son bio - disponibles oralmente y pueden administrarse oralmente.

45

Terapia de combinación

50

[0110] Los ingredientes activos del invento también podrían utilizarse en combinación con otros ingredientes activos. Aquellas combinaciones se seleccionan basándose en la condición que se esté tratando, las actividades cruzadas de ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata el cáncer, las composiciones del invento pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos. El 2º agente quimioterapéutico puede ser cualquier compuesto adecuado que tenga una actividad biológica en contra de una o más formas de cáncer.

55

[0111] También es posible combinar a cualquier compuesto del invento con uno o más ingredientes activos en una forma de dosis unitarias para su administración simultánea o secuencial a pacientes de cáncer. La terapia de combinación podría administrarse en un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación podría administrarse en 2 o más administraciones. El 2º y el 3º ingredientes activos en la combinación podrían tener actividades quimioterapéuticas y podrían incluir a cualquiera de los agentes quimioterapéuticos adicionales aquí descritos. Los ingredientes activos de ejemplo se administrarán en combinación con compuestos del invento tal como se describe más adelante.

60

65

[0112] Los agentes quimioterapéuticos adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, antraciclinas (por ejemplo, la doxorubicina, la daunorubicina, la epirubicina, la idarubicina, y mitoxantrona); (b) otros intercaladores de ADN (por ejemplo, las actinomicinas C, D, B, etcétera; las podofilotoxinas y las epipodofilotoxinas (el etopósido, el tenipósido, ctopósido)); (c) agentes alquilantes (por ejemplo, la mecloretamina, el melfalán, la ciclofosfamida, el clorambucil, la ifosfamida, los implantes de gliadel, la lomustina, el busulfán, la dacarbacina, el cisplatino, el carboplatino, el oxaliplatino, el iproplatino, y el

tetraplatino); (d) agentes hormonales (por ejemplo, antagonistas de antiestrógenos/estrógeno (tamoxifeno y otros SERMs); agonistas y antagonistas de LHRH (acetato de leuprolida, goserelina, abaréliz); inhibidores de aromatasa; y antiandrógenos; (e) agentes de quimioprevención (por ejemplo, NSAIDs y cis- retinoides); y (f) agentes quimiopreventivos del ciclo celular.

5

[0113] Alternamente, el agente quimioterapéutico adicional podría incluir, por ejemplo, antineoplastos. Antineoplastos representativos incluyen, por ejemplo, complementos (por ejemplo, el levamisol, el nitrato de galio, el granisetron, el cloruro de estonio-89 de sargamostim, el filgrastim, la pilocarpina, el dexrazoxano, y el ondansetrón); inhibidores andrógenos (por ejemplo, el acetato de flutamida y de leuprolida); derivados antibióticos (por ejemplo, la doxorrubicina, el sulfato de bleomicina, la daunorrubicina, la dactinomicina y idarrubicina); antiestrógenos (por ejemplo, el citrato de tamoxifeno, sus análogos, y antiestrógenos no esteroideos tales como el toremifeno, el droloxifeno, y el roloxifeno); antimetabolitos (por ejemplo, el fosfato de fludarabina, el interferón alfa-2b recombinante, el metotrexato sódico, la plicamicina, la mercaptopurina y la tioguanina); agentes citotóxicos (por ejemplo, la doxorrubicina, la carmustina [BCNU], la lomustina [CCNU], la USP de citarabina, la ciclofosfamida, el fosfato de sodio de estamucina, la altretamina, la hidroxiurea, la ifosfamida, la procarbazona, la mitomicina, el busulfán, la ciclofosfamida, la mitoxantrona, el carboplati, el cisplati, el cisplatino, el interferón alfa-2a recombinante, el paclitaxel, el tenipósido, y la estreptozocina); hormonas (por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona, el estradiol, el acetato de megestrol, el acetato de octeótrido, el difosfato de dietilestilbestrol, la testolactona y el acetato de goserelina); inmunomoduladores (por ejemplo, la aldesleucina); derivados de mostaza de nitrógeno (por ejemplo, el melfalán, el clorambucilo, la mecloretamina, y la tiotepa) y esteroides (fosfato de sodio de betametsona y acetato de betametasona).

[0114] Agentes quimioterapéuticos adicionales adecuados incluyen a, por ejemplo, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, alcaloides de plantas, agentes biológicos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y elementos sintéticos.

25

[0115] Agentes alquilantes representativos incluyen, por ejemplo, a asaley, AZQ, BCNU, busulfán, bisulfán, carboxifalatoplatino, CBDCA, CCNU, CHIP, clorambucilo, clorozotocina, cis-platino, clomazona, cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, ciclofosfamida, dianhidrogalactitol, fluorodopán, hepsulfán, hicantona, ifosfamida, melfalán, CCNU de metilo, mitomicina C, mitozolamida, mostaza de nitrógeno, PCNU, piperazina, piperazinediona, pipobromano, porfiromicinam mostaza de espirohidantoína, la estreptozocina, la teroxirona, el tetraplatino, la tiotepa, la trietilenolamina, la mostaza de nitrógeno de uracilo y Yoshi-864.

30

[0116] Los agentes antimetabólicos representativos incluyen, por ejemplo, la alocolchicina, la halicondrina B, la colchicina, los derivados de colchicina, la dolastatina 10, la maitansina, la rizoxina, los derivados de paclitaxel, el paclitaxel, la tiocolchicina, la cisteína de tritilo, el sulfato de vinblastina, y el sulfato de vincristina.

35

[0117] Alcaloides vegetales representativos incluyen, por ejemplo, la actinomicina D, la bleomicina, la L-asparaginasa, la idarrubicina, el sulfato de vinblastina, el sulfato de vincristina, la mitramicina, la mitomicina, la daunorrubicina, VP-16-213, VM-26, la navelbina y la taxotere.

40

[0118] Elementos biológicos representativos incluyen, por ejemplo, el interferón alfa, BCG, G-CSF, GM-CSF, y la interleucina-2.

[0119] Los inhibidores representativos de la topoisomerasa I incluyen a, por ejemplo, la camptotecina los derivados de la camptotecina, y morfolinodoxorrubicina.

45

[0120] Inhibidores representativos de la topoisomerasa II incluyen a, por ejemplo, la mitoxantrona, la amonafida, la m-AMSA, los derivados del antrapirazol, la pirazoloacridina, el bisantreno HCL, la daunorrubicina, la deoxidoxorrubicina, el menogaril, la daunomicina de N,N-debencilo, el oxantrazol, la rubidazona, le VM-26 y VP-16.

50

[0121] Sintéticos representativos incluyen, por ejemplo, la hidroxiurea, la procarbazona, la o,p'-DDD, la dacarbazona, el CCNU, el BCNU, el cis-diaminocloroplatino, la mitoxantrona, la CBDCA, el levamisol, la hexametilmelamina, el ácido holo-transretinoico, el gliadel y el porfímero sódico.

55

[0122] Alternamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir a medicamentos que enlazan a la tubulina y medicamentos que afectan la dinámica y el funcionamiento de la tubulina. Esto incluye una variedad de medicamentos que no están relacionados químicamente a alcaloides de vinca ni a taxanos (por ejemplo, CP-248 [un derivado del Exisulind] y el ILX-651). Estos medicamentos tienen efectos distintivos en las células en la fase G2M y podrían tener efectos funcionalmente independientes de las células en las fases G1 y/o S.

60

[0123] Alternamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir a medicamentos anti cáncer apoptóticos selectivos (SAANDs - selective apoptotic anti-cancer drugs) que incluyen a sulindac, aptosyn, CP-461, CP-248 y compuestos relacionados derivados del sulindac que inhiben una o más de las siguientes isoenzimas de la fosfodiesterasa GMP cíclica (cGMP PDE): 1, 2, 5.

65

5 **[0124]** Alternamente, el agente quimioterapéutico adicional podría incluir a medicamentos que inhiben a las proteasomas (bortezomib o Velcade). Los proteasomas degradan a muchas proteínas marcadas con ubiquitina que se marcan para su destrucción activa. Las proteínas marcadas con ubiquitina podrían incluir a moléculas regulatorias críticas del ciclo celular y moléculas que regulan la apoptosis en etapas específicas del ciclo celular. Aunque los proteasomas podrían degradar a proteínas a lo largo del ciclo celular, las proteínas degradadas por los proteasomas incluyen algunas proteínas regulatorias más críticas del ciclo celular. La denominada "lógica activa del ciclo celular" podría aplicarse al tratamiento de enfermedades en varias categorías, incluyendo el cáncer, enfermedades inflamatorias/autoinmunes, y enfermedades neurológicas que involucran al ciclo celular y/o la apoptosis en una forma desordenada.

15 **[0125]** Alternamente, el agente quimioterapéutico adicional podría incluir a medicamentos que inhiben a la proteína de golpe de calor 90 (HSP90 - heat shock protein 90), una 'proteína chaperona' que participa en la degradación de las proteínas 'clientes' en el sendero de proteasomas mediado por la ubiquitina. Algunos medicamentos parecen ejercer su efecto antitumoral al inhibir la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90, resultando en la degradación de la HSP90 "proteínas clientes" mediante el sendero de proteasomas de ubiquitina. Ejemplos incluyen a: la geldanamicina, la geldanamicina de 17-alilamino, la 17-demetoxigeldamicina y el radicicol.

20 **[0126]** Agentes biológicos que dependen de ciclo celular o agentes biológicos que dependen de cronogramas adecuados incluyen a medicamentos, proteínas u otras moléculas que bloquean, impiden, o interfieren de otra forma con el progreso del ciclo celular en la fase G1, en el interfaz G1/S, en la fase S, en el interfaz G2/M, o en la fase M de ciclo celular. Estos medicamentos dependen del ciclo celular o dependen de cronogramas.

25 **[0127]** Específicamente, agentes biológicos adecuados que dependen de ciclo celular o que dependen de cronogramas incluyen a:

30 (1) Análogos de nucleótidos de uridina, análogos de nucleósidos de timidina, y análogos de nucleósidos de uridina y de timidina. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, 5-fluorodeoxiuridina (floxuridina, FUDR); 5-fluorouracilo (5-FU); pro - medicamentos de 5-FU (por ejemplo, la capecitabina, el 5'-deoxi-5-fluorouridina,ftorafur, la flucitosina); la bromodeoxiuridina; y la yododexoyuridina.

35 (2) Moduladores de fluoropirimidinas. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, la leurovorina, el metotrexato y otros folatos; el levamisol; la acivicina; el ácido fosfonacetil-L-aspartico (PALA - phosphonacetyl-L-aspartic acid); el brequinar; el 5-etiniluracilo; y el uracilo.

40 (3) Análogos de la citidina y análogos de nucleósidos de la citidina. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, la citarabina (Ara-C, la arabinosida de citosina); la gemcitabina (2',2'-difluorodeoxicidina); y la 5-azacitidina.

45 (4) Análogos de la purina y análogos de nucleósidos de la purina. Estos compuestos actúan en la fase S en las células tumorales, y posiblemente en las células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, la 6-tioguanina; la 6-mercaptopurina; la azatioprina; la arabinosida de adenosina (Ara-A - adenosine arabinoside); la 2',2'-difluorodeoxiguanosina; la deoxicoformicina (la pentoestatina); la cladribina (la 2-clorodeoxiadenosina); e inhibidores de la deaminasa de la adenosina.

50 (5) Anti-folatos. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, el metotrexato; la aminopterina; el trimetrexato; el edatrexato; el ácido N10-propargil-5,8-dideazafólico (CB3717); ZD1694, el ácido 5,8-dideazaisofólico (IAHQ); el ácido 5,10-dideazatetrahidrofólico (DDATHF); el ácido 5-deazafólico (sustrato deficiente para FPGS); PT523 (N alfa-(4-amino-4-deoxiptroil)-N delta-hemifitaloil-L-ornitina); la 10-etil-10-deazaaminopterina (DDATHF, el lomatrexol); el piritrexim; 10-EDAM; ZD1694; GW1843; PDX (10-propargil-10-deazaaminopterina); el folato de objetivos múltiples (es decir, LY231514, perimetrexed); cualquier inhibidores que se base en folatos de sintasa de timidilato (TS - thymidylate synthase); cualquier inhibidor que se base en folatos o reductasas de dihidrofolatos (DHFR - dihydrofolate reductase); cualquier inhibidor que se base en folatos de transformilasa de ribonucleótidos de glicinamida (GARTF - glycinamide ribonucleotide transformylase); cualquier inhibidor de sintetisas de folilpoliglutamato (FPGS - folypolyglutamate synthetase); y cualquier inhibidor que se base en folatos o transferasas de formilo de GAR (transformilasa de AICAR).

(6) Otros anti metabolitos. Estos compuestos actúan en la fase S en las células tumorales, y posiblemente en las células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, hidroxiurea y poliaminas.

(7) Radiotoxinas específicas de la fase S (análogos de deoxitimidina). Estos compuestos actúan en la fase S en todas las células que experimentan una síntesis de ADN. Los compuestos se incorporan en el ADN cromosómico durante la fase S. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, la [125I]-yododeoxiuridina; la [123I]-yododeoxiuridina; la [124I]-yododeoxiuridina; la [80mBr]-yododeoxiuridina; la [131I]-yododeoxiuridina; y la [211At]-astatina-deoxiuridina.

(8) Los inhibidores de enzimas involucrados en el metabolismo de deoxinucleósidos/deoxinucleótidos. Estos compuestos actúan en la fase S en las células tumorales, y posiblemente en las células endoteliales vasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, inhibidores de la sintasa de timidilato (TS - thymidylate synthase); inhibidores de la reductasa de dihidrofolato (DHFR - dihydrofolate reductase); inhibidores de la transformilasa de ribonucleótidos de glicinamida (GARTF - glycinamide ribonucleotide transformylase); inhibidores de la sintetasa de folilpoliglutamato (FPGS - folylpolyglutamate synthetase); inhibidores de la transferasa de formilo de GAR (transformilasa AICAR); inhibidores de polimerasas de ADN (Pol en ADN; por ejemplo, la afidocilina); inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos (RNR - ribonucleotide reductase); inhibidores de la quinasa de timidina (TK - thymidine kinase); e inhibidores de las enzimas topoisomerasas I (por ejemplo, las camptotecinas, el irinotecán [CPT-11, camptosar], el topotecán, NX-211 [el lurtotecán], el rubitecán, etc.).

(9) Análogos de nucleósidos que terminan cadenas de ADN. Estos compuestos actúan específicamente en las células de fase S y se incorporan al ADN cromosómico durante la fase S; y terminan la hebra creciente de ADN. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, el aciclovir; el abacavir; el valaciclovir; la zidovudina (AZT); la didanosina (ddl,dideoxicidina); la zalcitabina (ddC); la estavudina (D4T); la lamivudina (3TC); cualquier análogo de los nucleósidos 2' 3'-dideoxi; y cualquier análogo de los nucleósidos 2' 3'-dideoxi que terminan la síntesis de ADN. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, inhibidores de las quinasas de tirosina receptoras de factores de crecimiento que regulan la progresión a través de la fase G1, del interfaz G1/S o de la fase S del ciclo celular (por ejemplo, los receptores EGF, los receptores HER-2 neu/c-erbB2, los receptores PDGF, etcétera; [por ejemplo, el trastusumab, la iressa, el erbitux, el tarceval]); inhibidores de quinasas de tirosina no receptoras (por ejemplo, la familia c-src de quinasas de tirosina; [por ejemplo, gleevec]); inhibidores de quinasas de serina-treonina que regulan la progresión a través de la fase G1, del interfaz G1/S o de la fase S del ciclo celular (por ejemplo, quinasas que dependen de la ciclina de G1, quinasas que dependen de la ciclina de G1/S y las quinasas que dependen de la ciclina de S [por ejemplo, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6]; quinasas activadas por mitógenos; senderos de señalización de las quinasas de MAP); inhibidores de la fase G1, del interfaz G1/S o de ciclina de la fase [por ejemplo, la ciclina D1, D2, D3, E, y A]); inhibidores de las proteínas G y de las fosfodiesterasas cGMP que regulan positivamente a la progresión del ciclo celular en la fase G1, en el interfaz G1/S o en la fase S del ciclo celular; medicamentos que inhiben la inducción de los factores de transcripción de respuesta temprana e inmediata (por ejemplo, la quinasa de c-jun de la terminal N, c-myc); y medicamentos que inhiben a los proteasomas que degradan a las moléculas regulatorias del ciclo celular 'negativo' (por ejemplo, p53, p27/Kip1; [por ejemplo, bortezomib]).

(10) Citoquinas, factores de crecimiento, factores anti angiogénicos y otras proteínas que inhiben el progreso del ciclo celular en la fase G1 o en el interfaz G1/S del ciclo celular. Estos compuestos actúan en la fase G1, G1/S, o S del ciclo celular en las células tumorales, y en algunos casos, en las células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, interferones; interleucinas; somatostatinas y análogos de somatostatinas (octreótidos, la sandoestatina LAR); y muchos factores anti angiogénicos inhiben la proliferación celular de las células endoteliales en las fases G1 o G1/S del ciclo celular.

(11) Medicamentos y compuestos que inhiben el progreso del ciclo celular en el interfaz G2/M, o en la fase M del ciclo celular. Estos compuestos actúan en el interfaz G2/M o en la fase M del ciclo celular en las células tumorales, y en algunos casos, en las células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen a, por ejemplo, (a) medicamentos dirigidos a micro túbulos - taxanos (por ejemplo el taxol, el taxotere, las epotilonas, y otros taxanos y derivados); (b) medicamentos dirigidos a micro túbulos-alcaloides de vinca (por ejemplo, la vinblastina, la vincristina, la vindesina; la vinflunina, la vinorelbina, la vinzolidina, el nocadazol y los cochicines); (c) medicamentos dirigidos a micro túbulos - otros (por ejemplo, la estratomustina, CP-248 y CP-461); (d) inhibidores de las quinasas de serina-treonina que regulan el progreso a través del interfaz G2/M o de la fase M del ciclo celular (por ejemplo, inhibidores de quinasas que dependen de la ciclina de G2/M (por ejemplo, CDC2); inhibidores de ciclina de la fase M (por ejemplo, la ciclina B) y cualquier medicamento que bloquea, impide o interfiere de otra forma con el progreso del ciclo celular en el interfaz G2/M o en la fase M del

ciclo celular).

(12) Elementos radiofarmacéuticos útiles en terapias y/o diagnóstico de radiación. Una clase adecuada de decaimiento de radioisótopos mediante un proceso de desintegración nuclear conocido como el "Proceso Auger" o la "Secuencia Auger". Isótopos emisores de Auger generan electrones de acción corta que dividen eficientemente al ADN dúplex. Radionúclidos emisores de Augers adecuados incluyen a, por ejemplo, el 125-yodo, el 123-yodo y el 80m-bromo. Nucleósidos adecuados correspondientes de pirimidina y purina halogenados incluyen a, por ejemplo, la 5-125yodo-2'-deoxiuridina, la 5-123yodo-2'-deoxiuridina, la 5-80mBromo-2'-deoxiuridina y la 8-80mBromo-2'-guanidina.

Factores de crecimiento

[0128] Muchos factores de crecimiento y citoquinas tienen la capacidad de estimular a células malignas para cruzar puntos específicos en el ciclo celular. Por ejemplo, el G-CSF o el GM-CSF puede estimular a blastos leucémicos en la leucemia mielógena aguda para cruzar el interfaz G1/S. Esto incrementa la susceptibilidad de las células para medicamentos específicos del ciclo celular, tales como la citarabina. Se examinaron previamente a estrategias similares utilizando a medicamentos EGF o citotóxicos para tumores sólidos. Para responder al factor de crecimiento, las células deben estar en una etapa específica del ciclo celular, por ejemplo, en el interfaz G1/S. La presencia continua de un factor de crecimiento podría ser beneficioso, puesto que, en cualquier momento, sólo un subconjunto de blastos están en la G1/S. Por lo tanto, los factores de crecimiento actúan en un ciclo celular en una forma específica. Una lógica similar puede aplicarse al uso de factores hematopoyéticos de crecimiento utilizados para tratar a la neutropenia, a la anemia y a la trombocitopenia.

[0129] Como tales, los factores de crecimiento de péptidos/proteínas pueden utilizarse en este invento para promover la supervivencia de linajes celulares no malignos. Un beneficio de usar a aquellas sustancias es la habilidad de proteger a las células proliferantes en la médula ósea, en la piel, en la mucosa gastrointestinal y oral, y a los folículos del cabello.

[0130] Ejemplos de sustancias dentro de esta categoría incluyen, por ejemplo, factores hematopoyéticos de crecimiento: G-CSF, GM-CSF, la eritropoyetina, la tromboplastina y derivados biológicamente activos de estos péptidos; el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF - keratinocyte growth factor) para la mucositis; la peptidestimuladora de linfocitos B (BLys); el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF - platelet derived growth factor), el factor de crecimiento epitelial (EGF - epithelial growth factor), los factores de crecimiento de TGF-alfa y relacionados; las interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-6); y otras citoquinas, factores de crecimiento y péptidos que estimulan la proliferación de células no malignas que deben protegerse.

Factores de crecimiento/citoquinas terapéuticas

[0131] Algunos factores de crecimiento/citoquinas terapéuticas pueden inhibir la proliferación celular de células cancerígenas y/o de células neovasculares en etapas específicas del ciclo celular. Por ejemplo, interferones, somatostatinas, ocreótidós y sus análogos, la trombospondina y la troponina-I inhiben la proliferación de las células endoteliales neovasculares al reducir la tasa en la cual las células ingresan a la fase S. Como tal, una o más de estas sustancias pueden utilizarse en este invento.

[0132] La terapia de combinación podría facilitar a una "sinergia" y a un "efecto sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los clientes activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. El efecto sinérgico podría alcanzarse cuando los ingredientes son: (1) co-formulados y administrados o empleado simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados en forma alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se administra en una terapia de alternación, el efecto sinérgico podría alcanzarse cuando los compuestos se administran o se entregan secuencialmente, por ejemplo, en tabletas, pastillas o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas diferentes. En general, durante la terapia de alternación, una dosis efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que, en una terapia de combinación, las dosis efectivas de 2 o más ingredientes activos se administran juntas.

Metabolitos de los compuestos del invento

[0133] También se clasifica dentro del enfoque de este invento a 2 productos metabólicos in vivo de los compuestos aquí descritos. Aquellos productos podrían resultar de, por ejemplo, la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Asimismo, el invento incluye a compuestos producidos mediante un proceso que comprende contactar a un compuesto de este invento con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para generar al producto metabólico correspondiente. Aquellos productos se identifican, comúnmente, al preparar un compuesto marcado radiológicamente (por ejemplo, C¹⁴ o H³) del invento, administrarlo

parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, una dosis superior a alrededor de 0,5 mg/kilogramos) a un animal tal como una rata, un ratón, un conejillo de indias, un mono o a un hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que funcione el metabolismo (comúnmente entre 30 segundos a 30 horas) y aislar sus productos de conversión provenientes de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente puesto que se marcaron (otros se aíslan por el uso de anticuerpos capaces de enlazarse a epítopes que sobreviven en él metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan en una forma convencional, por ejemplo, mediante análisis MS o NMR. En general, el análisis del metabolito se realiza en la misma forma que estudios metabólicos de medicamentos convencionales que son bien conocidos para personas con conocimiento en la industria. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren in vivo, son útiles en ensayos de diagnóstico para establecer dosis terapéuticas de los compuestos del invento incluso si no poseen ninguna actividad anti cáncer per se.

[0134] Las recetas y los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas son bien conocidas. Los compuestos se definen en este documento como estables en la tráquea gastrointestinal cuando menos de alrededor del 50% de moles de los grupos protegidos están desprotegidos en los jugos intestinales o gástricos sustitutos con una incubación de una hora a 37 °C. El hecho de que los compuestos sean estables a la tráquea gastrointestinal no significa, necesariamente, que no se puedan hidrolizar in vivo.

[0135] En una implementación del invento, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, el término "aislada y purificada" se refiere a que el compuesto está en una forma sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejidos, células, etc.). En una implementación específica del invento, el término se refiere a que el compuesto o conjugación del invento está libre de materiales biológicos en alrededor de un 50% de su masa; en otra implementación específica, el término se refiere a que el 75% de la masa del compuesto o conjugado del invento está libre de materiales biológicos; y en otra implementación, el término se refiere a que el 90% de la masa del compuesto o conjugado del invento está libre de materiales biológicos; en otra implementación específica, el término se refiere a que el 98% de la masa del compuesto o conjugado del invento está libre de materiales biológicos; y en otra implementación, el término se refiere a que el 99% de la masa del compuesto o conjugado del invento está libre de materiales biológicos. En otra implicación específica, el invento presenta un compuesto o conjugado del invento que se preparó sintéticamente (por ejemplo, ex vivo).

[0136] La cavidad anti cáncer de un compuesto podría determinarse utilizando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la industria, o utilizando una prueba A que se describe más adelante.

Prueba A: ensayo de cultivos celulares citoestáticos (GI₅₀)

[0137] Este ensayo se basa en la cuantificación de recuentos celulares mediante una detección clorométrica de las proteínas asociadas con células. Este ensayo se basa en la capacidad de la sulfurodamina B (SRB) para enlazarse a componentes proteínicos de células que se encuentran fijadas a placas de cultivos de tejidos mediante el ácido tricloroacético (TCA - trichloroacetic acid). La SRB es un colorante de color rosado brillante de aminoxanteno con 2 grupos sínfónicos que se enlazan a residuos aminos básicos bajo condiciones moderadamente ácidas, y se disocian bajo condiciones básicas. Debido al enlace estequiométrico de la SRB, el monto de colorante extraído de las células manchadas es directamente proporcional a la masa celular.

[0138] Líneas celulares: todas las líneas celulares se obtuvieron de ATCC (Manassas, VA). Los medios de cultivo que contenían Glutamax y tripsina se compraron de Invitrogen (Carlsbad, CA). La doxorubicina, la Clotarabina, el TCA y el SRB provinieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). La gemcitabina se obtuvo de Moravek Biochemicals (Brea, CA).

Protocolo de los ensayos:

[0139]

1. Mantener a las líneas celulares en el medio listado en la tabla 1. Tripnizar a las células sub-confluentes, contarlas y ajustar las concentraciones celulares de acuerdo a los recuentos celulares listados en la tabla 1.
2. Distribuir las células en placas de 96 pozos en 150 µl de medios. Incubar a la placa durante la noche en una incubadora de CO₂ humedecida a 37 °C.
3. Fijar una placa de cada línea celular con TCA. Descartar el medio de cultivo de las placas golpeándolas suavemente y agregando 100 µl de un 10% (volumen/volumen) de TCA frío a cada pozo. Incubar a las placas en un refrigerador de 4° durante una hora. Descartar el TCA de las placas golpeándolas suavemente. Enjuagar las placas 4 veces en un lavabo que contiene agua del grifo. Almacenar a las placas a la temperatura del cuarto. Éstas placas representan los recuentos celulares en el día cero.

ES 2 598 503 T3

4. Preparar un conjunto de soluciones de medios que contienen a varias concentraciones de los compuestos examinados haciendo diluciones en series de 5 veces en placas de 96 pozos. Agregar 50 µl de los compuestos diluidos en cada pozo. Incluir controles con células no tratadas y células tratadas con doxorubicina, clofarabina y gemcitabina.
5. Incubar a las placas durante 5 días a 37 °C.
6. Fijar las placas con TCA. Descartar el medio de cultivo de las placas golpeándolas ligeramente y agregar 100 µl de un 10% (volumen/volumen) de TCA frío a cada pozo. Incubar las placas en un refrigerador a 4° durante una hora. Descartar el TCA de las placas golpeándolas suavemente. Enjuagar las placas 4 veces en un lavabo que contiene agua del grifo.
7. Remover el exceso de agua al golpear suavemente a las placas boca abajo sobre una toalla de papel. Permitir a las placas secarse al aire a la temperatura del cuarto.
8. Agregar 100 microlitros de un 0,057% de una solución de SRB en un 1% (volumen/volumen) de ácido acético a cada pozo de las placas fijadas con TCA en el día 0 y 5. Dejarlas a la temperatura del cuarto durante 30 minutos.
9. Golpear suavemente a las placas para descartar la SRB. Enjuagar las placas 4 veces con un 1% (volumen/volumen) de ácido acético.
10. Almacenar las placas en una incubadora a 37 °C para facilitar un secado más rápido.
11. Una vez que las placas estén completamente secas, agregar 200 µl de 10 mM de una solución de base Tris (pH 10,5) a cada pozo. Dejarlas a la temperatura del cuarto durante 30 minutos para que se solubilice en la SRB.
12. Medir la OD a 500 nm en el lector de micro - placas.
13. Calcular el porcentaje de inhibición de crecimiento celular utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de crecimiento celular en el control} = 100 \times (\text{OD}_{\text{muestra}} - \text{media de OD}_{\text{día 0}}) / (\text{OD}_{\text{control negativo}} - \text{OD}_{\text{media día 0}})$$

[0140] Para la determinación de GI₅₀, dibujar curvas de respuestas de dosis entre la concentración del compuesto y el porcentaje de la inhibición de crecimiento. Los valores GI₅₀ pueden derivarse al adaptar a las curvas de respuestas de dosis utilizando la ecuación de respuesta a dosis sigmoideas.

LÍNEA CELULAR	Medio	Densidad de siembra	Agente de disociación
HCT 116 - Colon	RPMI, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	800 células/pozo	Trypsina
HCT 15 - Colon	RPMI, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	1600 células/pozo	Trypsina
BT549	RPMI, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	4000 células/pozo	Tryple Express (Invitrogen)
HS 578 - Mama	RPMI, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	4000 células/pozo	Tryple Express (Invitrogen)
PC3 - Prostata	F12K, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	2500 células/pozo	Trypsina
DU145 - Prostata	MEM, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	800 células/pozo	Trypsina
H23 - Pulmón	RPMI, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	6000 células/pozo	Trypsina
A549- Pulmón	RPMI, 10% de FBS, 1X Pen/Strep	1500 células/pozo	Trypsina

[0141] Compuestos representativos del invento tienen, comúnmente, actividades en contra de uno o más de las líneas celulares que se acaban de mencionar con un GI₅₀ de menos de alrededor de 20 µM. Algunos compuestos representativos del invento tienen actividades en contra de una o más de las líneas celulares que se acaban de mencionar con un GI₅₀ de menos de alrededor de 1 µM. Otros compuestos representativos del invento tienen una actividad en contra de una o más líneas celulares que se acaban de mencionar con un GI₅₀

de menos de alrededor de 0,1 µm.

[0142] Los datos de compuestos representativos del invento de la prueba se muestran en la siguiente tabla.

5

Tabla 1

	G150 (µM)							
	Pulmón	Próstata		Colon		Mama	Hs578	
	A549	NCIH23	Du145	PC3	HCT116	HCT15	Hs578	
10	Ejemplo 1	4,404		1,242		2,560		4,684
	Ejemplo 2	>20		15,708		>20		>20
	Ejemplo 3	>20		1,306		>20		>20
	Ejemplo 4	>20		0,729		>20		2,522
15	Ejemplo 5	0,088	4,198	0,007	0,091	0,078	0,020	0,049
	Ejemplo 6	0,045	4,100	0,009	0,067	0,049	0,078	0,101
	Ejemplo 7	>20	2,505	0,630	1,275	>20	2,436	1,275
	Ejemplo 8	0,409	4,389	0,019	0,104	0,484	0,208	0,294
	Ejemplo 9	2,594	2,490	0,094	0,194	3,690	0,224	1,942
20	Ejemplo 10	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
	Ejemplo 11	0,252	0,028	0,030	0,052	0,447	0,030	0,053
	Ejemplo 12	0,073	0,697	0,036	0,150	0,092	0,086	0,264
	Ejemplo 13	0,627	4,240	0,032	0,092	0,216	0,098	0,711
	Ejemplo 14	0,365	2,319	0,030	0,384	0,500	0,163	0,442
25	Ejemplo 15	0,230	2,518	0,028	0,012	0,342	0,005	0,290
	Ejemplo 16	3,251	3,226	0,409	0,560	7,314	1,061	3,937
	Ejemplo 17	6,233	5,226	0,075	0,427	5,685	0,674	3,056
	Ejemplo 18	4,858		0,387		>20		>20
30	Ejemplo 19	12,854		0,581		>20		19,150
	Ejemplo 20	0,109	4,302	0,005	0,075	0,039	0,057	0,175
	Ejemplo 21	0,061	4,700	0,009	0,083	0,009	0,018	0,132
	Ejemplo 22	0,195	2,607	0,009	0,176	0,453	0,111	0,315
	Ejemplo 23	0,060	4,637	0,005	0,087	0,018	0,039	0,177
35	Ejemplo 24	0,379	2,950	0,066	0,105	0,145	0,179	0,813
	Ejemplo 25	0,902	4,983	0,024	0,175	1,265	0,361	0,566
	Ejemplo 26	>20	7,620	0,887	2,113	>20	3,591	2,113
	Ejemplo 27	0,126	1,597	0,010	0,060	0,255	0,065	0,356
	Ejemplo 28	2,468	5,016	0,138	0,263	1,417	0,290	13,175
40	Ejemplo 29	15,190	13,230	10,000	>20	>20	8,146	>20
	Ejemplo 30	0,375	2,016	0,013	0,035	0,275	0,081	1,643
	Ejemplo 31	1,052	5,259	0,054	1,203	1,961	0,632	1,582
	Ejemplo 32	0,378	4,538	0,018	0,118	0,101	0,148	0,109

45

[0143] Compuestos representativos del invento también demostraron inhibir la quinasa de adenosina de la micobacteria. Asimismo, en una implementación, el invento también presenta a un método para inhibir una quinasa de adenosina (por ejemplo, quinasas de adenosina de micobacterias) que comprende contactar a la quinasa de adenosina con un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0144] En otra implementación, el invento también presenta a un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de quinasas de adenosina en un animal que comprende administrar a dicho animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano) que necesite a aquella terapia, a un monto efectivo inhibidor de quinasas de adenosina de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las enfermedades asociadas con la actividad de las quinasas de adenosina podrían incluir a inflamaciones, sepsis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades autoinmunes, quemaduras, el síndrome de interrupción respiratoria de adultos, el síndrome de intestino inflamatorio, la enterocolitis necrotizante, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la psoriasis, la conjuntivitis, la iridociclitis, la isquemia, lesiones de reperusión, la enfermedad vascular periférica, la pancreatitis, la aterosclerosis, la meningitis, la vasculitis, la dermatitis, la miositis, inflamaciones renales, la sepsis, la septicemia (por ejemplo, la endotoxemia), y golpes sépticos (por ejemplo, el golpe endotóxico).

65

[0145] En otra implementación, el invento también presenta a un método para tratar a la tuberculosis en un

animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano) que comprende administrar un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables al animal.

5 **[0146]** En otra implementación, el invento también presenta el uso de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar a un medicamento para inhibir una quinasa de adenosina en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano).

10 **[0147]** En otra implementación, el invento también presenta el uso de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la actividad de quinasas de adenosina en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano).

[0148] En otra implementación, el invento también presenta el uso de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la actividad de quinasas de adenosina en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano).

15 Abreviaciones

[0149]

20	AcOEt	etilacetato
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	bd	doblete amplio
	bs	individual amplio
	Bu	butilo
	Bz	benzoilo
25	calcd	calculado
	cat.	catalizador
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
30	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dt	doblete de tripletes
	Et	etilo
	EDTA	ácido etilendiaminatetracético
35	FAB	bombardeo de átomos rápidos (fast atom bombardment)
	gem	geminal
	HR	alta resolución (high resolution)
	<i>i</i>	ipso
	IR	espectroscopía infrarroja
40	m	múltiples
	m	meta
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	MeONa	metóxido de sodio
45	MS	espectrometría de masa
	v	número de onda
	NMR	resonancia magnética nuclear
	o	orto
	p	para
50	Ph	fenilo (phenyl)
	PPh3	trifenilfosfina (triphenylphosphine)
	Py	piridilo (pyridyl)
	Pyrr	pirrolilo (pyrrolyl)
	q	cuarteto (quartet)
55	rel.	relativo
	RT	temperatura del cuarto (room temperature)
	s	individual
	sat.	saturado
	sol.	solución
60	t	triplete
	TBS	terc-butildimetilsililo
	td	triplete de dobletes
	TDA-1	tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina
	THF	tetrahidrofurano
65	TFA	ácido trifluoroacético
	TPPTS	trisulfonato de trifenilfosfina de sodio (sodium triphenylphosphine trisulfonate)

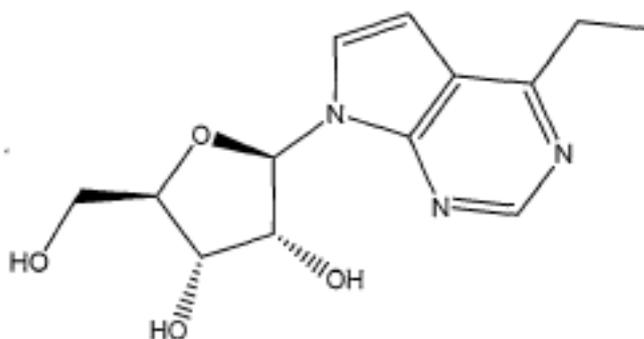
Tr tritilo, trifenilmetilo
vic vecinal (vicinal)

[0150] El invento se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1. 4-Etil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3a)

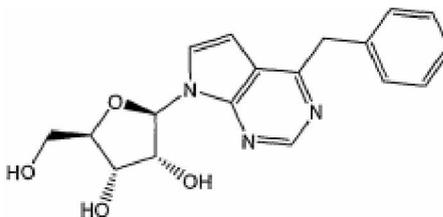
[0151]



[0152] El compuesto **2a** (149 mg, 0,34 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (3,5 por ciento □→□4% de MeOH en CHCl₃) genera al nucleósido **3a** (100 mg, cuantitativo) como un sólido incoloro vidrioso. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 1,30 (t, 3H, *J*_{vic} = 7,6, CH₃CH₂); 2,99 (q, 2H, *J*_{vic} = 7,6, CH₂CH₃); 3,54 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'b,OH} = 5,8, *J*_{5'b,4'} = 4,0, H-5'b); 3,63 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'a,OH} = 5,3, *J*_{5'a,4'} = 4,0, H-5'a); 3,91 (q, 1H, *J*_{4',5'} = 4,0, *J*_{4',3'} = 3,3, H-4'); 4,11 (td, 1H, *J*_{3',2'} = 5,1, *J*_{3,OH} = 4,8, *J*_{3',4'} = 3,3, H-3'); 4,43 (td, 1H, *J*_{2',OH} = 6,5, *J*_{2',1'} = 6,3, *J*_{2',3'} = 5,1, H-2'); 5,13 (t, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,8, 5,3, OH-5'); 5,19 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,8, OH-3'); 5,35 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,5, OH-2'); 6,18 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,3, H-1'); 6,77 (dd, 1H, *J*_{5,6} = 3,7, *J*_{5,2} = 0,4, H-5); 7,78 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,7, H-6); 8,69 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 12,93 (CH₃CH₂); 27,97 (CH₂CH₃); 61,87 (CH₂-5'); 70,87 (CH-3'); 74,18 (CH-2'); 85,38 (CH-4'); 87,02 (CH-1'); 100,09 (CH-5); 117,38 (C-4a); 126,78 (CH-6); 150,73 (C-7a); 151,15 (CH-2); 163,77 (C-4). MS FAB, *m/z* (rel. %): 149 (45), 280 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₁₃H₁₈N₃O₄ [M+H] 280,1297, encontrado 280,1293.

[0153] El compuesto intermedio **2a** se prepara de la siguiente forma:

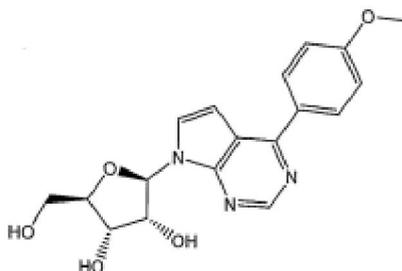
a. **4-Etil-7-{2,3-O-isopropilideno-5-O-(*tert*-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2a).** Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de clorodeazapurina 1 (200 mg, 0,454 mM), trietilaluminio (sol. de 1M en THF, 910 mL 0,91 mM) y Pd(PPh₃)₄ (26 mg, 0,022 mM) en THF (5 mL) se agitó a 70 °C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con hexano (30 ml) y se lavó con NH₄Cl (sat., 10 mL) acuoso, la fase acuosa se extrajo nuevamente con hexano (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos recaudados se secaron sobre MgSO₄, se removieron los volátiles al vacío y se expuso al residuo a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 10:1 → □6:1) generando al producto **2a** en forma de un aceite incoloro (162 mg, 82%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,046 y 0,053 (2 x s, 2 x 3H, CH₃Si); 0,90 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,39 (q, 3H, *J* = 0,6, (CH₃)₂C); 1,393 (t, 3H, *J*_{vic} = 7,7, CH₃CH₂); 1,65 (q, 3H, *J* = 0,6, (CH₃)₂C); 3,04 (q, 2H, *J*_{vic} = 7,7, CH₂CH₃); 3,79 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,2, *J*_{5'b,4'} = 4,0, H-5'b); 3,87 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,2, *J*_{5'a,4'} = 3,8, H-5'a); 4,33 (m, 1H, *J*_{4',5'} = 4,0, 3,8, *J*_{4',3'} = 3,1, *J*_{4',2'} = 0,4, H-4'); 4,98 (ddd, 1H, *J*_{3',2'} = 6,3, *J*_{3',4'} = 3,1, *J*_{3',1'} = 0,5, H-3'); 5,13 (ddd, 1H, *J*_{2',3'} = 6,3, *J*_{2',1'} = 3,1, *J*_{2',4'} = 0,4, H-2'); 6,41 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 3,1, H-1'); 6,58 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,7, H-5); 7,43 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,7, H-6); 8,81 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): - 5,50 y -5,40 (CH₃Si); 12,87 (CH₃CH₂); 18,37 (C(CH₃)₃); 25,47 ((CH₃)₂C); 25,90 ((CH₃)₃C); 27,34 ((CH₃)₂C); 28,61 (CH₂CH₃); 63,37 (CH₂-5'); 80,94 (CH-3'); 84,80 (CH-2'); 85,96 (CH-4'); 90,17 (CH-1'); 100,09 (CH-5); 114,11 (C(CH₃)₂); 117,70 (C-4a); 125,60 (CH-6); 150,39 (C-7a); 151,64 (CH-2); 164,25 (C-4).

Ejemplo 2. 4-Bencil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3b).**[0154]**

[0155] El compuesto **2b** (183 mg, 0,37 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co- evaporara algunas veces con MeOH. La cromatografía en sílice (3% de MeOH en CHCl₃) genera al nucleósido **3b** (107 mg, 85%) en forma de un sólido vidrioso incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,55 y 3,63 (2 X dd, 2H, *J*_{gem}= 11,9, *J*_{5',4'}= 3,9, H-5'); 3,93 (q, 1H, *J*_{4',5'}= 3,9, *J*_{4',3'}= 3,2, H-4'); 4,11 (dd, 1H, *J*_{3',2'}= 5,0, *J*_{3',4'}= 3,2, H-3'); 4,42 (dd, 1H, *J*_{2',1'}= 6,1, *J*_{2',3'}= 5,0, H-2'); 4,43 (s, 2H, CH₂Ph); 4,7-5,3 (bs, 3H, OH-2',3',5'); 6,21 (d, 1H, *J*_{1',2'}= 6,1, H-1'); 6,90 (d, 1H, *J*_{5,6}= 3,7, H-5); 7,22 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,29 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,38 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,94 (d, 1H, *J*_{6,5}= 3,7, H-6); 8,87 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): 39,91 (CH₂Ph); 61,67 (CH₂-5'); 70,78 (CH-3'); 74,32 (CH-2'); 85,60 (CH-4'); 87,11 (CH-1'); 101,30 (CH-5); 117,64 (C-4a); 126,92 (CH-*p*-Ph); 128,48 (CH-6); 128,76 (CH-*m*-Ph); 129,25 (CH-*o*-Ph); 137,66 (C-*i*-Ph); 149,22 (CH-2); 151,01 (C-7a); 159,30 (C-4). MS FAB, *m/z* (rel. %): 210 (100), 342 (85)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₁₈H₂₀N₃O₄ [M+H] 342,1454, encontrado 342,1467.

[0156] El compuesto intermedio **2b** se prepara de la siguiente forma:

a. **4-Bencil-7-{2,3-O-isopropilideno-5-O-(*tert*-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2b).** Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de clorodeazapurina **1** (191 mg, 0,43 mM), bromuro de bencilzinc (sol. de 0,5M en THF, 1,75 ml, 0,875 mM) y Pd(PPh₃)₄ (25mg, 0,022 mM) en THF (5 mL) se agita a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se diluye con hexano (25 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 10 ml) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con hexano (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a una cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) generando el producto **2b** en forma de un aceite incoloro (201 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,02 y 0,04 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,88 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,38 (q, 3H, *J*= 0,6, (CH₃)₂C); 1,64 (q, 3H, *J*= 0,6, (CH₃)₂C); 3,77 (dd, 1H, *J*_{gem}= 11,2, *J*_{5'b,4'}= 4,0, H-5'b); 3,86 (dd, 1H, *J*_{gem}= 11,2, *J*_{5'a,4'}= 3,8, H-5'a); 4,31 (q, 1H, *J*_{4',5'}= 4,0, 3,8, *J*_{4',3'}= 3,1, H-4'); 4,35 (s, 2H, CH₂Ph); 4,96 (ddd, 1H, *J*_{3',2'}= 6,3, *J*_{3',4'}= 3,1, *J*_{3',1'}= 0,4, H-3'); 5,10 (dd, 1H, *J*_{2',3'}= 6,3, *J*_{2',1'}= 3,1, H-2'); 6,39 (d, 1H, *J*_{1',2'}= 3,1, H-1'); 6,43 (d, 1H, *J*_{5,6}= 3,7, H-5); 7,21 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,25-7,33 (m, 4H, H-*o,m*-Ph); 7,39 (d, 1H, *J*_{6,5}= 3,7, H-6); 8,83 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃): -5,50 y -5,40 (CH₃Si); 18,37 (C(CH₃)₃); 25,47 ((CH₃)₂C); 25,90 ((CH₃)₃C); 27,34 ((CH₃)₂C); 42,27 (CH₂Ph); 63,38 (CH₂-5'); 80,96 (CH-3'); 84,79 (CH-2'); 85,99 (CH-4'); 90,21 (CH-1'); 100,37 (CH-5); 114,15 (C(CH₃)₂); 118,28 (C-4a); 126,00 (CH-6); 126,60 (CH-*p*-Ph); 128,57 y 129,07 (CH-*o,m*-Ph); 138,11 (C-*i*-Ph); 150,81 (C-7a); 151,65 (CH-2); 161,14 (C-4). MS FAB, *m/z* (rel. %): 73 (100), 210 (30), 292 (10), 496 (95)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₂₇H₃₈N₃O₄Si [M+H] 496,2632, encontrado 496,2636.

Ejemplo 3. 4-(4-Metoxifenil)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3d).**[0157]**

5 **[0158]** El compuesto **2d** (463 mg, 0,90 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (1 ml) a la temperatura del cuarto durante una hora. Los volátiles se remueven al vacío y se co- evapora varias veces al residuo con MeOH. La cromatografía en sílice (5% → 6% de MeOH en CHCl₃) genera al nucleósido crudo **3d** (405 mg, 125%), que se volvió a purificar mediante cromatografía de fase en reversa facilitando al producto deseado (200 mg, 62%) en forma de un sólido vídrioso incoloro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 y 3,66 (2 X dd, 2H, *J*_{gem}= 11,9, *J*_{5',4'}= 4,0, H-5'); 3,87 (s, 3H, CH₃O); 3,94 (td, 1H, *J*_{4',5'}= 4,0, *J*_{4',3'}= 3,3, H-4'); 4,14 (dd, 1H, *J*_{3',2'}=5,1, *J*_{3',4'}= 3,3, H-3'); 4,46 (dd, 1H, *J*_{2',1'}= 6,2, *J*_{2',3'}= 5,1, H-2'); 6,28 (d, 1H, *J*_{1',2'}= 6,2, H-1'); 7,03 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,8, H-5); 7,16 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄OMe); 7,97 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,8, H-6); 8,17 (m, 2H, H-*o*-C₆H₄OMe); 8,86 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR(125,7 MHz, DMSO-*d*₆): 55,58 (CH₃O); 61,73 (CH₂-5'); 70,77 (CH-3'); 74,29 (CH-2'); 85,42 (CH-4'); 86,97 (CH-1');101,43 (CH-5); 114,59 (CH-*m*-C₆H₄OMe); 114,94 (C-4a); 128,16 (CH-6); 129,38 (C-*i*-C₆H₄OMe); 150,59 (CH-2); 152,00(C-7a); 155,47 (C-4); 161,39 (C-*p*-C₆H₄OMe). MS FAB, *m/z* (rel. %): 226 (100), 240 (30), 268 (20), 358 (15)[M+H].HRMS (FAB): calculado para C₁₈H₂₀N₃O₅ [M+H] 358,1403, encontrado 358,1414.

[0159] El compuesto intermedio **2d** se prepara de la siguiente forma:

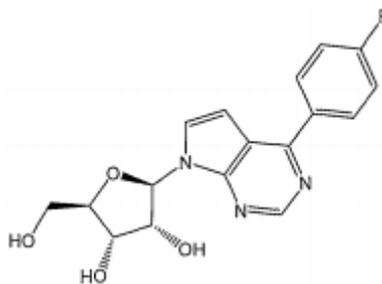
20 a. **7-{2,3-O-Isopropilideno-5-O-(terc-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosil}-4-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2d). Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina **1** (415 mg, 0,94 mM), ácido 4-metoxifenilborónico (215 mg, 1,41 mM), K₂CO₃ (195 mg, 1,4 mM) y Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0,047 mM) en tolueno (5 mL) se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con cloroformo (20 ml) y se lavó con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO₄, se remueven los volátiles al vacío y el residuo se expone a una cromatografía de sílice (hexanos-AcOEt, 7:1) generando al producto **2d** en forma de un aceite amarillento (482 mg, 100%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,06 y 0,07 (2 X s, 2X3H, CH₃Si); 0,90(s,9H,(CH₃)₃C); 1,40 y 1,67 (2 X q, 2 X 3H, *J* = 0,6, (CH₃)₂C); 3,81 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,1, *J*_{5'b,4'}=3,9,H-5'b);3,90(dd,1H, *J*_{gem} = 11,1, *J*_{5'a,4'} = 3,8, H-5'a); 3,90 (s, 3H, CH₃O); 4,35 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 3,9, 3,8,*J*_{4',3'}=3,2,H-4');5,00(ddd,1H, *J*_{3',2'} = 6,3, *J*_{3',4'} = 3,2, *J*_{3',1'} = 0,4, H-3'); 5,15 (dd, 1H, *J*_{2',3'}= 6,3, *J*_{2',1'} = 3,0, H-2');6,48(d,1H,*J*_{1',2'}=3,0,H-1'); 6,83 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,8, H-5); 7,07 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄OMe); 7,53 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,8,H-6);8,09(m,2H,H-*o*-C₆H₄OMe); 8,93 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,48 y -5,37 (CH₃Si); 18,39(C(CH₃)₃);25,49((CH₃)₂C); 25,92 ((CH₃)₃C); 27,36 ((CH₃)₂C); 55,40 (CH₃O); 63,39 (CH₂-5'); 80,93 (CH-3');84,93(CH-2');86,03(CH-4'); 90,22 (CH-1'); 101,51 (CH-5); 114,13 (C(CH₃)₂); 114,18 (CH-*m*-C₆H₄OMe);115,85(C-4a);126,38(CH-6); 130,32 (CH-*o*-C₆H₄OMe); 130,65 (C-*i*-C₆H₄OMe); 151,59 (C-7a); 151,66 (CH-2); 157,21 (C-4); 161,23 (C-*p*-C₆H₄OMe). MS FAB, *m/z* (rel. %): 73 (100), 226 (25), 512 (45)[M+H]. HRMS (FAB): calculado para C₂₇H₃₈N₃O₅Si [M+H] 512,2581, encontrado 512,2575.**

Ejemplo 4. 4-(4-Fluorofenil)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3e).

40 **[0160]**

45

50



55

60 **[0161]** El compuesto **2e** (328 mg, 0,66 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (5% → 6% de MeOH in CHCl₃) genera al nucleósido **3e** (214 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/cloroformo. H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (ddd, 1H, *J*_{gem}= 11,9, *J*_{5'b,OH}= 5,6, *J*_{5'b,4'}= 4,0, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, *J*_{gem}= 11,9, *J*_{5'a,OH}= 5,4, *J*_{5'b,4'} = 4,0, H-5'a); 3,95 (td, 1H, *J*_{4',5'}= 4,0, *J*_{4',3'}= 3,3, H-4'); 4,14 (ddd, 1H, *J*_{3',2'}= 5,1, *J*_{3',OH}= 4,9, *J*_{3',4'}= 3,3, H-3'); 4,46 (ddd, 1H, *J*_{2',OH} = 6,4, *J*_{2',1'}= 6,2, *J*_{2',3'}= 5,1, H-2'); 5,09 (dd, 1H, *J*_{OH,5'}= 5,6, 5,4, OH-5'); 5,19 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,9, OH-3'); 5,39 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,3, OH-2'); 6,29 (d, 1H, *J*_{1',2'}= 6,2, H-1'); 7,02 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,8, H-5); 7,43 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄F); 7,98 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,8, H-6); 8,25 (m, 2H, H-*o*-C₆H₄F); 8,89 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): 61,73 (CH₂-5'); 70,76 (CH-3'); 74,25 (CH-2'); 85,39 (CH-4'); 86,92 (CH-1'); 100,98 (CH-5); 115,38 (C-4a); 116,09 (d, *J*_{C,F} = 22, CH-*m*-C₆H₄F); 128,33 (CH-6); 131,13 (d, *J*_{C,F} = 9, CH-*o*-C₆H₄F); 134,15 (d, *J*_{C,F} = 3, C-*i*-

65

C₆H₄F); 151,13 (CH-2); 152,17 (C-7a); 155,10 (C-4); 163,55 (d, $J_{C,F}$ = 248, C-*p*-C₆H₄F). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, DMSO-*d*₆): -111,14. IR (KBr): ν = 1627, 1606, 1568, 1515, 1460, 1357, 1235, 1098, 1049 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 214(100), 346 (35)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₁₇H₁₇FN₃O₄ [M+H] 346,1203, encontrado 346,1212.

5

[0162] El compuesto intermedio **2e** se prepara de la siguiente forma:

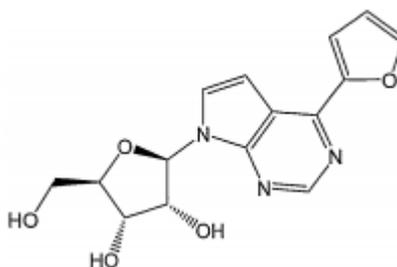
a. **4-(4-Fluorofenil)-7-{2,3-O-isopropilideno-5-O-(*tert*-butildimetilsilil)- β -D-ribofuranosil}-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2e).** Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina **1** (409 mg, 0,93 mM), ácido 4-fluorofenilborónico (195 mg, 1,39 mM), K₂CO₃ (192 mg, 1,39 mM) y Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,047 mM) en tolueno (5 mL) se agita a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a cromatografía en sílice (hexanos- AcOEt, 10:1 →□7:1) generando al producto **2e** en forma de un aceite incoloro (356 mg, 77%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,07y0,08(2Xs,2X3H,CH₃Si);0,91(s, 9H, (CH₃)₃C); 1,41 (q, 3H, J = 0,7, (CH₃)₂C); 1,67 (q, 3H, J = 0,7, (CH₃)₂C);3,82(dd,1H, J_{gem} =11,3, $J_{5'b,4'}$ =3,8, H-5'b); 3,91 (dd, 1H, J_{gem} = 11,3, $J_{5'a,4'}$ = 3,6, H-5'a); 4,37 (q, 1H, $J_{4',5'}$ =3,8,3,6, $J_{4',3'}$ =3,1,H-4');5,00(ddd,1H, $J_{3',2'}$ = 6,2, $J_{3',4'}$ = 3,1, $J_{3',1'}$ = 0,4, H-3'); 5,13 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6,2, $J_{2',1'}$ =3,1,H-2');6,50(d,1H, $J_{1',2'}$ =3,1,H-1');6,80 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3,7, H-5); 7,25 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄F); 7,59 (d,1H, $J_{6,5}$ =3,7,H-6);8,11(m,2H,H-*o*-C₆H₄F);8,96(s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,51 y -5,38 (CH₃Si);18,38(C(CH₃)₃);25,45((CH₃)₂C);25,89((CH₃)₃C); 27,35 ((CH₃)₂C); 63,38 (CH₂-5'); 80,85 (CH-3'); 84,96 (CH-2'); 85,95 (CH-4'); 90,18 (CH-1'); 101,15 (CH-5); 114,16 (C(CH₃)₂); 115,85 (d, $J_{C,F}$ = 22, CH-*m*-C₆H₄F); 116,11 (C-4a); 126,84 (CH-6); 130,73 (d, $J_{C,F}$ = 9, CH-*o*-C₆H₄F); 134,17 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-*i*-C₆H₄F); 151,60 (C-7a); 151,63 (CH-2); 156,42 (C-4); 163,93 (d, $J_{C,F}$ = 250, C-*p*-C₆H₄F). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, CDCl₃): - 111,16. MS FAB, *m/z* (rel. %): 73 (100), 214 (20), 500 (30)[M+H]. HR MS (FAB): calculada para C₂₆H₃₅FN₃O₄Si [M+H] 500,2381, encontrada 500,2366.

30

[0163]

Ejemplo 5. **4-(Furano-2-il)-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3f)**

35



45

[0164] El compuesto **2f** (276 mg, 0,58 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/AcOEt generando al producto **3f** en forma de un polvo beige (117 mg, 63%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 y 3,66 (2 X dd, 2H, J_{gem} = 11,9, $J_{5',4'}$ = 4,0, H-5'); 3,94 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 4,0, $J_{4',3'}$ = 3,3, H-4'); 4,13 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5,1, $J_{3',4'}$ = 3,3, H-3'); 4,45 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6,2, $J_{2',3'}$ = 5,1, H-2'); 6,25 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6,2, H-1'); 6,80 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3,5, $J_{4,5}$ = 1,7, H-4-furilo); 7,08 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3,7, H-5); 7,50 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3,5, $J_{3,5}$ = 0,7, H-3-furilo); 7,95 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3,7, H-6); 8,07 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1,7, $J_{5,3}$ = 0,7, H-5-furilo); 8,78 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): 61,74 ((CH₂-5'); 70,76 (CH-3'); 74,24 (CH-2'); 85,40 (CH-4'); 86,88 (CH-1'); 101,41 (CH-5); 112,79 (C-4a); 112,89 (CH-4-furilo); 113,62 (CH-3-furilo); 128,32 (CH-6); 146,36 (C-4); 146,60 (CH-5-furilo); 151,00 (CH-2); 152,24 (C-7a); 152,43 (C-2-furilo). IR (KBr): ν = 1675, 1601, 1564, 1462, 1353, 1237, 1207, 1188, 1099, 1051, 1016 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 186 (100), 318 (10)[M+H]. HR MS (FAB):calculada para C₁₇H₁₇N₃O₄ [M+H] 318,1090, encontrada 318,1089.

55

[0165] El compuesto intermedio **2f** se prepara de la siguiente forma:

60

f. **4-(Furan-2-il)-7-{2,3-O-isopropilideno-5-O-(*tert*-butildimetilsilil)- β -D-ribofuranosil}-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2f).** Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina **1** (294 mg, 0,67 mM), 2-(tributilstaniil)furano (252 mL, 0,80 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (24 mg, 0,03 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. Una cromatografía de columna en sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 →□10:1) genera el producto **2f** en forma de una espuma incolora (2,93 miligramos, 93%), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,069 y 0,074 (2 X s, 2 X

65

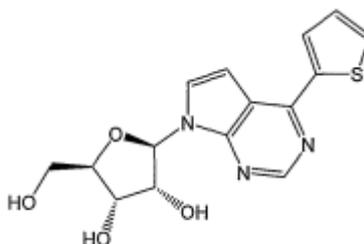
3H, CH₃Si); 0,91 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,40 y 1,67 (2 X q, 2 X 3H, J = 0,6, (CH₃)₂C); 3,81 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5',6'} = 3,7, H-5'b); 3,90 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5'a,4'} = 3,5, H-5'a); 4,36 (ddd, 1H, J_{4',5'} = 3,7, 3,5, J_{4',3'} = 3,1, H-4'); 4,99 (ddd, 1H, J_{3',2'} = 6,3, J_{3',4'} = 3,1, J_{3',1'} = 0,4, H-3'); 5,12 (dd, 1H, J_{2',3'} = 6,3, J_{2',1'} = 3,1, H-2'); 6,47 (d, 1H, J_{1',2'} = 3,1, H-1'); 6,64 (dd, 1H, J_{4,3} = 3,5, J_{4,5} = 1,7, H-4-furilo); 7,05 (d, 1H, J_{5,6} = 3,7, H-5); 7,41 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,5, J_{3,5} = 0,8, H-3-furilo); 7,56 (d, 1H, J_{6,5} = 3,7, H-6); 7,72 (dd, 1H, J_{5,4} = 1,7, J_{5,3} = 0,8, H-5-furilo); 8,87 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,50 y -5,38 (CH₃Si); 18,38 (C(CH₃)₃); 25,45 ((CH₃)₂C); 25,90 ((CH₃)₃C); 27,33 ((CH₃)₂C); 63,36 (CH₂-5'); 80,85 (CH-3'); 84,92 (CH-2'); 85,94 (CH-4'); 90,04 (CH-1'); 102,11 (CH-5); 112,36 (CH-4-furilo); 112,97 (CH-3-furilo); 113,55 (C-4a); 114,13 (C(CH₃)₂); 126,80 (CH-6); 145,11 (CH-5-furilo); 147,12 (C-4); 151,41 (CH-2); 151,82 (C-7a); 152,95 (C-2-furilo). MS FAB, m/z (rel. %): 73 (100), 186 (20), 472 (45)[M+H]. HR MS (FAB): calculada para C₂₄H₃₄N₃O₅Si [M+H] 472,2268, encontrada 472,2274.

Ejemplo 6. 7-(β-D-Ribofuranosil)-4-(tiofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3g).

15 **[0166]**

20

25



30

35

40

[0167] El compuesto **2g** (200 mg, 0,41 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 mililitros) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. El residuo se cristaliza a partir de MeOH/AcOEt generando al producto **3g** en forma de un polvo amarillo (85 mg, 62%) una cromatografía de fase reversa de licores madre suministraron 36 mg adicionales (26%) del producto. La generación total del producto **3g** es por lo tanto el 88%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 y 3,66 (2 X dd, 2H, J_{gem} = 11,9, J_{5',4'} = 4,0, H-5'); 3,94 (q, 1H, J_{4',5'} = 4,0, J_{4',3'} = 3,4, H-4'); 4,14 (dd, 1H, J_{3',2'} = 5,0, J_{3',4'} = 3,4, H-3'); 4,45 (dd, 1H, J_{2',1'} = 6,1, J_{2',3'} = 5,0, H-2'); 6,25 (d, 1H, J_{1',2'} = 6,1, H-1'); 7,18 (d, 1H, J_{5,6} = 3,8, H-5); 7,31 (dd, 1H, J_{4,5} = 5,1, J_{4,3} = 3,8, H-4-tienilo); 7,86 (dd, 1H, J_{5,4} = 5,1, J_{5,3} = 1,0, H-5-tienilo); 7,97 (d, 1H, J_{6,5} = 3,8, H-6); 8,18 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,8, J_{3,5} = 1,0, H-3-tienilo); 8,75 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): 61,70 (CH₂-5'); 70,72 (CH-3'); 74,26 (CH-2'); 85,36 (CH-4'); 86,95 (CH-1'); 100,95 (CH-5); 113,12 (C-4a); 128,40 (CH-6); 129,23 (CH-4-tienilo); 129,72 (CH-3-tienilo); 130,88 (CH-5-tienilo); 142,56 (C-2-tienilo); 150,23 (C-4); 150,91 (CH-2); 152,18 (C-7a). IR (KBr): ν = 1628, 1569, 1513, 1451, 1414, 1355, 1099, 1051 cm⁻¹. MS FAB, m/z (rel. %): 202 (45), 334 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculada para C₁₅H₁₆N₃O₄S [M+H] 334,0862, encontrada 334,0869.

45

[0168] El compuesto intermedio **2g** se prepara de la siguiente forma:

50

55

60

a. **7-{2,3-O-Isopropilideno-5-O-(terc-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosilo}-4-(tiofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2g). Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina 1 (208 mg, 0,47 mM), 2-(tributilestanil)tiofeno (165 mL, 0,52 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (17 mg, 0,02 mM) en DMF (2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se co-evaporó varias veces en tolueno. La cromatografía de columnas en sílice (hexanos-AcOEt, 50:1 → □15:1) genera al producto **2g** en forma de una espuma incolora (219 mg, 95%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,070 y 0,074 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,91 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,40 y 1,67 (2 X q, 2 X 3H, J = 0,6, (CH₃)₂C); 3,82 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5'b,4'} = 3,8, H-5'b); 3,91 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5'a,4'} = 3,6, H-5'a); 4,36 (ddd, 1H, J_{4',5'} = 3,8, 3,6, J_{4',3'} = 3,1, H-4'); 4,99 (ddd, 1H, J_{3',2'} = 6,3, J_{3',4'} = 3,1, J_{3',1'} = 0,4, H-3'); 5,13 (dd, 1H, J_{2',3'} = 6,3, J_{2',1'} = 3,0, H-2'); 6,47 (d, 1H, J_{1',2'} = 3,0, H-1'); 6,91 (d, 1H, J_{5,6} = 3,8, H-5); 7,24 (dd, 1H, J_{4,5} = 5,0, J_{4,3} = 3,8, H-4-tienilo); 7,57 (dd, 1H, J_{5,4} = 5,0, J_{5,3} = 1,1, H-5-tienilo); 7,59 (d, 1H, J_{6,5} = 3,8, H-6); 7,97 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,8, J_{3,5} = 1,1, H-3-tienilo); 8,87 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,50 y -5,37 (CH₃Si); 18,38 (C(CH₃)₃); 25,45 ((CH₃)₂C); 25,90 ((CH₃)₃C); 27,34 ((CH₃)₂C); 63,37 (CH₂-5'); 80,87 (CH-3'); 84,98 (CH-2'); 86,05 (CH-4'); 90,24 (CH-1'); 101,02 (CH-5); 114,00 (C-4a); 114,13 (C(CH₃)₂); 126,92 (CH-6); 128,36 (CH-4-tienilo); 128,72 (CH-3-tienilo); 129,56 (CH-5-tienilo); 142,77 (C-2-tienilo); 151,04 (C-4); 151,40 (CH-2); 151,70 (C-7a). MS FAB, m/z (rel. %): 73 (100), 202 (25), 488 (43)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₂₄H₃₄N₃O₄SSi [M+H] 488,2039, encontrada 488,2032.**

65

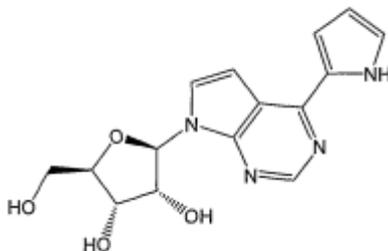
Ejemplo 7. 4-(1H-Pirrol-2-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3h).

[0169]

5

10

15



20

25

30

35

[0170] El compuesto 2h (385 mg, 0,67 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. El residuo se cristaliza después de la adición de un poco de MeOH generando al producto **3h** en forma de cristales amarillos (67 mg, 31%) la cromatografía de fase reversa de los licores madre facilita el producto **3h** adicional (112 mg, 52%). La producción total es del 83%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}}=11,8$, $J_{5'b,\text{OH}}=5,6$, $J_{5'b,4'}=4,0$, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}}=11,8$, $J_{5'a,\text{OH}}=5,0$, $J_{5'a,4'}=4,2$, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}=4,2$, 4,0, $J_{4',3'}=3,0$, H-4'); 4,13 (bddd, 1H, $J_{3',2'}=4,0$, $J_{3,\text{OH}}=3,7$, $J_{3',4'}=3,0$, H-3'); 4,45 (bddd, 1H, $J_{2',1'}=6,1$, $J_{2',\text{OH}}=4,9$, $J_{2',3'}=4,0$, H-2'); 5,12 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'}=5,6$, 5,0, OH-5'); 5,16 (bd, 1H, $J_{\text{OH},3'}=3,7$, OH-3'); 5,35 (bd, 1H, $J_{\text{OH},2'}=4,9$, OH-2'); 6,21 (d, 1H, $J_{1',2'}=6,1$, H-1'); 6,30 (dt, 1H, $J_{4,3}=3,8$, $J_{4,5}=J_{4,\text{NH}}=2,4$, H-4-pyrr); 7,037 (d, 1H, $J_{5,6}=3,8$, H-5); 7,041 (ddd, 1H, $J_{5,\text{NH}}=2,8$, $J_{5,4}=2,4$, $J_{5,3}=1,3$, H-5-pyrr); 7,18 (ddd, 1H, $J_{3,4}=3,8$, $J_{3,\text{NH}}=2,5$, $J_{3,5}=J_{\text{H,F}}=1,3$, H-3-pyrr); 7,82 (d, 1H, $J_{6,5}=3,8$, H-6); 8,68 (s, 1H, H-2); 11,80 (bs, 1H, NH). ¹³C NMR (125,7MHz,DMSO-*d*₆):61,82(CH₂-5'); 70,79 (CH-3'); 74,15 (CH-2'); 85,30 (CH-4'); 87,01 (CH-1'); 101,04 (CH-5); 112,13 (C-4a); 112,19 (CH-4-pyrr);113,20 (CH-3-pyrr); 122,86 (CH-5-pyrr); 127,02 (CH-6); 129,11 (C-2-pyrr); 148,99 (C-4); 150,85 (CH-2); 151,66 (C-7a). IR (KBr): $\nu=1578, 1560, 1515, 1458, 1271, 1132, 1110, 1058, 1017 \text{ cm}^{-1}$. MS FAB, *m/z* (rel. %): 317 (100)[M+H].HRMS (FAB): calculada para C₁₅H₁₇N₄O₄ [M+H] 317,1250, encontrada 317,1248. Anal. calculado para C₁₅H₁₆N₄O₄: C, 56,96; H, 5,10; N 17,71. Encontrado: C, 56,54; H, 5,10; N 17,60.

[0171] El compuesto intermedio **2h** se prepara de la siguiente forma:

40

45

50

55

60

a. **4-{1-(*terc*-Butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il}-7-{2,3-O-isopropilideno-5-O-(*terc*-butildimetilsilil)- β -D-ribofuranosil}-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (2h). Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina **1** (403 mg, 0,92 mM), ácido 1-*N*-(Boc)-pirrol-2-borónico (289 mg, 1,37 mM), K₂CO₃ (253 mg, 1,83 mM) y Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,05 mM) en dimetoxietano (4 mL)/H₂O(1 mL) se agita 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recaudados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a una cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 18:1 →□17:1) generando al producto **2h** en forma de una espuma rojiza (397 mg, 76%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,057 y 0,063 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,90 (s, 9H, (CH₃)₃CSi); 1,28 (s, 9H, (CH₃)₃CO); 1,40 y 1,66 (2 X q, 2 X 3H, $J=0,6$, (CH₃)₂C); 3,79 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=11,2$, $J_{5'b,4'}=3,9$, H-5'b); 3,89 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=11,2$, $J_{5'a,4'}=3,9$, H-5'a); 4,33 (td, 1H, $J_{4',5'}=3,9$, $J_{4',3'}=3,2$, H-4'); 4,99 (ddd, 1H, $J_{3',2'}=6,5$, $J_{3',4'}=3,2$, $J_{3',1'}=0,4$, H-3'); 5,13(dd, 1H, $J_{2',3'}=6,5$, $J_{2',1'}=2,9$, H-2'); 6,33 (dd, 1H, $J_{4,3}=3,4$, $J_{4,5}=3,2$, H-4-pirrol); 6,44 (d, 1H, $J_{1',2'}=2,9$, H-1');6,56 (d, 1H, $J_{5,6}=3,8$, H-5); 6,67 (dd, 1H, $J_{3,4}=3,4$, $J_{3,5}=1,7$, H-3-pirrol); 7,46 (dd, 1H, $J_{5,4}=3,2$, $J_{5,3}=1,7$,H-5-pirrol); 7,49 (d, 1H, $J_{6,5}=3,8$, H-6); 8,88 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃): -5,47 y -5,37 (CH₃Si);18,38 (SiC(CH₃)₃); 25,51 ((CH₃)₂C); 25,91 ((CH₃)₃CSi); 27,37 ((CH₃)₂C); 27,41 ((CH₃)₃CO); 63,37 (CH₂-5');80,94(CH-3'); 84,07 (OC(CH₃)₃); 84,95 (CH-2'); 86,01 (CH-4'); 90,23 (CH-1'); 101,25 (CH-5); 110,94 (CH-4-pirrol); 114,15 (C(CH₃)₂); 117,35 (C-4a); 117,80 (CH-3-pirrol); 124,98 (CH-5-pirrol); 126,39 (CH-6); 130,83 (C-2-pirrol); 149,07 (CO); 150,93 (C-7a); 151,16 (CH-2); 152,05 (C-4). MS FAB, *m/z* (rel. %): 73 (100), 471(15),515(25),571 (30)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₂₉H₄₃N₄O₆Si [M+H] 571,2952, encontrado 571,2957.**

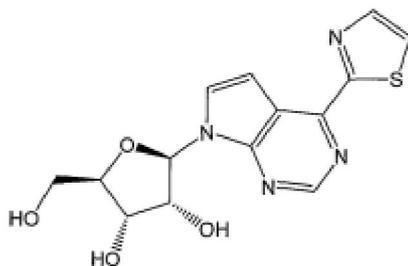
Ejemplo 8. **7-(β -D-Ribofuranosil)-4-(tiazol-2-il)-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (3i).**

[0172]

65

5

10



15 **[0173]** El compuesto **2i** (459 mg, 0,94 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (1 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (4% de MeOH en CHCl₃) genera al nucleósido **3i** (268 mg, 85%) en forma de un sólido amarillo. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,58 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'b,OH} = 5,6, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'a,OH} = 5,3, *J*_{5'a,4'} = 3,9, H-5'a); 3,96 (td, 1H, *J*_{4',5'} = 3,9, *J*_{4',3'} = 3,3, H-4'); 4,14 (ddd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,0, *J*_{3',OH} = 4,8, *J*_{3',4'} = 3,3, H-3'); 4,46 (ddd, 1H, *J*_{2',OH} = 6,3, *J*_{2',1'} = 6,2, *J*_{2',3'} = 5,0, H-2'); 5,12 (dd, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,6, 5,3, OH-5'); 5,24 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,8, OH-3'); 5,44 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,3, OH-5'); 6,28 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,2, H-1'); 7,30 (dd, 1H, *J*_{5,6} = 3,7, *J*_{5,2} = 0,4, H-5); 8,03 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,7, H-6); 8,05 (d, 1H, *J*_{5,4} = 3,1, H-5-tiazolilo); 8,21 (d, 1H, *J*_{4,5} = 3,1, H-4-tiazolilo); 8,88 (s, 1H, H-2). ¹³CNMR(151MHz, DMSO-*d*₆): 61,80 (CH₂-5'); 70,87 (CH-3'); 74,43 (CH-2'); 85,56 (CH-4'); 86,94 (CH-1'); 102,21 (CH-5); 113,87 (C-4a); 124,27 (CH-5-tiazolilo); 129,82 (CH-6); 145,80 (CH-4-tiazolilo); 148,24 (C-4); 151,10 (CH-2); 152,92 (C-7a); 167,50 (C-2-tiazolilo). IR (KBr): ν = 1631, 1574, 1510, 1453, 1403, 1121, 1088, 1034 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 203 (70), 335(100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₁₄H₁₅N₄O₄S [M+H] 335,0814, encontrada 335,0824.

30 **[0174]** El compuesto intermedio **2i** se prepara de la siguiente forma:

a. **7-{2,3-O-Isopropilideno-5-O-(terc-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosil}-4-(tiazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2i)**. Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina **1** (455 mg, 1,03 mM), 2-(tributilestanil)tiazol (611 mg, 1,63 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (36 mg, 0,05 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 16 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. La cromatografía de columnas en sílice (hexanos-AcOEt, 30:1 → 20:1) genera al producto **2i** en forma de un aceite incoloro (454 mg, 90%)). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,07 y 0,08 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,91 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,40 y 1,67 (2 X q, 2 X 3H, *J* = 0,5, (CH₃)₂C); 3,82 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,2, *J*_{5'b,4'} = 3,8, H-5'b); 3,90 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,2, *J*_{5'a,4'} = 3,6, H-5'a); 4,36 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 3,8, 3,6, *J*_{4',3'} = 3,0, H-4'); 4,99 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 6,4, *J*_{3',4'} = 3,0, H-3'); 5,11 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 6,4, *J*_{2',1'} = 3,1, H-2'); 6,50 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 3,1, H-1'); 7,41 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,7, H-5); 7,31 (d, 1H, *J*_{5,4} = 3,1, H-5-tiazolilo); 7,66 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,7, H-6); 8,10 (d, 1H, *J*_{4,5} = 3,1, H-4-tiazolilo); 8,92 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,49 y -5,37 (CH₃Si); 18,39 (C(CH₃)₃); 25,47 ((CH₃)₂C); 25,92 ((CH₃)₃C); 27,36 ((CH₃)₂C); 63,40 (CH₂-5'); 80,89 (CH-3'); 85,04 (CH-2'); 86,01 (CH-4'); 90,14 (CH-1'); 102,91 (CH-5); 114,17 (C(CH₃)₂); 114,69 (C-4a); 122,27 (CH-5-tiazolilo); 128,28 (CH-6); 145,11 (CH-4-tiazolilo); 148,89 (C-4); 151,18 (CH-2); 152,45 (C-7a); 168,05 (C-2-tiazolilo). MS FAB, *m/z* (rel. %): 73 (100), 203 (45), 489 (80)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₂₃H₃₃N₄O₄SSi [M+H] 489,1992, encontrada 489,1974.

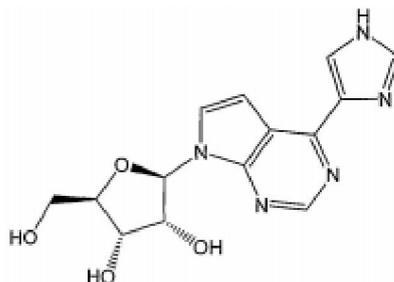
50

Ejemplo 9. **4-(1H-Imidazol-4-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3j)**.

[0175]

55

60



65

[0176] El compuesto **2j** (448 mg, 0,63 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (1 ml) durante 18 horas a la

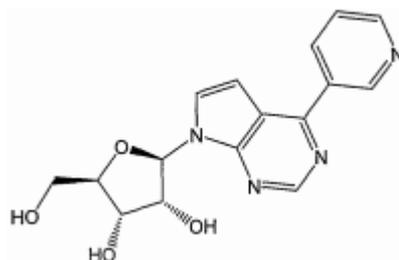
temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. La cromatografía de columnas en sílice (1,7% → 2% de NH₃ aq. [25%], 9% → 12% MeOH en CHCl₃) generó al nucleósido **3j** (185 mg, 93%) en forma de un sólido blanco que es difícil de solubilizar. El compuesto se cristaliza a partir de agua. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,56 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,8, *J*_{5'b,OH} = 5,5, *J*_{5'b,4'} = 4,1, H-5'b); 3,65 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,8, *J*_{5'a,OH} = 5,5, *J*_{5'a,4'} = 3,5, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,1, 3,5, *J*_{4',3'} = 3,4, H-4'); 4,12 (ddd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,3, *J*_{3,OH} = 4,4, *J*_{3',4'} = 3,4, H-3'); 4,45 (ddd, 1H, *J*_{2',1'} = 6,2, *J*_{2',OH} = 5,9, *J*_{2',3'} = 5,3, H-2'); 5,13 (t, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,5, OH-5'); 5,18 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,4, OH-3'); 5,37 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 5,9, OH-2'); 6,22 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,2, H-1'); 7,33 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,0, H-5); 7,77 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,0, H-6); 7,91 (bs, 1H, H-2-imidazol); 8,03 (bs, 1H, H-5-imidazol); 8,68 (s, 1H, H-2); 12,60 (bs, 1H, NH). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,88 (CH₂-5'); 70,87 (CH-3'); 74,15 (CH-2'); 85,31 (CH-4'); 86,86 (CH-1'); 103,05 (CH-5); 113,88 (C-4a); 119,09 (CH-5-imidazol); 126,68 (CH-6); 137,37 (CH-2-imidazol); 140,45 (C-4-imidazol); 151,06 (CH-2); 152,14 y 152,19 (C-4,7a). IR (KBr): ν = 1593, 1569, 1455, 1396, 1251, 1191, 1102, 1064, 1036 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 318 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₁₄H₁₆N₅O₄[M+H] 318,1202, encontrado 318,1191. Calculado para C₁₄H₁₅N₅O₄·0,35H₂O: C, 51,96; H, 4,89; N, 21,64. Encontrado: C, 51,74; H, 4,60; N, 21,78.

[0177] El compuesto intermedio **2j** se prepara de la siguiente forma:

a. **7-{2,3-O-Isopropilideno-5-O-(*tert*-butildimetilsilil)-β-D-ribofuranosil}-4-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**2j**). Se agrega bromuro de etilmagnesio (solución de **1M** en THF, 2,3 ml, 2,3 mM) a una solución purgada con argón de 4-yodo-1-tritilo-1H-imidazol (872 mg, 2 mM) en THF seco (6 ml) y la solución resultante se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente, seguido por la adición de la solución de ZnCl₂ (sol. de **1M** en THF, 4 mL, 4mM). La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura del cuarto y la mezcla espeza blanca resultante se transfiere a un matraz purgado con argón con clorodeazapurina **1** (440 mg, 1 mM) y Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mM) y se agita a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con EDTA (sat., 20 mL) acuoso. La capa acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recuadados se secan sobre MgSO₄, se evaporan y se exponen a cromatografía en sílice (hexanos, AcOEt, 2,5:1) generando al producto **2j** (474 mg, 66%) en forma de una espuma rojiza. H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,053 y 0,056 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,90 (s, 9H, (CH₃)₃CSi); 1,39 y 1,66 (2 X bs, 2 X 3H, (CH₃)₂C); 3,79 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,1, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,87 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,1, *J*_{5',4'} = 3,9, H-5'a); 4,32 (td, 1H, *J*_{4',5'} = 3,9, *J*_{4',3'} = 3,2, H-4'); 4,99 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 6,4, *J*_{3',4'} = 3,2, H-3'); 5,13 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 6,4, *J*_{2',1'} = 3,0, H-2'); 6,45 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 3,0, H-1'); 7,19-7,22 (m, 6H, H-o-Tr); 7,32-7,37 (m, 9H, H-*m,p*-Tr); 7,38 (d, 1H, *J*_{5,6} = 3,8, H-5); 7,48 (d, 1H, *J*_{6,5} = 3,8, H-6); 7,61 (d, 1H, *J*_{2,5} = 1,4, H-2-imidazol); 7,90 (d, 1H, *J*_{5,2} = 1,4, H-5-imidazol); 8,75 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃): -5,48 y -5,36 (CH₃Si); 18,38 (SiC(CH₃)₃); 25,50 ((CH₃)₂C); 25,93 ((CH₃)₃C); 27,35 ((CH₃)₂C); 63,35 (CH₂-5'); 75,87 (C-Tr); 80,95 (CH-3'); 84,92 (CH-2'); 85,97 (CH-4'); 89,96 (CH-1'); 103,38 (CH-5); 114,06 (C(CH₃)₂); 114,81 (C-4a); 123,27 (CH-5-imidazol); 126,07 (CH-6); 128,19 (CH-*m,p*-Tr); 129,80 (CH-o-Tr); 140,17 (CH-2-imidazol); 140,51 (C-4-imidazol); 142,08 (C-*i*-Tr); 151,32 (CH-2); 151,83 (C-4); 151,92 (C-7a). MS FAB, *m/z* (rel. %): 243 (100), 434 (15), 714 (5)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para C₄₂H₄₈N₅O₄Si [M+H] 714,3476, encontrado 714,3447.**

Ejemplo 10. 4-(Piridina-3-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**3k**)

[0178]



[0179] El compuesto **2k** (359 mg, 0,74 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (0,5 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora algunas veces con MeOH. La cromatografía en sílice (5% → 6% MeOH en CHCl₃) generó el nucleósido **3k** (270 mg, 110%) en forma de un sólido bilioso incoloro. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano facilitó un polvo blanco higroscópico (146 mg, 60%). Los licores madres se purificaron mediante cromatografías en fase en reversa generando porciones adicionales del compuesto **3k** (57 mg, 23%) en forma de un polvo blanco después de la liofilización. La producción total del producto **3k** es del 83%. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,58 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'b,OH} = 5,5, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'a,OH} = 5,2, *J*_{5',4'} = 3,9, H-5'a); 3,95 (td, 1H,

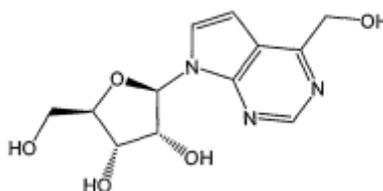
$J_{4',5'} = 3,9$, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,15 (ddd, 1H, $J_{3,\text{OH}} = 4,7$, $J_{3',2'} = 4,6$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,47 (ddd, 1H, $J_{2',1'} = 6,2$, $J_{2',\text{OH}} = 6,1$, $J_{2',3'} = 4,6$, H-2'); 5,13 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,5$, $5,2$, OH-5'); 5,25 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,7$, OH-3'); 5,44 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,1$, OH-2'); 6,30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 7,08 (d, 1H, $J_{5,6} = 3,8$, H-5); 7,63 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 7,9$, $J_{5,6} = 4,8$, $J_{5,2} = 0,9$, H-5-py); 8,02 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,8$, H-6); 8,53 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,9$, $J_{4,2} = 2,3$, $J_{4,6} = 1,7$, H-4-py); 8,76 (dd, 1H, $J_{6,5} = 4,8$, $J_{6,4} = 1,7$, H-6-py); 8,94 (s, 1H, H-2); 9,32 (dd, 1H, $J_{2,4} = 2,3$, $J_{2,5} = 0,9$, H-2-py). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): 61,79 (CH₂-5'); 70,86 (CH-3'); 74,40 (CH-2'); 85,52 (CH-4'); 86,97 (CH-1'); 100,97 (CH-5); 115,98 (C-4a); 124,36 (CH-5-py); 128,84 (CH-6); 133,41 (C-3-py); 136,35 (CH-4-py); 149,49 (CH-2-py); 151,21 (CH-6-py); 151,36 (CH-2); 152,19 (C-7a); 153,89 (C-4). IR (KBr): $\nu = 1679$, 1566, 1517, 1457, 1420, 1206, 1132, 1087, 1045, 1030 cm^{-1} . MS FAB, m/z (rel. %): 329 (100)[M+H]; HR MS (FAB): calculada para C₁₆H₁₇N₄O₄ [M+H] 329,1250, encontrada 329,1238.

[0180] El compuesto intermedio **2k** se prepara de la siguiente forma:

a. 7-{2,3-O-Isopropilideno-5-O-(terc-butildimetilsilil)- β -D-ribofuranosil}-4-(piridina-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2k). Una mezcla purgada con argón de ribosidas de clorodeazapurina **1** (306 mg, 0,695 mM), ácido piridina-3-borbónico (128 mg, 1,04 mM), K₂CO₃ (192 mg, 1,39 mM) y Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,03 mM) en dimetoxietano (3 mL)/H₂O (1 mL) se agita a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (3 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recaudados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a cromatografías en sílice (hexanos-AcOEt, 2:1) generando al producto **2k** en forma de un aceite amarillento (318 mg, 95%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,07 y 0,08 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,91 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,41 y 1,67 (2 X q, 2 X 3H, $J = 0,6$, (CH₃)₂C); 3,82 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,3$, $J_{5'b,4'} = 3,7$, H-5'b); 3,92 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,3$, $J_{5'a,4'} = 3,6$, H-5'a); 4,38 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 3,7$, $3,6$, $J_{4',3'} = 3,1$, H-4'); 4,99 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 6,2$, $J_{3',4'} = 3,1$, $J_{3',1'} = 0,4$, H-3'); 5,13 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 6,2$, $J_{2',1'} = 3,0$, H-2'); 6,51 (d, 1H, $J_{1',2'} = 3,0$, H-1'); 6,84 (d, 1H, $J_{5,6} = 3,8$, H-5); 7,50 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 7,9$, $J_{5,6} = 4,6$, $J_{5,2} = 0,9$, H-5-py); 7,65 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,8$, H-6); 8,43 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,9$, $J_{4,2} = 2,2$, $J_{4,6} = 1,7$, H-4-py); 8,75 (dd, 1H, $J_{6,5} = 4,6$, $J_{6,4} = 1,7$, H-6-py); 9,01 (s, 1H, H-2); 9,33 (dd, 1H, $J_{2,4} = 2,2$, $J_{2,5} = 0,9$, H-2-py). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,49 y -5,38 (CH₃Si); 18,38 (C(CH₃)₃); 25,47 ((CH₃)₂C); 25,90 ((CH₃)₃C); 27,37 ((CH₃)₂C); 63,42 (CH₂-5'); 80,89 (CH-3'); 85,06 (CH-2'); 86,10 (CH-4'); 90,30 (CH-1'); 100,83 (CH-5); 114,20 (C(CH₃)₂); 116,54 (C-4a); 123,79 (CH-5-py); 127,48 (CH-6); 133,92 (C-3-py); 136,08 (CH-4-py); 149,81 (CH-2-py); 150,84 (CH-6-py); 151,65 (C-7a); 151,79 (CH-2); 154,63 (C-4). MS FAB, m/z (rel. %): 73 (45), 196 (35), 483 (100) [M+H]; HR MS (FAB): calculada para C₂₅H₃₅N₄O₄Si [M+H] 483,2428, encontrado 483,2433.

Ejemplo 11. 4-Hidroximetil-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (31).

[0181]



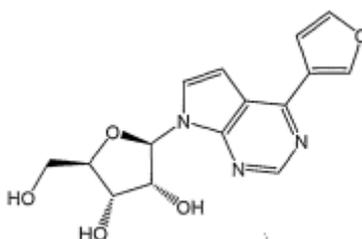
[0182] El compuesto **21** (326 mg, 0,75 mM) se trata con un 90% de TFA acuoso (1 ml) durante una hora a la temperatura del cuarto. Los elementos volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (7% → 10% MeOH en CHCl₃) genera un nucleósido libre **31** (194 mg, 92%) en forma de un sólido vidrioso amarillento. Después de una cromatografía en fase en reversa, el compuesto se cristaliza a partir de MeOH. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): 3,55 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,7$, $J_{5'b,4'} = 4,0$, H-5'b); 3,63 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,3$, $J_{5'a,4'} = 4,0$, H-5'a); 3,92 (q, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,11 (td, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,\text{OH}} = 4,8$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,42 (td, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,4$, $J_{2',1'} = 6,2$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 4,82 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 5,8$, CH₂OH); 5,08 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,7$, $5,3$, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,8$, OH-3'); 5,35 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,4$, OH-2'); 5,61 (d, 2H, $J_{\text{OH},\text{CH}_2} = 5,8$, HOCH₂); 6,21 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 6,88 (dd, 1H, $J_{5,6} = 3,7$, $J_{5,2} = 0,4$, H-5); 7,79 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,7$, H-6); 8,69 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): 61,80 (CH₂-5'); 64,25 (CH₂OH); 70,80 (CH-3'); 74,20 (CH-2'); 85,30 (CH-4'); 86,84 (CH-1'); 101,24 (CH-5); 116,50 (C-4a); 126,71 (CH-6); 150,51 (CH-2); 151,49 (C-7a); 162,28 (C-4). IR (KBr): $\nu = 1680$, 1598, 1517, 1444, 1356, 1204, 1137, 1086 cm^{-1} . MS FAB, m/z (rel. %): 176 (90), 282 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculada para C₁₂H₁₆N₃O₅ [M+H] 282,1090, encontrado 282,1083. Anal. Calcd para C₁₂H₁₅N₃O₅: C, 51,24; H, 5,38; N, 14,94. Encontrado: C, 50,95; H, 5,40; N, 14,94.

[0183] El compuesto intermedio **21** se prepara de la siguiente forma:

a. **4-(Benzoiloximetil)-7-[2,3-O-isopropilideno-5-O-terc-butildimetilsilil-β-D-ribofuranosil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (21) y 4-hidroximetil-7-[2,3-O-isopropilideno-5-O-terc-butildimetilsilil-β-D-ribofuranosil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (21')**. A una mezcla purgada con argón de ribosidas de cloro **11** (440 mg, 1 mM) y Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mM) se agrega una solución de 0,9 M de yoduro de benzoiloximetilzinc en THF (3,33 ml, 3 mM). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas y luego se agrega NH₄Cl (20 mL) saturado seguido por una extracción con cloroformo (25 ml, 2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos se lavan con una solución EDTA, se secan sobre MgSO₄ y se evapora. La cromatografía de columna del residuo en sílice (hexanos- AcOEt, 8:1 → 2:1) generando 196 mg del compuesto **21** (54%) y 103 mg del compuesto **21'** (23%). El compuesto **21** puede convertirse cuantitativamente al compuesto **21'** mediante el tratamiento con 1 M de NaOMe/MeOH (10 %mol) durante 2 horas seguido por una neutralización con un exceso de Dowex 50 (una forma de piridinio) y a través de evaporaciones. Compuesto **21**: aceite incoloro. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,03 y 0,04 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,87 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,39 (q, 3H, J = 0,6, (CH₃)₂C); 1,65 (q, 3H, J = 0,6, (CH₃)₂C); 3,79 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,87 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5a,4'} = 3,7, H-5'a); 4,34 (q, 1H, J_{4',5'} = 3,9, 3,7, J_{4',3'} = 3,1, H-4'); 4,97 (ddd, 1H, J_{3',2'} = 6,5, J_{3',4'} = 3,1, J_{3',1'} = 0,4, H-3'); 5,11 (dd, 1H, J_{2',3'} = 6,5, J_{2',1'} = 3,0, H-2'); 5,71 (s, 2H, CH₂O); 6,44 (d, 1H, J_{1',2'} = 3,0, H-1'); 6,68 (d, 1H, J_{5,6} = 3,7, H-5); 7,46 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,50 (d, 1H, J_{6,5} = 3,7, H-6); 7,59 (m, 1H, H-*p*-Ph); 8,12 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8,90 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151MHz, CDCl₃): -5,52 y -5,41 (CH₃Si); 18,35 (C(CH₃)₃); 25,45 ((CH₃)₂C); 25,87 ((CH₃)₃C); 27,33 ((CH₃)₂C); 63,36 (CH₂-5'); 65,90 (CH₂O); 80,88 (CH-3'); 84,92 (CH-2'); 86,12 (CH-4'); 90,26 (CH-1'); 100,32 (CH-5); 114,17 (C(CH₃)₂); 117,21 (C-4a); 126,99 (CH-6); 128,50 (CH-*m*-Ph); 129,54 (C-*i*-Ph); 129,87 (CH-*o*-Ph); 133,31 (CH-*p*-Ph); 151,15 (C-7a); 151,26 (CH-2); 155,99 (C-4); 166,13 (CO). MS FAB, *m/z* (rel. %): 540 (100) [M+H]. HRMS (FAB): calcd para C₂₈H₃₈N₃O₆Si [M+H] 540,2530, encontrado 540,2545. Compuesto **21'**: aceite amarillento. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,05 y 0,06 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,90 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,39 (q, 3H, J = 0,6, (CH₃)₂C); 1,66 (q, 3H, J = 0,6, (CH₃)₂C); 3,80 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5b,4'} = 3,8, H-5'b); 3,88 (dd, 1H, J_{gem} = 11,2, J_{5a,4'} = 3,6, H-5'a); 4,35 (q, 1H, J_{4',5'} = 3,8, 3,6, J_{4',3'} = 3,1, H-4'); 4,97 (ddd, 1H, J_{3',2'} = 6,3, J_{3',4'} = 3,1, J_{3',1'} = 0,4, H-3'); 5,01 (s, 2H, CH₂O); 5,09 (dd, 1H, J_{2',3'} = 6,3, J_{2',1'} = 3,1, H-2'); 6,45 (d, 1H, J_{1',2'} = 3,1, H-1'); 6,57 (d, 1H, J_{5,6} = 3,7, H-5); 7,53 (d, 1H, J_{6,5} = 3,7, H-6); 8,86 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,50 y -5,39 (CH₃Si); 18,38 (C(CH₃)₃); 25,47 ((CH₃)₂C); 25,90 ((CH₃)₃C); 27,36 ((CH₃)₂C); 61,88 (CH₂O); 63,38 (CH₂-5'); 80,88 (CH-3'); 84,97 (CH-2'); 86,02 (CH-4'); 90,23 (CH-1'); 99,37 (CH-5); 114,20 (C(CH₃)₂); 115,41 (C-4a); 126,57 (CH-6); 150,27 (C-7a); 150,70 (CH-2); 159,27 (C-4).

Ejemplo 12. 4-(Furan-3-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3m).

[0184]



[0185] A una mezcla purgada con argón de ribosidas libres **4** (226 mg, 0,79 mM), ácido furano-3-borónico (111 mg, 0,99 mM), Cs₂(CO₃)₂ (774 mg, 2,1 mM) se agrega una solución reparada previamente de Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mM) y TPPTS (56 mg, 0,099 mM) en agua/CH₃CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriarse se neutraliza a la mezcla agregando HCl (sol. de 3M) acuoso, se co-evapora con cromatografía de sílice en una columna de sílice (4,5% de MeOH en CHCl₃) generando al producto **3m** (172 mg, 69%) en forma de un sólido amarillento. El compuesto se cristaliza MeOH/CHCl₃/hexano en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,9, J_{5b,OH} = 5,8, J_{5b,4'} = 4,0, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,9, J_{5a,OH} = 5,3, J_{5b,4'} = 4,0, H-5'a); 3,94 (td, 1H, J_{4',5'} = 4,0, J_{4',3'} = 3,4, H-4'); 4,14 (ddd, 1H, J_{3',2'} = 5,1, J_{3',OH} = 4,9, J_{3',4'} = 3,4, H-3'); 4,45 (ddd, 1H, J_{2',OH} = 6,3, J_{2',1'} = 6,1, J_{2',3'} = 5,1, H-2'); 5,09 (dd, 1H, J_{OH,5'} = 5,8, 5,3, OH-5'); 5,18 (d, 1H, J_{OH,3'} = 4,9, OH-3'); 5,37 (d, 1H, J_{OH,2'} = 6,3, OH-2'); 6,24 (d, 1H, J_{1',2'} = 6,1, H-1'); 7,10 (d, 1H, J_{5,6} = 3,8, H-5); 7,26 (dd, 1H, J_{4,5} = 1,9, J_{4,2} = 0,8, H-4-furilo); 7,90 (dd, 1H, J_{5,4} = 1,9, J_{5,2} = 1,5, H-5-furilo); 7,92 (d, 1H, J_{6,5} = 3,8, H-6); 8,74 (dd, 1H, J_{2,5} = 1,5, J_{2,4} = 0,8, H-2-furilo); 8,78 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): 61,73 (CH₂-5'); 70,73 (CH-3'); 74,20 (CH-2'); 85,32 (CH-4'); 86,92 (CH-1'); 100,86 (CH-5); 109,55 (CH-4-furilo); 114,65 (C-4a); 125,19 (C-3-furilo); 127,77 (CH-6); 144,74 (CH-5-furilo); 145,01 (CH-2-furilo); 150,15 (C-4); 151,12 (CH-2); 151,73 (C-7a). MS FAB, *m/z* (rel. %): 73 (100), 217 (45), 318 (55) [M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₁₅H₁₆N₃O₅ [M+H] 318,1090, encontrado 318,1086.

[0185]

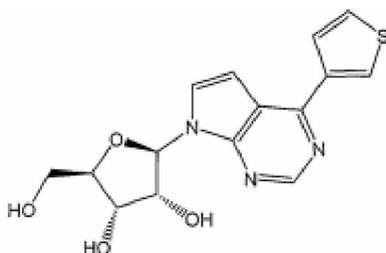
Ejemplo 13. 7-(β-D-Ribofuranosil)-4-(tiofen-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3n).

[0186]

5

10

15



[0187] A una mezcla purgada con argón de ribosidas libres **4** (226 mg, 0,79 mM), ácido tiofeno-3-borónico (168 mg, 0,99 mM), $\text{Cs}_2(\text{CO}_3)_2$ (774 mg, 2,1 mM) se agrega una solución preparada previamente de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg, 0,04 mM) y TPPTS (56 mg, 0,099 mM) en agua/ CH_3CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriarse la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl (sol. de 3 M) acuoso, se co-evapora con sílice y se expone a una cromatografía en la columna de sílice (4,5% de MeOH en CHCl_3) generando al producto **3n** (176 mg, 67%) en forma de una espuma blanca. Se cristaliza al compuesto a partir de agua en forma de agujas finas blancas. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,57 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,7$, $J_{5'b,4'} = 4,0$, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,4$, $J_{5'b,4'} = 4,0$, H-5'a); 3,94 (td, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,14 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3',\text{OH}} = 4,8$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,46 (ddd, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,4$, $J_{2',1'} = 6,2$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,11 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,7$, 5,4, OH-5'); 5,20 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,8$, OH-3'); 5,40 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,4$, OH-2'); 6,26 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 7,16 (d, 1H, $J_{5,6} = 3,8$, H-5); 7,75 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,0$, $J_{5,2} = 2,9$, H-5-tienilo); 7,95 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,8$, H-6); 7,96 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,0$, $J_{4,2} = 1,3$, H-4-tienilo); 8,55 (dd, 1H, $J_{2,5} = 2,9$, $J_{2,4} = 1,3$, H-2-tienilo); 8,81 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 61,73 (CH_2 -5'); 70,75 (CH -3'); 74,24 (CH -2'); 85,34 (CH -4'); 86,91 (CH -1'); 101,10 (CH -5); 114,68 (C-4a); 127,30 (CH -5-tienilo); 127,60 (CH -6); 128,07 (CH -4-tienilo); 128,70 (CH -2-tienilo); 140,06 (C-3-tienilo); 151,08 (CH -2); 151,59 (C-4); 152,19 (C-7a). IR (KBr): $\nu = 1633, 1572, 1517, 1459, 1349, 1239, 1119, 1087, 1049 \text{ cm}^{-1}$. MS FAB, m/z (rel. %): 202 (55), 223 (40), 334 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H] 334,0862, encontrado 334,0857. Anal. Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,45\text{H}_2\text{O}$: C, 52,76; H, 4,69; N, 12,31. Encontrado: C, 52,54; H, 4,43; N, 12,10.

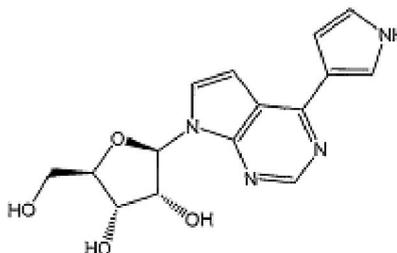
Ejemplo 14. 4-(1H-Pirrol-3-il)-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**3o**).

[0188]

40

45

50



[0189] A una mezcla purgada con argón de ribosidas libres **4** (100 mg, 0,35 mM), ácido 1-(triiisopropilsilil)-1H-pirrol-3-borónico (112 mg, 0,42 mM), $\text{Na}_2(\text{CO}_3)_2$ (111 mg, 1,06 mM) se agrega una solución preparada previamente de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0,018 mM) y TPPTS (25 mg, 0,044 mM) en agua/ CH_3CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita a 100°C durante 5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M) y se purifica mediante cromatografía en fase reversa generando al producto **3o** (61 mg, 55%) en forma de un sólido blanco. El compuesto se cristaliza a partir de agua facilitando agujas finas blancas. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,56 (ddd, 2H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,9$, $J_{5'b,4'} = 3,9$, H-5'b); 3,65 (ddd, 2H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,3$, $J_{5'a,4'} = 3,9$, H-5'a); 3,92 (td, 1H, $J_{4',5'} = 3,9$, $J_{4',3'} = 3,4$, H-4'); 4,09 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3',\text{OH}} = 4,8$, $J_{3',4'} = 3,4$, H-3'); 4,45 (ddd, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,4$, $J_{2',1'} = 6,2$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,13 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,9$, 5,3, OH-5'); 5,15 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,8$, OH-3'); 5,34 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,4$, OH-2'); 6,19 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 6,90 (td, 1H, $J_{4,5} = J_{4,\text{NH}} = 2,7$, $J_{4,2} = 1,8$, H-4-pyrr); 6,92 (td, 1H, $J_{5,4} = J_{5,\text{NH}} = 2,7$, $J_{5,2} = 1,8$, H-5-pyrr); 7,01 (d, 1H, $J_{5,6} = 3,8$, H-5); 7,76 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,8$, H-6); 7,77 (dt, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 2,9$, $J_{2,4} = J_{2,5} = 1,8$, H-2-pyrr); 8,63 (s, 1H, H-2); 11,40 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (125,7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 61,84 (CH_2 -5'); 70,81 (CH -3'); 74,08 (CH -2'); 85,25 (CH -4'); 86,99 (CH -1'); 101,31 (CH -5); 108,11 (CH -4-pyrr); 113,47 (C-4a); 119,72 (CH -5-pyrr); 121,17 (CH -2-pyrr); 122,39 (C-3-pyrr); 126,48 (CH -6); 151,11 (CH -2); 151,57 (C-7a); 153,79 (C-4). IR

(KBr): $\nu = 1628, 1577, 1508, 1458, 1433, 1351, 1270, 1230, 1188, 1126, 1084, 1054, 1014 \text{ cm}^{-1}$. MS FAB, m/z (rel. %): 73 (100), 217 (45), 318 (55)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ [M+H] 318,1090, encontrado 318,1086. Anal. Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1,45\text{H}_2\text{O}$: C, 52,61; H, 5,56; N, 16,36. encontrado: C, 52,79; H, 5,51; N, 16,21.

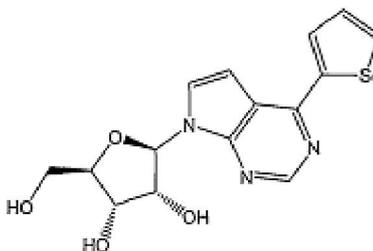
5

Ejemplo 15. 7-(β -D-Ribofuranosil)-4-(selenofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3p).

[0190]

10

15



20

25

30

35

[0191] A una mezcla purgada con argón de ribosidas libres **4** (219 mg, 0,77 mM), ácido selenofeno-2-borónico (168 mg, 0,96 mM), $\text{Cs}_2(\text{CO}_3)_2$ (750 mg, 2,3 mM) se agrega una solución preparada previamente de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg, 0,04 mM) y TPPTS (54 mg, 0,095 mM) en agua/ CH_3CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita a 100°C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl (sol. de 3 M) acuoso, se co-evapora con sílice y se expone a una cromatografía en una columna sílice (4,5% MeOH en CHCl_3) generando al producto **3p** (188 mg, 64%) en forma de un sólido amarillo. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH facilitando cristales beige. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,57 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,8$, $J_{5'b,4} = 4,1$, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,2$, $J_{5'a,4} = 4,1$, H-5'a); 3,94 (td, 1H, $J_{4',5'} = 4,1$, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,13 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',\text{OH}} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,44 (ddd, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,3$, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 4,9$, H-2'); 5,11 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,8$, 5,2, OH-5'); 5,20 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,9$, OH-3'); 5,41 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,3$, OH-2'); 6,25 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, H-1'); 7,20 (d, 1H, $J_{5,6} = 3,8$, H-5); 7,54 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,6$, $J_{4,3} = 4,1$, H-4-selenofenilo); 7,97 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,8$, H-6); 8,38 (dd, 1H, $J_{3,4} = 4,1$, $J_{3,5} = 1,0$, H-3-selenofenilo); 8,46 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,6$, $J_{5,3} = 1,0$, H-5-selenofenilo); 8,72 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 61,73 (CH_2 -5'); 70,77 (CH-3'); 74,30 (CH-2'); 85,40 (CH-4'); 86,96 (CH-1'); 101,07 (CH-5); 112,44 (C-4a); 128,52 (CH-6); 131,81 (CH-3-selenofenilo); 131,99 (CH-4-selenofenilo); 136,73 (CH-5-selenofenilo); 149,41 (C-2-selenofenilo); 151,08 (CH-2); 151,57 (C-4); 152,31 (C-7a). IR (KBr): $\nu = 1566, 1509, 1448, 1420, 1350, 1244, 1211, 1131, 1098, 1051 \text{ cm}^{-1}$. MS FAB, m/z (rel. %): 382 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$ [M+H] 382,0306, encontrado 382,0299. Anal. Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$: C, 47,38; H, 3,98; N, 11,05. Encontrada: C, 46,99; H, 3,99; N, 10,59.

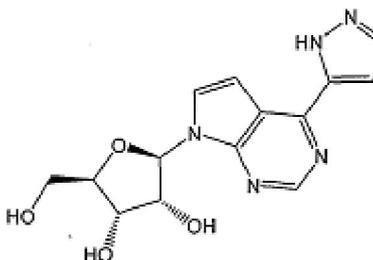
40

Ejemplo 16. 4-(1H-Pirazol-5-il)-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3q).

[0192]

45

50



55

60

65

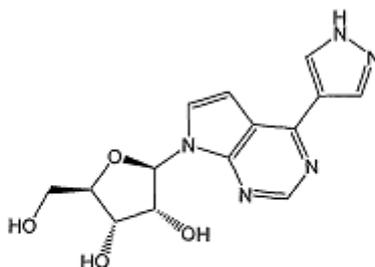
[0193] A una mezcla purgada con argón de ribosidas libres **4** (100 mg, 0,35 mM), ácido 1H-pirazol-5-borónico (47 mg, 0,42 mM), $\text{Na}_2(\text{CO}_3)_2$ (111 mg, 1,06 mM) se agrega una solución preparada previamente de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0,018 mM) y TPPTS (25 mg, 0,044 mM) en agua/ CH_3CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita a 100°C durante 5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl (sol. de 3 M) acuoso y se purifica mediante cromatografía en fase inversa generando al producto **3q** (71 mg, 64%) e forma de un sólido vidrioso amorfo. Se liofiliza al compuesto. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,56 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,7$, $J_{5'b,4} = 4,0$, H-5'b); 3,63 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,1$, $J_{5'a,4} = 4,0$, H-5'a); 3,93 (td, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$, $J_{4',3'} = 3,4$, H-4'); 4,13 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3',\text{OH}} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,4$, H-3'); 4,45 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = 6,2$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,11 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,7$, 5,1, OH-5'); 5,19 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,9$, OH-3'); 5,39 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,2$, OH-2'); 6,24 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 7,07 (s, 1H, H-4-pirazolilo); 7,21 (d, 1H, $J_{5,6} = 3,5$, H-5); 7,86 (d, 1H, $J_{6,5} = 3,5$, H-6); 7,93 (s, 1H, H-3-pirazolilo); 8,79 (s, 1H, H-2); 13,40 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 61,83 (CH_2 -5'); 70,84 (CH-3'); 74,23 (CH-2'); 85,35 (CH-4'); 86,87 (CH-1'); 102,79 (CH-5); 105,17 (CH-4-pirazolilo); 114,28 (C-4a); 127,58 (CH-6); 130,02 (CH-3-pirazolilo); 150,70 (C-5-pirazolilo); 150,92 (C-4); 151,15

(CH-2); 152,10 (C-7a);. MS FAB, m/z (rel. %): 318 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $C_{14}H_{16}N_5O_4$ [M+H] 318,1202, encontrado 318,1200. Anal. Calcd para $C_{14}H_{15}N_5O_4 \cdot H_2O$: C, 50,15; H, 5,11; N, 20,89. Encontrado: C, 50,04; H, 4,92; N, 20,55.

5 **Ejemplo 17.** 4-(1H-Pirazol-4-il)-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**3r**) y 1,4-Bis{7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il}-1H-pirazol (**3r'**).

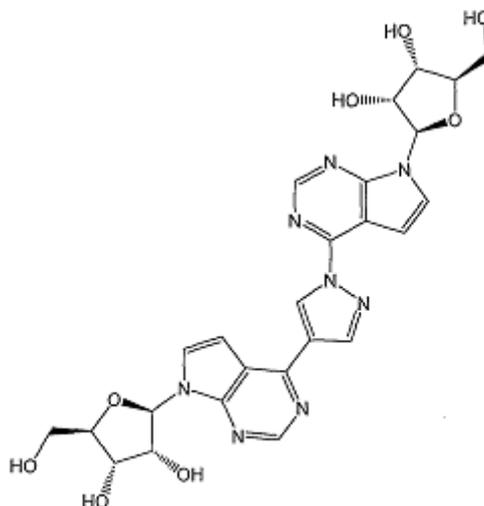
[0194]

10



20

25



30

35

40

45 **[0195]** A una mezcla purgada con argón de ribósidas libres 4 (226 mg, 0,77 mM), ácido pirazol-4-borónico (107 mg, 0,96 mM), $Cs_2(CO_3)_2$ (753 mg, 2,3 mM) se agrega una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0,04 mM) y TPPTS (55 mg, 0,097 mM) en agua/ CH_3CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita 150 °C durante 20 minutos en un horno microondas. Después de enfriarse la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3M) y se purifica mediante cromatografía con fase reversa facilitando el producto deseado **3r**, 4-pirazolilo (30 mg, 12%) en forma de un sólido vídrioso incoloro y un dímero **3r'** (40 mg, 18%) en forma de un sólido incoloro. **3r**: 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem}=11,9$, $J_{5'b,OH}=5,8$, $J_{5'b,4'}=4,0$, H-5'b); 3,65 (ddd, 1H, $J_{gem}=11,9$, $J_{5'a,OH}=5,3$, $J_{5'a,4'}=4,0$, H-5'a); 3,92 (td, 1H, $J_{4',5'}=4,0$, $J_{4',3'}=3,3$, H-4'); 4,13 (ddd, 1H, $J_{3',2'}=5,2$, $J_{3',OH}=4,9$, $J_{3',4'}=3,3$, H-3'); 4,45 (ddd, 1H, $J_{2',OH}=6,4$, $J_{2',1'}=6,2$, $J_{2',3'}=5,2$, H-2'); 5,12 (dd, 1H, $J_{OH,5'}=5,8$, 5,3, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'}=4,9$, OH-3'); 5,38 (d, 1H, $J_{OH,2'}=6,4$, OH-2'); 6,22 (d, 1H, $J_{1',2'}=6,2$, H-1'); 7,13 (dd, 1H, $J_{5,6}=3,8$, $J_{5,1'}=0,3$, H-5); 7,86 (d, 1H, $J_{6,5}=3,8$, H-6); 8,35 y 8,67 (2 X bs, 2 X 1H, H-pirazol); 8,71 (s, 1H, H-2); 13,41 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$): 61,79 (CH_2-5'); 70,79 ($CH-3'$); 74,18 ($CH-2'$); 85,32 ($CH-4'$); 86,94 ($CH-1'$); 101,02 ($CH-5$); 113,93 (C-4a); 120,20 (C-2-pirazol); 127,22 ($CH-6$); 129,80 y 139,26 ($CH-3,5$ -pirazol); 151,20 ($CH-2$); 151,21 (C-4); 151,65 (C-7a). MS FAB, m/z (rel. %): 318 (100)[M+H]. HRMS (FAB): calcd para $C_{14}H_{16}N_5O_4$ [M+H] 318,1202, encontrado 318,1195. **3r'**: 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): 3,58 y 3,67 (2 X m, 2 X 2H, H-5'); 3,95 y 3,96 (2 X td, 2 X 1H, $J_{4',5'}=4,0$, $J_{4',3'}=3,7$, H-4'); 4,15 (ddd, 2H, $J_{3',2'}=5,0$, $J_{3',OH}=4,7$, $J_{3',4'}=3,7$, H-3'); 4,46 y 4,47 (2 X ddd, 2 X 1H, $J_{2',OH}=6,3$, $J_{2',1'}=6,1$, $J_{2',3'}=5,0$, H-2'); 5,11 y 5,12 (2 X t, 2 X 1H, $J_{OH,5'}=5,5$, OH-5'); 5,21 y 5,24 (2 X d, 2 X 1H, $J_{OH,3'}=4,7$, OH-3'); 5,42 y 5,45 (2 X d, 2 X 1H, $J_{OH,2'}=6,3$, OH-2'); 6,27 y 6,31 (2 X d, 2 X 1H, $J_{1',2'}=6,1$, H-1'); 7,25 (d, 1H, $J_{5,6}=3,8$, H-5); 7,28 (dd, 1H, $J_{5,6}=3,7$, $J_{5,1'}=0,4$, H-5); 7,98 (d, 1H, $J_{6,5}=3,8$, H-6); 8,00 (d, 1H, $J_{6,5}=3,7$, H-6); 8,81 y 8,84 (2 X s, 2 X 1H, H-2); 8,88 y 9,53 (2 X d, 2 X 1H, $J=0,8$, H-pirazol). ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$): 61,72 y 61,77 (CH_2-5'); 70,81 ($CH-3'$); 74,29 y 74,46 ($CH-2'$); 85,42 y 85,53 ($CH-4'$); 86,90 y

50

55

60

65

87,05(CH-1'); 100,85 y 102,71 (CH-5); 107,04 y 114,70 (C-4a); 123,33 (C-2-pirazol); 128,18 y 128,23 (CH-6); 128,36 y 143,78 (CH-3,5-pirazol); 148,36 y 149,24 (C-4); 150,58 y 151,29 (CH-2); 151,95 y 153,84 (C-7a). MS FAB, m/z (rel. %): 567 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $C_{25}H_{27}N_8O_8$ [M+H] 567,1952, encontrado 567,1958.

5

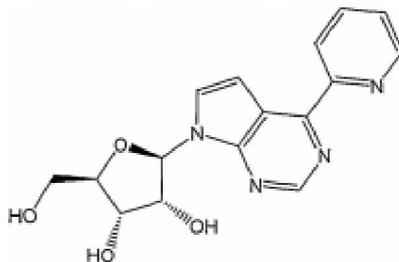
Ejemplo 18. 4-(Piridin-2-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3s).

[0196]

10

15

20



25

30

35

40

[0197] Una mezcla purgada en argón de ribosidas de 6-cloro-7-deazapurina **4** (220 mg, 0,77 mM), 2-(tributylestanil)piridina (320 mL, 1,16 mM) y PdCh(PPh₃)₂ (27 mg, 0,038 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 24 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH y tolueno. Una suspensión del residuo en MeOH/CH₂Cl₂ se co-evapora con sílice y se seca en forma de aerosol KF y se ejecuta una cromatografía subsiguiente en la columna de sílice (7% de MeOH en CHCl₃) lo cual generó al producto **3s** (128 mg, 51%) en forma de un aceite amarillento. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/AcOEt en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (ddd, 1H, $J_{gem}=11,9$, $J_{5'b,OH}=5,5$, $J_{5'b,4}=4,0$, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, $J_{gem}=11,9$, $J_{5'a,OH}=5,3$, $J_{5'a,4}=4,1$, H-5'a); 3,95 (ddd, 1H, $J_{4',5'}=4,1$, 4,0, $J_{4',3'}=3,3$, H-4'); 4,14 (td, 1H, $J_{3',2'}=J_{3,OH}=4,7$, $J_{3',4'}=3,3$, H-3'); 4,46 (ddd, 1H, $J_{2',1'}=6,2$, $J_{2',OH}=6,1$, $J_{2',3'}=4,7$, H-2'); 5,10 (dd, 1H, $J_{OH,5'}=5,5$, 5,3, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{OH,3'}=4,7$, OH-3'); 5,41 (d, 1H, $J_{OH,2'}=6,1$, OH-2'); 6,30 (d, 1H, $J_{1,2'}=6,2$, H-1'); 7,47 (d, 1H, $J_{5,6}=3,7$, H-5); 7,56 (ddd, 1H, $J_{5,4}=7,5$, $J_{5,6}=4,7$, $J_{5,3}=1,2$, H-5-py); 7,96 (d, 1H, $J_{6,5}=3,7$, H-6); 8,03 (ddd, 1H, $J_{4,3}=7,9$, $J_{4,5}=7,5$, $J_{4,6}=1,8$, H-4-py); 8,57 (ddd, 1H, $J_{3,4}=7,9$, $J_{3,5}=1,2$, $J_{3,6}=0,9$, H-3-py); 8,85 (ddd, 1H, $J_{6,5}=4,7$, $J_{6,4}=1,8$, $J_{6,3}=0,9$, H-6-py); 8,93 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,81 (CH₂-5'); 70,82 (CH-3'); 74,28 (CH-2'); 85,39 (CH-4'); 86,83 (CH-1'); 103,63 (CH-5); 115,94 (C-4a); 122,66 (CH-3-py); 125,28 (CH-5-py); 128,57 (CH-6); 137,50 (CH-4-py); 149,89 (CH-6-py); 150,86 (CH-2); 153,07 (C-7a); 153,69 (C-4); 155,97 (C-2-py). IR (KBr): $\nu=1632, 1577, 1569, 1559, 1453, 1214, 1107, 1100$ cm⁻¹. MS FAB, m/z (rel. %): 329 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $C_{16}H_{17}N_4O_4$ [M+H]329,1250, encontrado 329,1243.

45

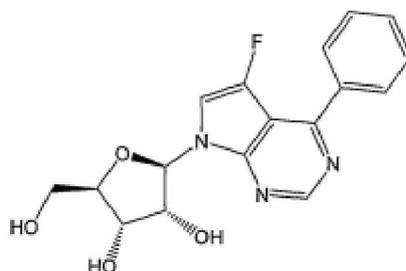
Ejemplo 19. 5-Fluoro-4-fenil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8a).

[0198]

50

55

60



65

[0199] El compuesto **7a** (296 mg, 0,45 mM) se trata con 1M de NaOMe/MeOH (135 microL, 0,135 mM) en MeOH (5 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone a una cromatografía en la columna de sílice (3% de MeOH en CHCl₃) generando el producto **8a** en forma de un sólido cristalino (122 mg, 79%). El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/CHCl₃/hexano en forma de hojas tipo miel. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (ddd, 1H, $J_{gem}=12,0$, $J_{5'b,OH}=5,5$, $J_{5'b,4'}=3,9$, H-5'b); 3,65 (ddd,

1H, $J_{gem} = 12,0$, $J_{5a,OH} = 5,5$, $J_{5a,4'} = 4,1$, H-5'a); 3,94 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,1$, 3,9, $J_{4',3'} = 3,2$, H-4'); 4,12 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,OH} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,2$, H-3'); 4,39 (ddd, 1H, $J_{2',OH} = 6,3$, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,10 (t, 1H, $J_{OH,5'} = 5,5$, OH-5'); 5,23 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$, OH-3'); 5,44 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,3$, OH-2'); 6,35 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, $J_{H,F} = 1,8$, H-1'); 7,55-7,61 (m, 3H, H-*m,p*-Ph); 7,97 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,99 (d, 1H, $J_{H,F} = 1,9$, H-6); 8,93 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): 61,66 (CH₂-5'); 70,71 (CH-3'); 74,34 (CH-2'); 85,51 (CH-4'); 86,41 (CH-1'); 106,16 (d, $J_{C,F} = 15$, C-4a); 110,57 (d, $J_{C,F} = 30$, CH-6); 128,78 (CH-*m*-Ph); 129,42 (d, $J_{C,F} = 4$, CH-*o*-Ph); 130,67 (CH-*p*-Ph); 136,98 (C-*i*-Ph); 141,58 (d, $J_{C,F} = 247$, C-5); 147,60 (d, $J_{C,F} = 3$, C-7a); 152,04 (CH-2); 157,00 (d, $J_{C,F} = 4$, C-4);. ^{19}F NMR (470,3 MHz, DMSO- d_6 , ref (C₆F₆) = -163 ppm): - 161,30. IR (KBr): $\nu = 1632, 1597, 1581, 1567, 1471, 1379, 1224, 1085, 1047$ cm⁻¹. MS FAB, m/z (rel. %): 346 (100) [M+H], 368 (50) [M+Na]. HR MS (FAB): calcd para C₁₇H₁₇FN₃O₄ [M+H] 346,1203, encontrado 346,1207.

[0200] El compuesto intermedio **7a** se prepara de la siguiente forma:

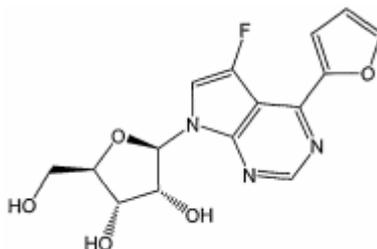
a. **5-Fluoro-4-fenil-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7a)**. Una mezcla purgada con argón de ribosidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (329 mg, 0,53 mM), ácido fenilborónico (98 mg, 0,80 mM), K₂CO₃ (150 mg, 1,09 mM) y Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,027 mM) en tolueno (4 ml) se agita a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recaudados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a una cromatografía de sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) generando al producto **7a** en forma de una espuma incolora (325 mg, 93%). 1H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4,70 (dd, 1H, $J_{gem} = 12,2$, $J_{5b,4'} = 3,8$, H-5'b); 4,80 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 4,3$, $J_{4',5'} = 3,8$, 3,2, H-4'); 4,88 (dd, 1H, $J_{gem} = 12,2$, $J_{5',4'} = 3,2$, H-5'a); 6,11 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,9$, $J_{3',4'} = 4,3$, H-3'); 6,18 (t, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 5,9$, H-2'); 6,86 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 5,9$, $J_{H,F} = 1,3$, H-1'); 7,20 (d, 1H, $J_{H,F} = 2,4$, H-6); 7,36 y 7,42 (2 X m, 2 X 2H, H-*m*-Bz); 7,47-7,56 (m, 6H, H-*m,p*-Bz y H-*m,p*-Ph); 7,59 y 7,60 (2 X m, 2 X 1H, H-*p*-Bz); 7,95 (m, 2H, H-*o*-Bz); 7,97 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8,02 y 8,14 (2 X m, 2 X 2H, H-*o*-Bz); 8,93 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, CDCl₃): 63,75 (CH₂-5'); 71,46 (CH-3'); 73,76 (CH-2'); 80,30 (CH-4'); 85,69 (CH-1'); 106,53 (d, $J_{C,F} = 15$, C-4a); 108,46 (d, $J_{C,F} = 30$, CH-6); 128,43 (C-*i*-Bz); 128,48, 128,50 y 128,54 (CH-*m*-Bz y CH-*m*-Ph); 128,72 y 129,33 (C-*i*-Bz); 129,42 (d, $J_{C,F} = 4$, CH-*o*-Ph); 129,68, 129,82 y 129,84 (CH-*o*-Bz); 130,47 (CH-*p*-Ph); 133,52 y 133,73 (CH-*p*-Bz); 136,69 (C-*i*-Ph); 143,00 (d, $J_{C,F} = 253$, C-5); 148,13 (d, $J_{C,F} = 3$, C-7a); 152,39 (CH-2); 158,46 (d, $J_{C,F} = 4$, C-4); 165,12, 165,41 y 166,13 (CO). ^{19}F NMR (470,3 MHz, CDCl₃): -158,37. MS FAB, m/z (rel. %): 658 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₃₈H₂₉FN₃O₇ [M+H] 658,1990, encontrada 658,1991.

35 Ejemplo 20. 5-Fluoro-4-(furano-2-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8b).

[0201]

40

45



50 [0202] El compuesto **7b** (395 mg, 0,61 mM) se trata con 1M de NaOMe/MeOH (183 microl, 0,18 mM) en MeOH (5 mL) durante 18 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone una cromatografía en la columna de sílice (3% de MeOH en CHCl₃) generando al producto **8b** (160 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. La cristalización a partir de MeOH suministra a un polvo beige. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$, $J_{5b,OH} = 5,5$, $J_{5b,4'} = 3,9$, H-5'b); 3,64 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$, $J_{5a,OH} = 5,5$, $J_{5a,4'} = 4,1$, H-5'a); 3,92 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,1$, 3,9, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,11 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,OH} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,36 (ddd, 1H, $J_{2',OH} = 6,3$, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,10 (t, 1H, $J_{OH,5'} = 5,5$, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$, OH-3'); 5,43 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,3$, OH-2'); 6,31 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, $J_{H,F} = 1,8$, H-1'); 6,80 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3,5$, $J_{4,5} = 1,7$, H-4-furilo); 7,48 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,5$, $J_{3,5} = 0,8$, H-3-furilo); 7,96 (d, 1H, $J_{H,F} = 1,9$, H-6); 8,08 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,7$, $J_{5,3} = 0,8$, H-5-furilo); 8,81 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): 61,64 (CH₂-5'); 70,68 (CH-3'); 74,34 (CH-2'); 85,47 (CH-4'); 86,36 (CH-1'); 102,12 (d, $J_{C,F} = 16$, C-4a); 110,75 (d, $J_{C,F} = 30$, CH-6); 113,15 (CH-3-furilo); 114,93 (d, $J_{C,F} = 6$, CH-4-furilo); 141,46 (d, $J_{C,F} = 249$, C-5); 146,04 (d, $J_{C,F} = 4$, C-4); 147,02 (CH-5-furilo); 147,80 (d, $J_{C,F} = 3$, C-7a); 151,12 (C-2-furilo); 151,81 (CH-2). ^{19}F NMR (470,3 MHz, DMSO- d_6 , ref (C₆F₆) = -163 ppm): -161,79. IR (KBr): $\nu = 1586, 1485, 1461, 1395, 1249, 1209, 1101, 1046, 1021$ cm⁻¹. MS FAB, m/z (rel. %): 204 (90), 336 (100)[M+H]. HR MS (FAB) calculado para C₁₅H₁₅FN₃O₅ [M+H] 336,0996, encontrado 336,1003.

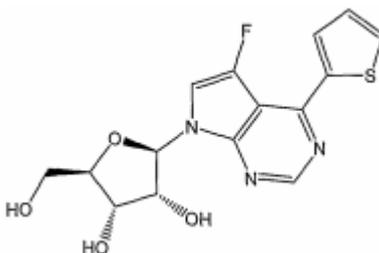
65

[0203] El compuesto intermedio **7b** se presenta de la siguiente forma:

a. **5-Fluoro-4-(furano-2-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7b)**. Una mezcla purgada con argón de ribosidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (377 mg, 0,61 mM), 2-(tributilestanil)furano(270microL, 0,85 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 0,03 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 12 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. La cromatografía de columna en sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 → 10:1) genera al producto **7b** en forma de una espuma amarillenta (395 mg, 100%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4,69 (dd, 1H, *J*_{gem}= 12,2, *J*_{5'b,4'}= 3,7, H-5'b); 4,80 (ddd, 1H, *J*_{4',3'}= 4,1, *J*_{4',5'}= 3,7, 3,1, H-4'); 4,88 (dd, 1H, *J*_{gem}= 12,2, *J*_{5'a,4'}= 3,1, H-5'a); 6,09 (dd, 1H, *J*_{3',2'}= 5,9, *J*_{3',4'}= 4,1, H-3'); 6,14 (t, 1H, *J*_{2',3'}= *J*_{2',1'}= 5,9, H-2'); 6,63 (dd, 1H, *J*_{4,3}=3,5, *J*_{4,5}= 1,7, H-4-furilo); 6,84 (dd, 1H, *J*_{1',2'}= 5,9, *J*_{H,F}= 1,3, H-1'); 7,199 (d, 1H, *J*_{H,F}= 2,4 H-6); 7,36 y 7,42 (2 X m, 2 X 2H, H-*m*-Bz); 7,50 (dd, 1H, *J*_{3,4}= 3,5, *J*_{3,5}= 0,7, H-3-furilo); 7,51 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,54, 7,60 y 7,62 (3 X m, 3 X 1H, H-*p*-Bz); 7,71 (dd, 1H, *J*_{5,4}= 1,7, *J*_{5,3}= 0,7, H-5-furilo); 7,93, 8,02 y 8,15 (3 X m, 3 X 2H, H-*o*-Bz); 8,85 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): 63,73 (CH₂-5'); 71,40 (CH-3'); 73,69 (CH-2'); 80,26 (CH-4'); 85,41 (CH-1'); 103,47 (d, *J*_{C,F}= 16, C-4a); 108,46 (d, *J*_{C,F}= 31, CH-6); 112,66 (CH-4-furilo); 115,68 (d, *J*_{C,F}= 11, CH-3-furilo); 128,30 (C-*i*-Bz); 128,48 y 128,54 (CH-*m*-Bz); 128,60 (C-*i*-Bz); 128,72 (CH-*m*-Bz); 129,23 (C-*i*-Bz); 129,66, 129,81 y 129,82 (CH-*o*-Bz); 133,56 y 133,76 (CH-*p*-Bz); 142,79 (d, *J*_{C,F}= 253, C-5); 145,84 (CH-5-furilo); 147,07 (d, *J*_{C,F}= 4, C-4); 148,16 (d, *J*_{C,F}= 3, C-7a); 150,45 (C-2-furilo); 152,25 (CH-2); 165,11, 165,42 y 166,15 (CO). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, CDCl₃): -159,30. MS FAB, *m/z* (rel. %): 648 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₃₆H₂₇FN₃O₈ [M+H] 648,1782, encontrado 648,1775.

Ejemplo 21. 5-Fluoro-7-(β-D-ribofuranosil)-4-(tiofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8c).

[0204]



[0205]

[0205] El compuesto **7c** (145 mg, 0,22 mM) se trata con 1 M de NaOMe/MeOH (40 microL, 0,04 mM) en MeOH (4 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se la expone a cromatografía en la columna de sílice (2,5% de MeOH en CHCl₃) generando al producto **8c** (57 mg, 74%) en forma de un sólido similar al limón. La cristalización proveniente de MeOH/AcOEt/hexano generó a un polvo amarillento. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,56 (ddd, 1H, *J*_{gem}= 11,9, *J*_{5'b,OH}= 5,4, *J*_{5'b,4'}= 4,0, H-5'b); 3,65 (ddd, 1H, *J*_{gem}=11,9, *J*_{5'a,OH}= 5,4, *J*_{5'a,4'}= 4,1, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, *J*_{4',5'}= 4,1, 4,0, *J*_{4',3'}= 3,1, H-4'); 4,11 (ddd, 1H, *J*_{3,OH}= 4,9, *J*_{3,2'}=4,8, *J*_{3',4'}= 3,1, H-3'); 4,36 (ddd, 1H, *J*_{2',OH}= 6,3, *J*_{2',1'}= 6,0, *J*_{2',3'}= 4,8, H-2'); 5,10 (t, 1H, *J*_{OH,5'}= 5,4, OH-5'); 5,22 (d, 1H, *J*_{OH,3'}= 4,9, OH-3'); 5,44 (d, 1H, *J*_{OH,2'}= 6,3, OH-2'); 6,32 (dd, 1H, *J*_{1',2'}= 6,0, *J*_{H,F}= 1,9, H-1'); 7,31 (dd, 1H, *J*_{4,5}= 5,0, *J*_{4,3}= 3,8, H-4-tienilo); 7,90 (dd, 1H, *J*_{5,4}= 5,0, *J*_{5,3}= 1,1, H-5-tienilo); 8,01 (d, 1H, *J*_{H,F}= 1,8, H-6); 8,07 (dd, 1H, *J*_{3,4}= 3,8, *J*_{3,5}= 1,1, H-3-tienilo); 8,78 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,61 (CH₂-5'); 70,64 (CH-3'); 74,37 (CH-2'); 85,48 (CH-4'); 86,46 (CH-1'); 102,44 (d, *J*_{C,F}= 15, C-4a); 110,70 (d, *J*_{C,F}= 31, CH-6); 129,39 (d, *J*_{C,F}= 2, CH- 4-tienilo); 130,31 (d, *J*_{C,F}= 16, CH-3-tienilo); 131,99 (CH-5-tienilo); 141,53(d,*J*_{C,F}=246,C-5);141,98(C-2-tienilo);147,73 (d, *J*_{C,F}= 3, C-7a); 150,25 (d, *J*_{C,F}= 4, C-4); 151,71 (CH-2). ¹⁹FNMR(470,3MHz,DMSO-*d*₆,ref(C₆F₆)=-163ppm): -160,86. IR (KBr): ν= 1633, 1590, 1565, 1458, 1428, 1102, 1056cm⁻¹.MSFAB,*m/z*(rel.%):220(100),352(20)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₁₅H₁₅FN₃O₄S [M+H] 352,0767, encontrado 352,0754.

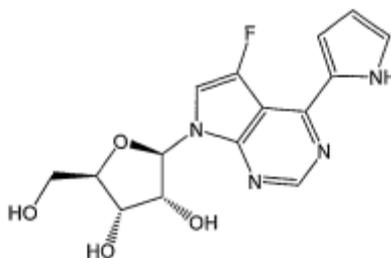
[0206] El compuesto intermedio **7c** se prepara de la siguiente forma:

a. **5-Fluoro-4-(tiofen-2-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7c)**. Una mezcla purgada de argón de ribosidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (205 mg, 0,33 mM), 2-(tributilestanil)tiofeno (116 mL, 0,365 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0,017 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 3 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. La cromatografía de columna en sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 1 → 10:1) genera al producto **7c** en forma de una espuma amarillenta (164 mg, 74%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4,69 (dd, 1H, *J*_{gem}= 12,2, *J*_{5'b,4'}= 3,7, H-5'b); 4,80 (ddd, 1H, *J*_{4',3'}= 4,1, *J*_{4',5'}= 3,7, 3,0, H-4'); 4,88 (dd, 1H, *J*_{gem}= 12,2, *J*_{5'a,4'}= 3,0, H-5'a); 6,09 (dd, 1H, *J*_{3',2'}= 5,9, *J*_{3',4'}= 4,1, H-3'); 6,14 (dd, 1H, *J*_{2',1'}= 6,1, *J*_{2',3'}= 5,9, H-2'); 6,86 (dd, 1H, *J*_{1',2'}= 6,1, *J*_{H,F}= 1,4, H-1'); 7,199 (d, 1H, *J*_{H,F}= 2,2, H-6); 7,202 (dd, 1H, *J*_{4,5}= 5,0, *J*_{4,3}= 3,8, H-4-tienilo); 7,36, 7,42 y 7,51 (3 X m, 3 X 2H, H-*m*-Bz); 7,54 (m, 1H, H-*p*-Bz); 7,58 (dd,

1H, $J_{5,4} = 5,0$, $J_{5,3} = 1,1$, H-5-tienilo); 7,59 y 7,63 (2 x m, 2 x 1H, H-*p*-Bz); 7,94 y 8,02 (2 X m, 2 X 2H, H-*o*-Bz); 8,10 (dd, 1H, $J_{3,4}=3,9$, $J_{3,5} = 1,1$, H-3-tienilo); 8,15 (m, 2H, H-*o*-Bz); 8,79 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 63,77 (CH_2 -5'); 71,43 (CH -3'); 73,67 (CH -2'); 80,30 (CH -4'); 85,32 (CH -1'); 103,85 (d, $J_{\text{C,F}} = 15$, C-4a); 108,23 (d, $J_{\text{C,F}}=32$, CH-6); 128,30 (C-*i*-Bz); 128,40 y 128,54 (CH-*m*-Bz); 128,60 (C-*i*-Bz); 128,72 (CH-*m*-Bz); 128,82 (d, $J_{\text{C,F}}=2$, CH-4-tienilo); 129,23 (C-*i*-Bz); 129,66, 129,81 y 129,82 (CH-*o*-Bz); 130,63 (d, $J_{\text{C,F}}=17$, CH-3-tienilo); 130,84 (CH-5-tienilo); 133,57 y 133,75 (CH-*p*-Bz); 141,92 (C-2-tienilo); 142,93 (d, $J_{\text{C,F}}=251$, C-5); 148,96 (d, $J_{\text{C,F}}=3$, C-7a); 152,94 (d, $J_{\text{C,F}} = 4$, C-4); 152,08 (CH-2); 165,10, 165,41 y 166,13 (CO). ^{19}F NMR (470,3 MHz, CDCl_3): -158,00. MS FAB, m/z (rel. %): 664 (100) [M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$ [M+H] 664,1554, encontrado 664,1542.

Ejemplo 22. 5-Fluoro-4-(pirrol-2-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (8d).

[0207]



[0208] El compuesto **7d** (166 mg, 0,257 mM) se trata con 1 M de NaOMe/MeOH (77 microL, 0,077 mM) en MeOH (4 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se efectúa una cromatografía en la columna de sílice (4% de MeOH en CHCl_3) generando al producto **8d** (76 mg, 89%) en forma de un sólido beige. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,56 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,5$, $J_{5'b,4'} = 4,0$, H-5'b); 3,64 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,4$, $J_{5'a,4'} = 4,0$, H-5'a); 3,91 (td, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,11 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,\text{OH}} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,35 (ddd, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,2$, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,08 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,5$, 5,4, OH-5'); 5,17 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,9$, OH-3'); 5,38 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,2$, OH-2'); 6,27 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, $J_{\text{H,F}} = 1,9$, H-1'); 6,30 (ddd, 1H, $J_{4,3} = 3,7$, $J_{4,5} = 2,5$, $J_{4,\text{NH}} = 2,3$, H-4-pyrr); 7,08 (ddd, 1H, $J_{5,\text{NH}} = 2,9$, $J_{5,4} = 2,5$, $J_{5,3} = 1,3$, H-5-pyrr); 7,17 (ddt, 1H, $J_{3,4} = 3,7$, $J_{3,\text{NH}} = 2,5$, $J_{3,5} = J_{\text{H,F}} = 1,3$, H-3-pyrr); 7,83 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 1,9$, H-6); 8,70 (s, 1H, H-2); 11,85 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (125,7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 61,67 (CH_2 -5'); 70,65 (CH-3'); 74,23 (CH-2'); 85,35 (CH-4'); 86,38 (CH-1'); 101,32 (d, $J_{\text{C,F}} = 15$, C-4a); 109,18 (d, $J_{\text{C,F}}=31$, CH-6); 110,86 (d, $J_{\text{C,F}} = 2$, CH-4-pyrr); 114,06 (d, $J_{\text{C,F}} = 18$, CH-3-pyrr); 123,82 (CH-5-pyrr); 128,30 (C-2-pyrr); 141,81 (d, $J_{\text{C,F}} = 246$, C-5); 147,42 (d, $J_{\text{C,F}} = 3$, C-7a); 148,56 (d, $J_{\text{C,F}} = 4$, C-4); 151,65 (CH-2). ^{19}F NMR (470,3 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -161,47. MS FAB, m/z (rel. %): 335 (100) [M+H]. HRMS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_4$ [M+H] 335,1156, encontrado 335,1161. Anal. Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 52,48; H, 4,70; N, 16,32. Encontrado: C, 52,66; H, 4,53; N, 16,05.

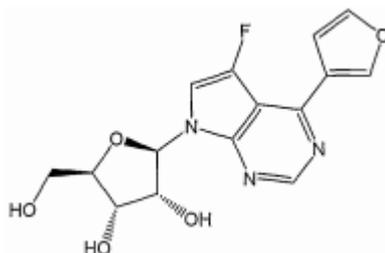
[0209] El compuesto intermedio **7d** se prepara de la siguiente forma:

a. 5-Fluoro-4-(pirrol-2-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (7d). Se agregó pirrol, en forma de gotas, (242 μl , 3,5 mM) a una suspensión de NaH (55% en aceite mineral, 153 mg, 3,5 mM) en THF (4 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura del cuarto, seguido por la adición de una solución de ZnCl_2 (sol. de 1 M en THF, 3,8 ml, 3,8 mM). La solución espesa resultante se agita durante 2 horas adicionales y luego se transfiere por medio de una cánula a un matraz purgado con argón con ribosidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (431 mg, 0,7 mM), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,035 mM) y la mezcla de la reacción se agita a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con EDTA acuoso (sat., 20 ml). La capa acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO_4 , se evaporan y se exponen una cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 5:1) generando al producto **7d** (188 mg, 42%) en forma de una espuma amarillenta. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 4,68 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5'b,4'} = 3,8$, H-5'b); 4,78 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 4,3$, $J_{4',5'} = 3,8$, 3,2, H-4'); 4,86 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5'a,4'} = 3,2$, H-5'a); 6,09 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,8$, $J_{3',4'} = 4,3$, H-3'); 6,15 (t, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 5,8$, H-2'); 6,39 (dt, 1H, $J_{4,3} = 3,8$, $J_{4,5} = J_{4,\text{NH}} = 2,6$, H-4-pirrol); 6,80 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 5,8$, $J_{\text{H,F}} = 1,5$, H-1'); 7,04 (td, 1H, $J_{5,4} = J_{5,\text{NH}} = 2,6$, $J_{5,3} = 1,3$, H-5-pirrol); 7,11 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 2,4$, H-6); 7,45 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 3,8$, $J_{3,\text{NH}} = 2,4$, $J_{3,5} = 1,3$, H-3-pirrol); 7,35, 7,40 y 7,49 (3 x m, 3 x 2H, H-*m*-Bz); 7,53, 7,59 y 7,60 (3 X m, 3 X 1H, H-*p*-Bz); 7,94, 8,00 y 8,14 (3 X m, 3 X 2H, H-*o*-Bz); 8,66 (s, 1H, H-2); 9,97 (bs, 1H NH). ^{13}C NMR (125,7 MHz, CDCl_3): 63,79 (CH_2 -5'); 71,47 (CH -3'); 73,74 (CH -2'); 80,19 (CH -4'); 85,51 (CH -1'); 102,76 (d, $J_{\text{C,F}} = 16$, C-4a); 107,26 (d, $J_{\text{C,F}} = 31$, CH-6); 111,65 ($J_{\text{C,F}} = 3$, CH-4-pirrol); 114,64 ($J_{\text{C,F}} = 17$, CH-3-pirrol); 123,38 (CH-5-pirrol); 128,50 (CH-*m*-Bz); 128,50 (C-2-pirrol); 128,52 (CH-*m*-Bz); 128,65 (C-*i*-Bz); 128,69 (CH-*m*-Bz); 128,75 y 129,37 (C-*i*-Tol); 129,70, 129,83 y 129,85 (CH-*o*-Bz); 133,49 y 133,68 (CH-*p*-Tol); 143,24 (d, $J_{\text{C,F}} = 251$, C-5); 148,05 (d, $J_{\text{C,F}} = 4$, C-7a); 148,82 (d, $J_{\text{C,F}} = 4$, C-4); 152,05 (CH-2); 165,11, 165,41 y

166,15 (CO). ^{19}F NMR (470,3 MHz, CDCl_3 , ref(C_6F_6) = -163 ppm): -158,88. MS FAB, m/z (rel. %): 203 (100), 279 (100), 647 (75)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_7$ [M+H] 647,1942, encontrado 647,1915.

5 **Ejemplo 23. 5-Fluoro-4-(furano-3-il)-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8e).**

[0210]



10

15

20

25

30

35

[0211] El compuesto **7e** (132 mg, 0,20 mM) se trata con 1 M de 1M NaOMe/MeOH (40 mL, 0,04 mM) en MeOH (4 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone a una cromatografía en la columna de sílice (3% de MeOH en CHCl_3) generando el producto **8e** (53 mg, 78%) en forma de un sólido incoloro. La cristalización proveniente del MeOH/AcOEt/hexano facilita un polvo blanco. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,56 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,5$, $J_{5'b,4'} = 4,0$, H-5'b); 3,64 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,5$, $J_{5'a,4'} = 4,2$, H-5'a); 3,92 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,2$, 4,0, $J_{4',3'} = 3,1$, H-4'); 4,11 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,\text{OH}} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,1$, H-3'); 4,36 (ddd, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,3$, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,09 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,5$, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,9$, OH-3'); 5,43 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,3$, OH-2'); 6,31 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, $J_{\text{H},\text{F}} = 1,9$, H-1'); 7,17 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$, $J_{4,2} = 0,7$, H-4-furilo); 7,90 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,8$, $J_{5,2} = 1,6$, H-5-furilo); 7,96 (d, 1H, $J_{\text{H},\text{F}} = 1,8$, H-6); 8,48 (dt, 1H, $J_{2,5} = 1,6$, $J_{2,4} = J_{\text{H},\text{F}} = 0,7$, H-2-furilo); 8,82 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 61,64 (CH_2 -5'); 70,67 (CH-3'); 74,32 (CH-2'); 85,46 (CH-4'); 86,39 (CH-1'); 104,03 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 15$, C-4a); 109,97 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 6$, CH-4-furilo); 110,27 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 30$, CH-6); 124,52 (C-3-furilo); 141,53 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 246$, C-5); 144,91 (CH-5-furilo); 145,49 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 13$, CH-2-furilo); 147,43 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 3$, C-7a); 149,68 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 4$, C-4); 152,02 (CH-2). ^{19}F NMR (470,3 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ref(C_6F_6) = -163 ppm): -163,20. IR (KBr): $\nu = 1630$, 1589, 1463, 1250, 1220, 1161, 1083, 1052 cm^{-1} . MS FAB, m/z (rel. %): 204 (100), 336(25)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_5$ [M+H] 336,0996, encontrado 336,0991.

[0212] El compuesto intermedio **7e** se prepara de la siguiente forma:

40

45

50

55

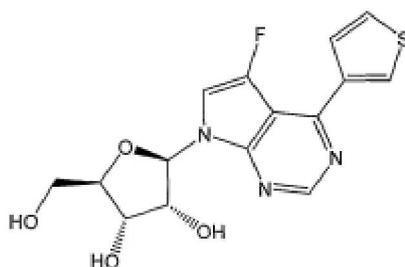
60

a. **5-Fluoro-4-(furano-3-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7e).** Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (216 mg, 0,35 mM), ácido furano-3-borónico (49 mg, 0,44 mM), K_2CO_3 (72 mg, 0,52 mM) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,017 mM) en tolueno (2 mL) se agita 100 °C durante 10 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO_4 , los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) generando el producto **7e** en forma de una espuma incolora (151 mg, 66%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 4,68 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5'b,4'} = 3,7$, H-5'b); 4,80 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 4,1$, $J_{4',5'} = 3,7$, 3,0 H-4'); 4,88 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,1$, $J_{5'a,4'} = 3,0$, H-5'a); 6,09 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,8$, $J_{3',4'} = 4,1$, H-3'); 6,14 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 5,8$, H-2'); 6,84 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, $J_{\text{H},\text{F}} = 1,3$, H-1'); 7,17 (d, 1H, $J_{\text{H},\text{F}} = 2,2$, H-6); 7,18 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$, $J_{\text{H},\text{F}} = 0,7$, H-4-furilo); 7,36, 7,42 y 7,51 (3 X m, 3 X 2H, H-*m*-Bz); 7,54 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,8$, $J_{5,2} = 1,6$, H-5-furilo); 7,54, 7,60 y 7,63 (3 X m, 3 X 1H, H-*p*-Bz); 7,93, 8,02 y 8,15 (3 X m, 3 X 2H, H-*o*-Bz); 8,32 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,6$, $J_{\text{H},\text{F}} = 0,7$, H-2-furilo); 8,83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 63,76 (CH_2 -5'); 71,42 (CH-3'); 73,64 (CH-2'); 80,25 (CH-4'); 85,34 (CH-1'); 105,29 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 15$, C-4a); 108,01 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 31$, CH-6); 109,75 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 6$, CH-4-furilo); 124,39 (C-3-furilo); 128,30 (C-*i*-Bz); 128,47 y 128,54 (CH-*m*-Bz); 128,60 (C-*i*-Bz); 128,72 (CH-*m*-Bz); 129,23 (C-*i*-Bz); 129,66, 129,81 y 129,82 (CH-*o*-Bz); 133,57 y 133,76 (CH-*p*-Bz); 142,88 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 251$, C-5); 143,76 (CH-5-furilo); 145,53 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 15$, CH-2-furilo); 147,95 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 3$, C-7a); 150,99 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 4$, C-4); 152,38 (CH-2); 165,11, 165,42 y 166,14 (CO). ^{19}F NMR (470,3 MHz, CDCl_3): -160,62. MS FAB, m/z (rel. %): 648 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_8$ [M+H] 648,1782, encontrado 648,1807.

Ejemplo 24. 5-Fluoro-7-(β -D-ribofuranosil)-4-(tiofen-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8f).

65

[0213]



5

10

15

20

25

[0214] El compuesto **7f** (136 mg, 0,20 mM) se trata con 1M de NaOMe/MeOH (40 microlitros, 0,04 microM) en MeOH (4 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone a una cromatografía en la columna de sílice (3% de MeOH en CHCl₃) generando al producto **8f** (58 mg, 81%) en forma de un sólido incoloro. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano facilitó un polvo blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,56 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,5$, $J_{5'b,4'} = 4,0$, H-5'b); 3,64 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,5$, $J_{5'a,4'} = 4,1$, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,1$, 4,0, $J_{4',3'} = 3,3$, H-4'); 4,11 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,\text{OH}} = 4,9$, $J_{3',4'} = 3,3$, H-3'); 4,37 (ddd, 1H, $J_{2',\text{OH}} = 6,3$, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,10 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,5$, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,9$, OH-3'); 5,43 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,3$, OH-2'); 6,33 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, $J_{\text{H},\text{F}} = 1,9$, H-1'); 7,74 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,1$, $J_{5,2} = 2,9$, H-5-tienilo); 7,83 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 5,0$, $J_{4,2} = 1,4$, $J_{\text{H},\text{F}} = 0,8$, H-4-tienilo); 7,98 (d, 1H, $J_{\text{H},\text{F}} = 1,8$, H-6); 8,36 (ddd, 1H, $J_{2,5} = 2,9$, $J_{2,4} = 1,4$, $J_{\text{H},\text{F}} = 0,6$, H-2-tienilo); 8,85 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,65(CH₂-5'); 70,68 (CH-3'); 74,33 (CH-2'); 85,47 (CH-4'); 86,38 (CH-1'); 104,16 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 15$, C-4a); 110,43(d, $J_{\text{C},\text{F}} = 31$, CH-6); 127,31 (CH-5-tienilo); 128,03 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 6$, CH-4-tienilo); 129,56 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 11$, CH-2-tienilo); 139,09(C-3-tienilo); 141,58(d, $J_{\text{C},\text{F}} = 247$, C-5); 147,73 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 3$, C-7a); 151,74 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 4$, C-4); 151,94 (CH-2). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, DMSO-*d*₆, ref (C₆F₆) = -163 ppm): -161,15. IR (KBr): $\nu = 1631, 1571, 1462, 1110, 1079, 1049\text{cm}^{-1}$. MS FAB, *m/z*(rel.%): 220(100), 352 (60)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₁₅H₁₅FN₃O₄S [M+H] 352,0767, encontrado 352,0770.

30

[0215] El compuesto intermedio **7f** se prepara de la siguiente forma:

35

40

45

50

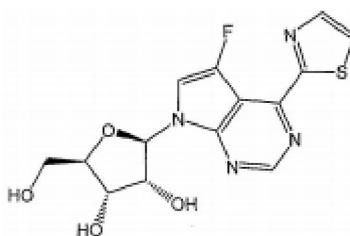
a. 5-Fluoro-4-(tiofen-3-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7f). Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (216 mg, 0,35 mM), ácido tiofeno-3-borónico (56 mg, 0,44 mM), K₂CO₃ (72 mg, 0,52 mM) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mM) en tolueno (2 mL) se agita a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recaudados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y los residuos se expone a una cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) generando al producto **7f** en forma de una espuma amarillenta (155 mg, 67%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4,69 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,1$, $J_{5'b,4'} = 3,7$, H-5'b); 4,79(ddd, 1H, $J_{4',3'} = 4,2$, $J_{4',5'} = 3,7$, 3,1, H-4'); 4,88 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,1$, $J_{5'a,4'} = 3,1$, H-5'a); 6,10 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 6,0$, $J_{3',4'} = 4,2$, H-3'); 6,16 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 6,0$, $J_{2',1'} = 5,9$, H-2'); 6,85 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 5,9$, $J_{\text{H},\text{F}} = 1,4$, H-1'); 7,19 (d, 1H, $J_{\text{H},\text{F}} = 2,3$, H-6); 7,36 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,42 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,1$, $J_{5,2} = 3,0$, H-5-tienilo); 7,42 y 7,50 (2 X m, 2 x 2H, H-*m*-Bz); 7,54, 7,59 y 7,62 (3 X m, 3 X 1H, H-*p*-Bz); 7,87 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 5,1$, $J_{4,2} = 1,2$, $J_{\text{H},\text{F}} = 0,8$, H-4-tienilo); 7,94, 8,01 y 8,15 (3 X m, 3 X 2H, H-*o*-Bz); 8,23 (dd, 1H, $J_{2,5} = 3,0$, $J_{2,4} = 1,2$, H-2-tienilo); 8,86(s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃): 63,77 (CH₂-5'); 71,47 (CH-3'); 73,74 (CH-2'); 80,30 (CH-4'); 85,53(CH-1'); 105,49(d, $J_{\text{C},\text{F}} = 15$, C-4a); 108,23 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 31$, CH-6); 125,89 (CH-5-tienilo); 128,08 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 6$, CH-4-tienilo); 128,41 (C-*i*-Bz); 128,47, 128,54 y 128,71 (CH-*m*-Bz); 129,13 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 11$, CH-2-tienilo); 129,33 (C-*i*-Bz); 129,69, 129,83 y 129,84 (CH-*o*-Bz); 133,53 y 133,73 (CH-*p*-Bz); 139,02 (C-3-tienilo); 142,97 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 251$, C-5); 148,31 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 3$, C-7a); 152,35 (CH-2); 152,94 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 4$, C-4); 165,11, 165,41 y 166,14 (CO). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, CDCl₃): -154,62. MS FAB, *m/z* (rel. %): 664 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₃₆H₂₇FN₃O₇S [M+H] 664,1554, encontrada 664,1552.

Ejemplo 25. 5-Fluoro-7-(β-D-ribofuranosil)-4-(tiazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8g).

55

60

65



[0217] El compuesto **7g** (317 mg, 0,48 mM) se trata con 1 M de NaOMe/MeOH (143 microlitros, 0,14 mM) en

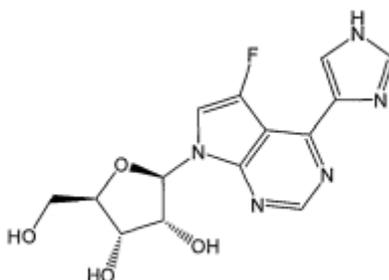
MeOH (5 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone una cromatografía en la columna de sílice (3% de MeOH en CHCl₃) generando el producto **8g** en forma de un sólido amarillo (115 mg, 68%). El compuesto se cristaliza a partir de MeOH en forma de cristales amarillos. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'b,OH} = 5,4, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,65 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'a,OH} = 5,4, *J*_{5'a,4'} = 4,0, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,0, 3,9, *J*_{4',3'} = 3,4, H-4'); 4,12 (td, 1H, *J*_{3',2'} = *J*_{3,OH} = 4,9, *J*_{3',4'} = 3,4, H-3'); 4,37 (ddd, 1H, *J*_{2',OH} = 6,2, *J*_{2',1'} = 6,1, *J*_{2',3'} = 4,9, H-2'); 5,11 (t, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,4, OH-5'); 5,23 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,9, OH-3'); 5,46 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,2, OH-2'); 6,34 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 6,1, *J*_{H,F} = 1,7, H-1'); 8,05 (d, 1H, *J*_{H,F} = 2,2, H-6); 8,08 (d, 1H, *J*_{5,4} = 3,1, H-5-tiazolilo); 8,20 (d, 1H, *J*_{4,5} = 3,1, H-4-tiazolilo); 8,90 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,58 (CH₂-5'); 70,65 (CH-3'); 74,43 (CH-2'); 85,54 (CH-4'); 86,49 (CH-1'); 103,01 (d, *J*_{C,F} = 16, C-4a); 112,27 (d, *J*_{C,F} = 29, CH-6); 125,00 (CH-5-tiazolilo); 141,60 (d, *J*_{C,F} = 252, C-5); 145,80 (CH-4-tiazolilo); 148,28 (d, *J*_{C,F} = 3, C-7a); 148,87 (d, *J*_{C,F} = 5, C-4); 151,49 (CH-2); 166,49 (d, *J*_{C,F} = 3, C-2-tiazolilo). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, DMSO-*d*₆, ref(C₆F₆) = -163 ppm): -157,84. IR (KBr): ν = 1632, 1589, 1565, 1454, 1415, 1221, 1108, 1018 cm⁻¹. MSFAB, *m/z* (rel. %): 221(60), 353 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₁₄H₁₄FN₄O₄S [M+H] 353,0720, encontrado 353,0713.

[0218] El compuesto intermedio **7g** se prepara de la siguiente forma:

a. 5-Fluoro-4-(tiazol-2-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (7g). Una mezcla purgada con argón de ribosidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina **6** (376 mg, 0,61 mM), 2-(tributylestanil)tiazol (361 mg, 0,96 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (22 mg, 0,03 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. La cromatografía de columna en sílice (hexanos-AcOEt, 15:1 → 6:1) genera al producto **7g** en forma de una espuma amarilla (347 mg, 86%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4,70 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'b,4'} = 3,7, H-5'b); 4,81 (ddd, 1H, *J*_{4',3'} = 4,1, *J*_{4',5'} = 3,7, 3,0, H-4'); 4,89 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'a,4'} = 3,0, H-5'a); 6,10 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,8, *J*_{3',4'} = 4,1, H-3'); 6,16 (dd, 1H, *J*_{2',1'} = 6,0, *J*_{2',3'} = 5,8, H-2'); 6,86 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 6,0, *J*_{H,F} = 1,2, H-1'); 7,29 (d, 1H, *J*_{H,F} = 2,7 H-6); 7,36, 7,42 y 7,50 (3 3 m, 3 3 2H, *H-m*-Bz); 7,54 y 7,59 (2 3 m, 2 3 1H, *H-p*-Bz); 7,59 (d, 1H, *J*_{5,4} = 3,1, H-5-tiazolilo); 7,61 (m, 1H, *H-p*-Bz); 7,93 y 8,02 (2 X m, 2 X 2H, *H-o*-Bz); 8,13 (d, 1H, *J*_{4,5} = 3,1, H-4-tiazolilo); 8,15 (m, 2H, *H-o*-Bz); 8,86 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): 63,69 (CH₂-5'); 16, C-4a); 110,17 (d, *J*_{C,F} = 30, CH-6); 123,27 (CH-5-tiazolilo); 128,29 (C-*i*-71,42 (CH-3'); 73,75 (CH-2'); 80,37 (CH-4'); 85,61 (CH-1'); 104,51 (d, *J*_{C,F} = Bz); 128,46 y 128,53 (CH-*m*-Bz); 128,59 (C-*i*-Bz); 128,73 (CH-*m*-Bz); 129,18 (C-*i*-Bz); 129,63, 129,79 y 129,80 (CH-*o*-Bz); 133,57 y 133,74 (CH-*p*-Bz); 142,94 (d, *J*_{C,F} = 257, C-5); 145,48 (CH-4-tiazolilo); 148,71 (d, *J*_{C,F} = 3, C-7a); 149,94 (d, *J*_{C,F} = 5, C-4); 151,69 (CH-2); 165,03, 165,38 y 166,14 (CO); 166,65 (d, *J*_{C,F} = 3, C-2-tiazolilo). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, CDCl₃): -155,97. MSFAB, *m/z* (rel. %): 665 (100)[M+H]. HRMS (FAB): calcd para C₃₅H₂₆FN₄O₇S [M+H] 665,1506, encontrado 665,1531.

Ejemplo 26. 5-Fluoro-4-(1H-imidazol-4-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (8h).

[0219]



[0220] El compuesto **7h** (230 mg, 0,26 mM) en piridina (2 ml) se trata con 1 M de NaOMe/MeOH (800 microlitros, 0,8 mM) durante una hora a la temperatura del cuarto. La solución resultante se desaliniza mediante Dowex 50 (una forma de piridinio) y los volátiles se evaporan al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH/tolueno y entonces se trata con un 90% de TFA acuoso (1 mililitro) durante 18 horas a la temperatura del cuarto. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con MeOH. La cromatografía en fase reversa genera al nucleósido **8h** (61 mg, 70%) en forma de un sólido blanco difícil de solubilizar. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + DCI): 3,54 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,61 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5'a,4'} = 4,0, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,0, 3,9, *J*_{4',3'} = 3,2, H-4'); 4,11 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,1, *J*_{3',4'} = 3,2, H-3'); 4,35 (dd, 1H, *J*_{2',1'} = 6,1, *J*_{2',3'} = 5,1, H-2'); 6,30 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 6,1, *J*_{H,F} = 1,9, H-1'); 8,08 (d, 1H, *J*_{H,F} = 1,9, H-6); 8,24 (d, 1H, *J*_{5,2} = 1,2, H-5-imidazol); 8,94 (s, 1H, H-2); 9,30 (d, 1H, *J*_{2,5} = 1,2, H-2-imidazol). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆ + DCI): 61,67 (CH₂-5'); 70,79 (CH-3'); 74,65 (CH-2'); 85,85 (CH-4'); 86,84 (CH-1'); 103,75 (d, *J*_{C,F} = 16, C-4a); 112,11 (d, *J*_{C,F} = 30, CH-6); 121,87 (d, *J*_{C,F} = 18, CH-5-imidazol); 129,59 (C-4-imidazol); 137,01 (CH-2-imidazol); 141,26 (d, *J*_{C,F} = 247, C-5); 143,82 (d, *J*_{C,F} = 4, C-4); 147,63 (d, *J*_{C,F} = 3, C-7a); 151,59 (CH-2). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, DMSO-*d*₆ + DCI): -163,29.

[0221] El compuesto intermedio **7h** se prepara de la siguiente forma:

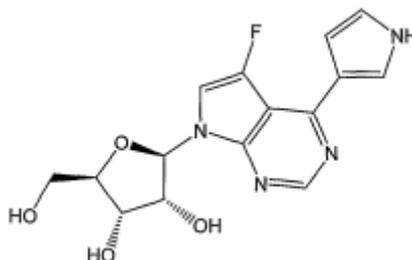
5 **a. 5-Fluoro-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-4-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7h).** Se agrega bromuro de etilmagnesio (sol. de 1 M en THF, 1,84 ml, 1,84 mM) a una solución purgada con argón de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (696 mg, 1,6 mM) en THF seco (6 ml) y la solución resultante se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente, seguido por la adición de una solución de ZnCl₂ (sol. de 1 M en THF, 3,2 ml, 3,2 mM). La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura del cuarto y la solución espesa resultante blanca se transfiere a un matraz purgado con argón con ribosidas de 6-cloro-7-fluorodeazapurina (493 mg, 0,8 mM) y Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,04 mM) y se agita a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con EDTA acuoso (sat., 20 mL). La capa acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO₄, se evaporan y se exponen a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 2:1) generando al producto **7h** (386 mg, 5 de 4%) en forma de una espuma naranja.

10 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4,67 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 4,77 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 3,9, 3,2, *J*_{4',3'} = 3,7, H-4'); 4,84 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'a,4'} = 3,2, H-5'a); 6,04 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,8, *J*_{3',4'} = 3,7, H-3'); 6,07 (t, 1H, *J*_{2',1'} = *J*_{2',3'} = 5,8, H-2'); 6,84 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 5,8, *J*_{H,F} = 1,0, H-1'); 7,13 (bs, 1H, H-6); 7,16-7,20 (m, 6H, H-o-Tr); 7,32-7,38 (m, 11H, H-*m,p*-Try H-*m*-Bz); 7,41 y 7,48 (2 X m, 2 X 2H, H-*m*-Bz); 7,53, 7,58 y 7,59 (3 X m, 3X1H, H-*p*-Bz); 7,69 (bs, 1H, H-2-imidazol); 7,84 (d, 1H, *J*_{5,2} = 1,3, H-5-imidazol); 7,90, 8,01 y 8,12 (3 X m, 3X2H, H-*o*-Bz); 8,83 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): 63,81 (CH₂-5'); 71,46 (CH-3'); 73,71 (CH-2'); 76,42 (C-Tr); 80,36 (CH-4'); 85,25 (CH-1'); 104,39 (d, *J*_{C,F} = 16, C-4a); 108,13 (b, CH-6); 125,70 (d, *J*_{C,F} = 16, CH-5-imidazol); 128,28, 128,46, 128,53 (CH-*m*-Bz y CH-*m,p*-Tr); 128,67 (C-*i*-Bz); 128,70 (CH-*m*-Bz); 129,27 (C-*i*-Bz); 129,65, 129,72 y 129,81 (CH-*o*-Bz y CH-*o*-Tr); 133,49 y 133,72 (CH-*p*-Bz); 137,17 (C-4-imidazol); 140,21 (CH-2-imidazol); 141,64 (C-*i*-Tr); 143,02 (d, *J*_{C,F} = 251, C-5); 148,11 (C-4 and C-7a); 152,22 (CH-2); 165,09, 165,40 y 166,11 (CO). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, CDCl₃): -158,87.

15
20
25

Ejemplo 27. 5-Fluoro-7-(β-D-ribofuranosil)-4-(pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8i).

[0222]



40

[0223] A una mezcla purgada con argón de ribosidas no protegidas **9** (177 mg, 0,58 mM), ácido 1-(triiisopropilsilil)-1H-pirrol-3-borónico (195 mg, 0,73 mM), Cs₂(CO₃)₂ (570 mg, 1,75 mM) se agrega una solución preparada de Pd(OAc)₂ (6,5 mg, 0,029 mM) y TPPTS (41 mg, 0,07 mM) en agua/CH₃CN (2:1, 3 mL). La mezcla de la reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M), se co-evapora con sílice y se expone una cromatografía en la columna de sílice (5% → 7% MeOH en CHCl₃) generando al producto **8i** (141 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH facilitando un polvo blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,55 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5'b,OH} = 5,6, *J*_{5'b,4'} = 4,0, H-5'b); 3,63 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5'a,OH} = 5,4, *J*_{5'a,4'} = 4,1, H-5'a); 3,90 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,1, 4,0, *J*_{4',3'} = 3,4, H-4'); 4,09 (td, 1H, *J*_{3',2'} = *J*_{3,OH} = 4,9, *J*_{3',4'} = 3,4, H-3'); 4,35 (ddd, 1H, *J*_{2',OH} = 6,4, *J*_{2',1'} = 6,1, *J*_{2',3'} = 4,9, H-2'); 5,09 (dd, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,6, 5,4, OH-5'); 5,19 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,9, OH-3'); 5,40 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,4, OH-2'); 6,27 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 6,1, *J*_{H,F} = 1,9, H-1'); 6,88 (ddd, 1H, *J*_{4,5} = 2,9, *J*_{4,NH} = 2,4, *J*_{4,2} = 2,0, H-4-pyrr); 6,92 (ddd, 1H, *J*_{5,4} = 2,9, *J*_{5,NH} = 2,7, *J*_{5,2} = 1,5, H-5-pyrr); 7,69 (ddd, 1H, *J*_{2,NH} = 2,9, *J*_{2,4} = 2,0, *J*_{2,5} = 1,5, H-2-pyrr); 7,80 (d, 1H, *J*_{H,F} = 1,7, H-6); 8,66 (s, 1H, H-2); 11,42 (bs, 1H, NH). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,70 (CH₂-5'); 70,69 (CH-3'); 74,18 (CH-2'); 85,30 (CH-4'); 86,27 (CH-1'); 102,66 (d, *J*_{C,F} = 16, C-4a); 108,58 (d, *J*_{C,F} = 8, CH-4-pyrr); 108,80 (d, *J*_{C,F} = 31, CH-6); 119,85 (CH-5-pyrr); 121,51 (C-3-pyrr); 122,07 (d, *J*_{C,F} = 13, CH-2-pyrr); 142,09 (d, *J*_{C,F} = 246, C-5); 147,45 (d, *J*_{C,F} = 3, C-7a); 151,94 (CH-2); 153,47 (d, *J*_{C,F} = 4, C-4). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, DMSO-*d*₆, ref(C₆F₆) = -163 ppm): -161,58. IR (KBr): ν = 1572, 1547, 1465, 1427, 1062, 1024 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 203 (100), 335 (35) [M+H]. HRMS (FAB): calcd para C₁₅H₁₆FN₄O₄ [M+H] 335,1156, encontrado 335,1156.

45
50
55
60

[0224] El compuesto intermedio **9** se prepara de la siguiente forma:

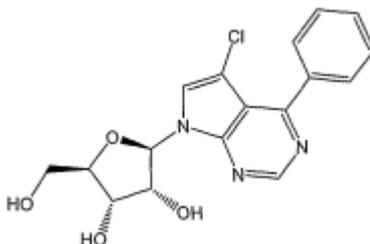
65 **a. 4-Cloro-5-fluoro-7-[2,3-O-isopropilideno-5-O-terc-butildimetilsilil-β-D-ribofuranosil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12).** Se agrega tris(dimetilamino)-fosfina (706 microlitros, 3,9 mM) en forma de gotas a una solución agitada de 2,3-O-isopropilideno-5-O-terc-butildimetilsilil-β-D-ribofuranosa (914 mg, 3 mM) y tetracloruro de carbono (468 microlitros, 4,5 mM) en tolueno (5 mL) durante 35 minutos a -30

°C. La temperatura de la mezcla de la reacción se elevó a 0 °C durante una hora. La mezcla se lavó con salmuera helada (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se agregó a una mezcla agitada de 4-cloro-5-fluoropirrolol[2,3-d]pirimidina **10** (343 mg, 2 mM), KOH en polvo (253 mg, 4,5 mM) y TDA-1 (320 mL, 1 mM) en tolueno (5 mL). La mezcla se agitó durante 24 horas y entonces se agregó NH₄Cl (20 mL) saturado y la mezcla se extrajo con cloroformo (20 ml, y entonces 2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron y se expusieron a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 22:1) generando al producto **12** (390 mg, 40 y 3%) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0,10 y 0,11 (2 X s, 2 X 3H, CH₃Si); 0,92 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,38 (q, 3H, *J* = 0,5, (CH₃)₂C); 1,65 (q, 3H, *J* = 0,5, (CH₃)₂C); 3,81 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,4, *J*_{5'a,4'} = 3,2, H-5'b); 3,91 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,4, *J*_{5'a,4'} = 2,9, H-5'a); 4,38 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 3,2, 2,9, *J*_{4',3'} = 2,4, H-4'); 4,91 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 6,2, *J*_{3',4'} = 2,4, H-3'); 4,93 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 6,2, *J*_{2',1'} = 2,6, H-2'); 6,47 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 2,6, *J*_{H,F} = 1,5, H-1'); 7,44 (d, 1H, *J*_{H,F} = 2,5, H-6); 8,65 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): -5,33 y -5,44 (CH₃Si); 18,38 (C(CH₃)₃); 25,41 ((CH₃)₂C); 25,87 ((CH₃)₃C); 27,33 ((CH₃)₂C); 63,53 (CH₂-5'); 80,73 (CH-3'); 85,32 (CH-2'); 86,19 (CH-4'); 90,16 (CH-1'); 107,56 (d, *J*_{C,F} = 14, C-4a); 107,62 (d, *J*_{C,F} = 27, CH-6); 114,24 (C(CH₃)₂); 141,49 (d, *J*_{C,F} = 253, C-5); 146,50 (d, *J*_{C,F} = 1, C-7a); 150,54 (d, *J*_{C,F} = 4, C-4); 151,66 (CH-2). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, CDCl₃, ref (C₆F₆) = -163 ppm): -168,82.

b. 4-Cloro-5-fluoro-7-β-D-ribofuranosil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (9). Los nucleósidos protegidos **12** (350 mg, 0,76 mM) se tratan con un 90% de TFA acuoso (1 ml) durante 2 horas. Los volátiles se evaporan al vacío y los residuos se co-evaporan varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (4% de MeOH en CHCl₃) genera a los nucleósidos libres **9** (198 mg, 85%) en forma de una espuma blanca. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,56 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5'b,OH} = 5,4', *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,64 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5'a,OH} = 5,4, *J*_{5'a,4'} = 4,0, H-5'a); 3,93 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,0, 3,9, *J*_{4',3'} = 3,3, H-4'); 4,10 (td, 1H, *J*_{3',2'} = *J*_{3,OH} = 5,0, *J*_{3',4'} = 3,3, H-3'); 4,33 (ddd, 1H, *J*_{2',OH} = 6,2, *J*_{2',1'} = 5,9, *J*_{2',3'} = 5,0, H-2'); 5,09 (t, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,4, OH-5'); 5,22 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 5,0, OH-3'); 5,44 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,2, OH-2'); 6,25 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 5,9, *J*_{H,F} = 1,9, H-1'); 8,02 (d, 1H, *J*_{H,F} = 2,0, H-6); 8,70 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,48 (CH₂-5'); 70,55 (CH-3'); 74,53 (CH-2'); 85,66 (CH-4'); 86,98 (CH-1'); 106,55 (d, *J*_{C,F} = 14, C-4a); 111,42 (d, *J*_{C,F} = 27, CH-6); 140,45 (d, *J*_{C,F} = 249, C-5); 146,97 (d, *J*_{C,F} = 1, C-7a); 149,09 (d, *J*_{C,F} = 4, C-4); 151,65 (CH-2). ¹⁹F NMR (470,3 MHz, DMSO-*d*₆, ref (C₆F₆) = -163 ppm): -169,72.

Ejemplo 28. 5-Cloro-4-fenil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (15a).

[0225]



45

[0226] El compuesto **14a** (409 mg, cero, 61 mM) se trata con 1 M de NaOMe/MeOH (185 microlitros, 0,185 mM) en MeOH (5 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone una cromatografía en la columna de sílice (3% de MeOH en CHCl₃) generando al producto **15a** (200 mg, 91%) en forma de un sólido incoloro. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano facilitó un polvo blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,58 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'b,OH} = 5,4, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'a,OH} = 5,2, *J*_{5'a,4'} = 4,1, H-5'a); 3,95 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,1, 3,9, *J*_{4',3'} = 3,3, H-4'); 4,13 (td, 1H, *J*_{3',2'} = *J*_{3,OH} = 4,9, *J*_{3',4'} = 3,3, H-3'); 4,43 (ddd, 1H, *J*_{2',OH} = 6,3, *J*_{2',1'} = 6,1, *J*_{2',3'} = 4,9, H-2'); 5,13 (dd, 1H, *J*_{OH,5'} = 5,4, 5,2, OH-5'); 5,24 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 4,9, OH-3'); 5,47 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 6,3, OH-2'); 6,36 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,1, H-1'); 7,53-7,58 (m, 3H, H-*m,p*-Ph); 7,76 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8,17 (s, 1H, H-6); 8,94 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,57 ((CH₂-5'); 70,68 (CH-3'); 74,42 (CH-2'); 85,64 (CH-4'); 86,74 (CH-1'); 103,36 (C-5); 113,01 (C-4a); 125,46 (CH-6); 128,07 (CH-*m*-Ph); 130,04 (CH-*p*-Ph); 130,36 (CH-*o*-Ph); 136,54 (C-*i*-Ph); 150,71 (C-7a); 151,74 (CH-2); 158,81 (C-4). IR (KBr): ν = 1560, 1460, 1441, 1343, 1199, 1124, 1103, 1084, 1075, 1044, 984 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 230(100), 362(15) [M+H]. HRMS (FAB): calcd para C₁₇H₁₇ClN₃O₄ [M+H] 362,0908, encontrado 362,0922.

60

[0227] El compuesto intermedio **14a** se prepara de la siguiente forma:

a. 5-Cloro-4-fenil-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (14a). Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de 6,7-dicloro-7-deazapurina **13** (394 mg, 0,62 mM), ácido fenilborónico (91 mg, 0,75 mM), K₂CO₃ (172 mg, 1,25 mM) y Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0,031 mM)

65

en tolueno (3 mL) se agita a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH₄Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se vuelve a extraer con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO₄, los volátiles se remueven al vacío y residuos se exponen a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 7:1) generando al producto **14a** (398 mg, 95%) en forma de una espuma amarillenta. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4,71 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5^b,4^a} = 3,7, H-5^b); 4,82 (ddd, 1H, *J*_{4^a,3^a} = 4,6, *J*_{4^a,5^a} = 3,7, 3,1, H-4^a); 4,90 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5^a,4^a} = 3,1, H-5^a); 6,14 (dd, 1H, *J*_{3^a,2^a} = 5,9, *J*_{3^a,4^a} = 4,6, H-3^a); 6,21 (dd, 1H, *J*_{2^a,3^a} = 5,9, *J*_{2^a,1^a} = 5,5, H-2^a); 6,81 (d, 1H, *J*_{1^a,2^a} = 5,5, H-1^a); 7,37 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,40 (s, 1H, H-6); 7,41 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,47-7,52 (m, 5H, H-*m,p*-Ph y H-*m*-Bz); 7,55, 7,59 y 7,60 (3xm, 3X1H, H-*p*-Bz); 7,77 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,96, 8,01 y 8,14 (3 X m, X 3 2H, H-*o*-Bz); 8,94 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): 63,57 (CH₂-5^a); 71,37 (CH-3^a); 73,94 (CH-2^a); 80,35 (CH-4^a); 86,15 (CH-1^a); 106,44 (C-5); 114,15 (C-4a); 123,36 (CH-6); 127,87 (CH-*m*-Ph); 128,41 (C-*i*-Bz); 128,50 y 128,53 (CH-*m*-Bz); 128,66 (C-*i*-Bz); 128,71 (CH-*m*-Bz); 129,30 (C-*i*-Bz); 129,69, 129,81 y 129,84 (CH-*o*-Bz); 129,88 (CH-*p*-Ph); 130,25 (CH-*o*-Ph); 133,51, 133,73 y 133,76 (CH-*p*-Bz); 136,22 (C-*i*-Ph); 150,88 (C-7a); 152,05 (CH-2); 160,10 (C-4); 165,11, 165,38 y 166,14 (CO). MS FAB, *m/z* (rel. %): 674 (100) [M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₃₈H₂₉ClN₃O₇ [M+H] 674,1694, encontrado 674,1695.

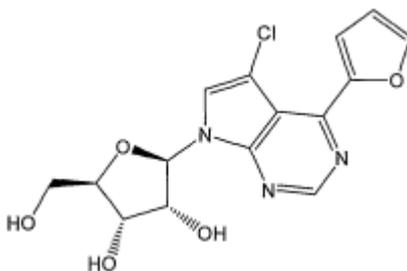
Ejemplo 29. 5-Cloro-4-(furan-2-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15b).

[0228]

20

25

30



[0229] El compuesto **14b** (197 mg, 0,30 mM) se trata con 1 M de NaOMe/MeOH (60 microlitros, 0,06 mM) en MeOH (5 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se desaliniza con Dowex 50 en una forma de piridinio y la cristalización del residuo a partir de MeOH/CHCl₃ facilita un polvo amarillo y la cromatografía de fase reversa de los licores madre facilita una porción adicional del producto deseado. La generación total del producto **15b** es de 91 mg (86%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,58 y 3,66 (2 3 ddd, 2H, *J*_{gem} = 12,0, *J*_{5^a,OH} = 5,4, *J*_{5^a,4^a} = 3,9, H-5^a); 3,94 (q, 1H, *J*_{4^a,5^a} = 3,9, *J*_{4^a,3^a} = 3,4, H-4^a); 4,12 (td, 1H, *J*_{3^a,2^a} = 5,0, *J*_{3,OH} = 4,9, *J*_{3^a,4^a} = 3,4, H-3^a); 4,40 (td, 1H, *J*_{2,OH} = 6,2, *J*_{2^a,1^a} = 6,0, *J*_{2^a,3^a} = 5,0, H-2^a); 5,12 (t, 1H, *J*_{OH,5^a} = 5,4, OH-5^a); 5,21 (d, 1H, *J*_{OH,3^a} = 4,9, OH-3^a); 5,45 (d, 1H, *J*_{OH,2^a} = 6,2, OH-2^a); 6,29 (d, 1H, *J*_{1^a,2^a} = 6,0, H-1^a); 6,79 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 3,5, *J*_{4,5} = 1,7, H-4-furilo); 7,43 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,5, *J*_{3,5} = 0,8, H-3-furilo); 8,06 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 1,7, *J*_{5,3} = 0,8, H-5-furilo); 8,17 (s, 1H, H-6); 8,84 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): 61,48 (CH₂-5^a); 70,57 (CH-3^a); 74,38 (CH-2^a); 85,55 (CH-4^a); 86,67 (CH-1^a); 103,40 (C-5); 110,67 (C-4a); 112,76 (CH-4-furilo); 115,42 (CH-3-furilo); 125,95 (CH-6); 146,47 (CH-5-furilo); 147,15 (C-4); 150,86 (C-2-furilo); 151,26 (C-7a); 151,41 (CH-2). IR (KBr): ν = 1627, 1586, 1556, 1454, 1335, 1105, 1060, 984 cm⁻¹. MS FAB, *m/z* (rel. %): 220 (60), 352 (100) [M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₁₅H₁₅ClN₃O₅ [M+H] 352,0700, encontrado 352,0698.

[0230] El compuesto intermedio **14b** se prepara de la siguiente forma:

50

a. 5-Cloro-4-(furan-2-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14b).

55

Una mezcla purgada con argón de ribosidas de 6,7-dicloro-7-deazapurina **13** (207 mg, 0,327 mM), 2-(tributilestanil)furano (125 microlitros, 0,40 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0,02 mM) en DMF (2 mL) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los volátiles se remueven al vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. Una cromatografía de columna en sílice (hexanos-AcOEt, 10:1 → 6:1) genera al producto **14b** (215 mg, 99%) en forma de una espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,70 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5^b,4^a} = 3,7, H-5^b); 4,80 (dt, 1H, *J*_{4^a,3^a} = 4,4, *J*_{4^a,5^a} = 3,7, 3,1, H-4^a); 4,89 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5^a,4^a} = 3,1, H-5^a); 6,11 (dd, 1H, *J*_{3^a,2^a} = 5,8, *J*_{3^a,4^a} = 4,4, H-3^a); 6,16 (t, 1H, *J*_{2^a,3^a} = 5,8, *J*_{2^a,1^a} = 5,5, H-2^a); 6,62 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 3,5, *J*_{4,5} = 1,8, H-4-furilo); 6,79 (d, 1H, *J*_{1^a,2^a} = 5,6, H-1^a); 7,36 y 7,41 (2 X m, 2 X 2H, H-*m*-Bz); 7,42 (s, 1H, H-6); 7,47 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,5, *J*_{3,5} = 0,8, H-3-furilo); 7,50 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,54, 7,58 y 7,61 (3Xm, 3X1H, H-*p*-Bz); 7,71 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 1,8, *J*_{5,3} = 0,8, H-5-furilo); 7,94, 8,00 y 8,14 (3 X m, 3 X 2H, H-*o*-Bz); 8,85 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃): 63,60 (CH₂-5^a); 71,42 (CH-3^a); 73,99 (CH-2^a); 80,40 (CH-4^a); 86,01 (CH-1^a); 106,28 (C-5); 111,89 (C-4a); 112,22 (CH-4-furilo); 116,15 (CH-3-furilo); 123,75 (CH-6); 128,45 (C-*i*-Bz); 128,48, 128,53 y 128,73 (CH-*m*-Bz); 129,34 (C-*i*-Bz); 129,70, 129,82 y 129,85 (CH-*o*-Bz); 133,49 y 133,71 (CH-*p*-Bz); 145,42 (CH-5-furilo); 148,41 (C-4); 150,54 (C-2-furilo); 151,49 (C-7a); 151,82 (CH-2); 165,08, 165,37 y 166,14 (CO). MS FAB, *m/z* (rel. %): 175 (100), 664 (65) [M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₃₆H₂₇ClN₃O₈ [M+H] 664,1487, encontrada 664,1495.

60

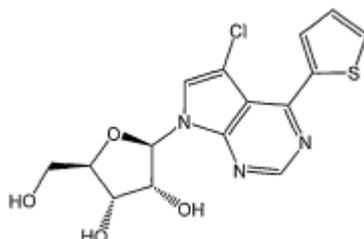
65

Ejemplo 30. 5-Cloro-7-(β-D-ribofuranosil)-4-(tiofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15c).**[0231]**

5

10

15



20

25

30

[0232] El compuesto **14c** (183 mg, 0,27 mM) se trata con 1M de NaOMe/MeOH (60 μL, 0,06 mM) en MeOH (5 mL) durante 12 horas a temperatura del cuarto. La mezcla se desaliniza con Dowex 50 en una forma de piridinio y una cristalización del residuo a partir de MeOH/CHCl₃ facilita a polvo blanco y cromatografía en fase reversa de los licores madre facilita una porción adicional del producto deseado. La producción total del producto **15c** es 93 mg (94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,58 y 3,67 (2 3 ddd, 2H, *J*_{gem}=12,0, *J*_{5',OH}= 5,5, *J*_{5',4'}= 3,8, H-5'); 3,95 (q, 1H, *J*_{4',5'}= 3,8, *J*_{4',3'}= 3,4, H-4'); 4,13 (td, 1H, *J*_{3',2'}= 5,0, *J*_{3,OH} = 4,9, *J*_{3',4'}= 3,4, H-3'); 4,41 (td, 1H, *J*_{2',OH}=6,2, *J*_{2',1'}= 6,0, *J*_{2',3'}= 5,0, H-2'); 5,12 (t, 1H, *J*_{OH,5'}= 5,5, OH-5'); 5,22 (d, 1H, *J*_{OH,3'}= 4,9, OH-3'); 5,46 (d, 1H, *J*_{OH,2'}= 6,2, OH-2'); 6,30 (d, 1H, *J*_{1',2'}= 6,0, H-1'); 7,29 (dd, 1H, *J*_{4,5} = 5,0, *J*_{4,3} = 3,8, H-4-tienilo); 7,89 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 5,0, *J*_{5,3} = 1,1, H-5-tienilo); 8,06 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,8, *J*_{3,5} = 1,1, H-3-tienilo); 8,19 (s, 1H, H-6); 8,83 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): 61,48 (CH₂-5'); 70,56 (CH-3'); 74,41 (CH-2'); 85,57 (CH-4'); 86,79 (CH-1'); 102,94 (C-5); 111,24 (C-4a); 125,85 (CH-6); 128,46 (CH-4-tienilo); 131,30 (CH-5-tienilo); 132,36 (CH-3-tienilo); 140,54 (C-2-tienilo); 151,15 (C-7a); 151,31 (CH-2); 151,70 (C-4). %: 236 (75), 368 (100) [M+H]. IR (KBr): ν=1556, 1454, 1351, 1282, 1098, 1035, 975 cm⁻¹. HR MS (FAB): calcd para C₁₅H₁₅ClN₃O₄S [M+H] 368,0472, encontrado 368,0480. Anal. Calcd para C₁₅H₁₄ClN₃O₄S: C, 48,98; H, 3,84; N, 11,42. Encontrado: C, 48,68; H, 3,76; N, 11,13.

35

[0233] El compuesto intermedio **14c** se prepara de la siguiente forma:

40

45

50

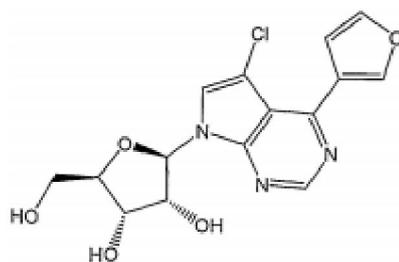
55

a. 5-Cloro-4-(tiofen-2-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14c). Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de 6,7-dicloro-7-deazapurina **13** (207 mg, 0,327 mM), 2-(tributylestanilo)tiofeno (127 μL, 0,40 mM) y PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0,02 mM) en DMF (3 mL) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los volátiles se remueven el vacío y el residuo se co-evapora varias veces con tolueno. Una cromatografía de columna en sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 → 6:1) genera al producto **14c** (198 mg, 89%) en forma de una espuma. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,70 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5b,4'} = 3,7, H-5'b); 4,81 (dt, 1H, *J*_{4',3'} = 4,4, *J*_{4',5'} = 3,7, 3,1, H-4'); 4,89 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5a,4'} = 3,1, H-5'a); 6,11 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,8, *J*_{3',4'} = 4,4, H-3'); 6,16 (t, 1H, *J*_{2',3'} = 5,8, *J*_{2',1'} = 5,6, H-2'); 6,80 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 5,6, H-1'); 7,18 (dd, 1H, *J*_{4,5} = 5,1, *J*_{4,3} = 3,8, H-4-tienilo); 7,36 y 7,41 (2 X m, 2 X 2H, H-*m*-Bz); 7,42 (s, 1H, H-6); 7,50 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,54 (m, 1H, H-*p*-Bz); 7,57 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 5,1, *J*_{5,3} = 1,1, H-5-tienilo); 7,58 y 7,61 (2 X m, 2 X 1H, H-*p*-Bz); 7,94 y 8,11 (2 X m, 2 X 2H, H-*o*-Bz); 8,03 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,8, *J*_{3,5} = 1,1, H-3-tienilo); 8,14 (m, 2H, H-*o*-Bz); 8,83 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃): 63,63 (CH₂-5'); 71,45 (CH-3'); 73,99 (CH-2'); 80,46 (CH-4'); 86,02 (CH-1'); 106,00 (C-5); 112,57 (C-4a); 123,52 (CH-6); 127,88 (CH-4-tienilo); 128,45 (C-*i*-Bz); 128,49 y 128,54 (CH-*m*-Bz); 128,71 (C-*i*-Bz); 128,74 (CH-*m*-Bz); 129,34 (C-*i*-Bz); 129,70, 129,83 y 129,86 (CH-*o*-Bz); 130,27 (CH-5-tienilo); 132,47 (CH-3-tienilo); 133,51, 133,72 y 133,73 (CH-*p*-Bz); 140,50 (C-2-tienilo); 151,41 (C-7a); 151,72 (CH-2); 153,19 (C-4); 165,09, 165,38 y 166,14 (CO). MS FAB, *m/z* (rel. %): 680 (100) [M+H]. HR MS (FAB): calcd para C₃₆H₂₇ClN₃O₇S [M+H] 680,1258, encontrado 680,1264.

60

65

Ejemplo 31. 5-Cloro-4-(furano-3-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15d).**[0234]**



5

10

[0235] El compuesto **14d** (166 mg, 0,55 mM) se trata con 1M de NaOMe/MeOH (165 μ L, 0,165 mM) en MeOH (5 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone a una cromatografía en la columna de sílice (4% de MeOH en CHCl_3) generando el producto **15d** (155 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. Una cristalización a partir de MeOH/ CHCl_3 genera a cristales blancos. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,57 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,4$, $J_{5'b,4'} = 3,9$, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,3$, $J_{5'a,4'} = 4,0$, H-5'a); 3,94 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$, $J_{4',3'} = 3,2$, H-4'); 4,12 (ddd, 1H, $J_{3',\text{OH}} = 4,8$, $J_{3',2'} = 4,7$, $J_{3',4'} = 3,2$, H-3'); 4,40 (ddd, 1H, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',\text{OH}} = 5,8$, $J_{2',3'} = 4,7$, H-2'); 5,14 (dd, 1H, $J_{\text{OH},5'} = 5,4$, 5,3, OH-5'); 5,24 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,8$, OH-3'); 5,47 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 5,8$, OH-5'); 6,29 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, H-1'); 7,08 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,9$, $J_{4,2} = 0,8$, H-4-furilo); 7,86 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,9$, $J_{5,2} = 1,6$, H-5-furilo); 8,14 (s, 1H, H-6); 8,37 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,6$, $J_{2,4} = 0,8$, H-2-furilo); 8,86 (s, 1H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 61,59 (CH_2 -5'); 70,68 (CH-3'); 74,46 (CH-2'); 85,63 (CH-4'); 86,72 (CH-1'); 103,11 (C-5); 111,71 (CH-4-furilo); 112,67 (C-4a); 123,30 (C-3-furilo); 125,38 (CH-6); 143,95 (CH-5-furilo); 145,67 (CH-2-furilo); 150,74 (C-7a); 151,39 (C-4); 151,75 (CH-2). IR (KBr): $\nu = 1562, 1461, 1426, 1105, 1040, 984 \text{ cm}^{-1}$. MSFAB, m/z (rel. %): 352 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_5$ [M+H] 352,0700, encontrado 352,0715.

[0236] El compuesto intermedio **14d** se prepara de la siguiente forma:

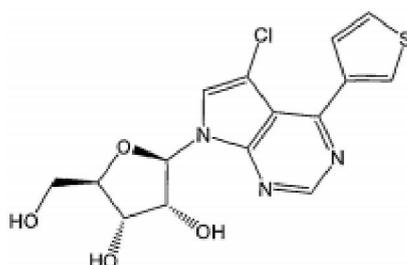
30 **a. 5-Cloro-4-(furano-3-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14d).** Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de 6,7-dicloro-7-deazapurina **13** (506 mg, 0,8 mM), ácido furano-3-borónico (117 mg, 1,04 mM), K_2CO_3 (221 mg, 1,60 mM) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0,04 mM) en tolueno (5 mL) se agita a 100 $^\circ\text{C}$ durante 10 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recaudados se secan sobre MgSO_4 , los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 7:1) generando el producto **14d** (457 mg, 86%) en forma de una espuma amarillenta. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 4,70 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5'b,4'} = 3,7$, H-5'b); 4,81 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 4,4$, $J_{4',5'} = 3,7$, 3,1, H-4'); 4,89 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5'a,4'} = 3,1$, H-5'a); 6,12 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,8$, $J_{3',4'} = 4,4$, H-3'); 6,17 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 5,8$, $J_{2',1'} = 5,6$, H-2'); 6,79 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5,6$, H-1'); 7,06 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,9$, $J_{4,2} = 0,8$, H-4-furilo); 7,37 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,39 (s, 1H, H-6); 7,41 y 7,50 (2 X m, 2X2H, H-*m*-Bz); 7,53 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,9$, $J_{5,2} = 1,5$, H-5-furilo); 7,54, 7,58 y 7,61 (3 X m, 3 X 1H, H-*p*-Bz); 7,94, 8,00 y 8,14 (3Xm, 3X2H, H-*o*-Bz); 8,18 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,5$, $J_{2,4} = 0,8$, H-2-furilo); 8,86 (s, 1H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): 63,60 (CH_2 -5'); 71,40 (CH-3'); 73,93 (CH-2'); 80,38 (CH-4'); 85,97 (CH-1'); 105,89 (C-5); 111,32 (CH-4-furilo); 113,70 (C-4a); 123,13 (C-3-furilo); 123,25 (CH-6); 128,39 (C-*i*-Bz); 128,49 y 128,54 (CH-*m*-Bz); 128,65 (C-*i*-Bz); 128,73 (CH-*m*-Bz); 129,29 (C-*i*-Bz); 129,69, 129,82 y 129,84 (CH-*o*-Bz); 133,53, 133,74 y 133,75 (CH-*p*-Bz); 143,01 (CH-5-furilo); 145,42 (CH-2-furilo); 150,92 (C-7a); 152,02 (CH-2); 152,54 (C-4); 165,10, 165,39 y 166,14 (CO). MS FAB, m/z (rel. %): 445 (50), 664 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_8$ [M+H] 664,1487, encontrado 664,1467.

Ejemplo 32. 5-Cloro-7-(β -D-ribofuranosil)-4-(tiofen-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15e).

[0237]

55

60



65

[0238] El compuesto **14e** (480 mg, 0,71 mM) se trata con 1M de NaOMe/MeOH (212 μ l, 0,212 mM) en MeOH (5 mL) durante 12 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla se co-evapora con sílice y se expone una cromatografía en la columna de sílice (4% de MeOH in CHCl_3) generando al producto **15e** (225 mg, 87%) en forma de un sólido incoloro. Una cristalización a partir de MeOH facilita a prismas duros de color beige. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): 3,57 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5b,OH} = 5,4$, $J_{5b,4'} = 4,0$, H-5'b); 3,66 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$, $J_{5a,OH} = 5,3$, $J_{5a,4'} = 4,1$, H-5'a); 3,94 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,1$, $J_{4',3'} = 2,9$, H-4'); 4,12 (ddd, 1H, $J_{3',OH} = 4,6$, $J_{3',2'} = 4,3$, $J_{3',4'} = 2,9$, H-3'); 4,41 (ddd, 1H, $J_{2',1'} = 6,1$, $J_{2',OH} = 5,4$, $J_{2',3'} = 4,3$, H-2'); 5,14 (dd, 1H, $J_{OH,5'} = 5,4$, 5,3, OH-5'); 5,24 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,6$, OH-3'); 5,47 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 5,4$, OH-5'); 6,30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$, H-1'); 7,61 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,0$, $J_{4,2} = 1,3$, H-4-tienilo); 7,69 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,0$, $J_{5,2} = 2,9$, H-5-tienilo); 8,12 (dd, 1H, $J_{2,5} = 2,9$, $J_{2,4} = 1,3$, H-2-tienilo); 8,15 (s, 1H, H-6); 8,88 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): 61,60 ((CH_2 -5'); 70,70 (CH-3'); 74,46(CH-2'); 85,65(CH-4'); 86,73 (CH-1'); 103,33 (C-5); 112,74 (C-4a); 125,46 (CH-6); 126,26 (CH-5-tienilo); 129,35(CH-4-tienilo); 129,94(CH-2-tienilo); 138,02 (C-3-tienilo); 150,87 (C-7a); 151,69 (CH-2); 153,90 (C-4). IR(KBr): $\nu = 1632, 1579, 1568, 1463, 1447, 1437, 1195, 1131, 1124, 1090, 1069, 1037, 1026, 996, 987 \text{ cm}^{-1}$. MS FAB, m/z (rel. %): 236(80), 368(100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H] 368,0472, encontrado 368,0471. Anal. Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1,35\text{CH}_3\text{OH}$: C, 47,77; H, 4,76; N, 10,22. Encontrado: C, 47,74; H, 4,70; N, 10,28.

[0239] El compuesto intermedio **14e** se prepara de la siguiente forma:

a. **5-Cloro-4-(tiefen-3-il)-7-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14e)**. Una mezcla purgada con argón de ribosidas protegidas de 6,7-dicloro-7-deazapurina **13** (506 mg, 0,8 mM), ácido tefeno-3-borónico (133 mg, 1,04 mM), K_2CO_3 (221 mg, 1,60 mM) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0,04 mM) en tolueno (5 mL) se agita a 100 °C durante 10 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl (sat., 20 mL) acuoso, la fase acuosa se extrae nuevamente con cloroformo (2 X 5 mililitros). Los extractos orgánicos recolectados se secan sobre MgSO_4 , los volátiles se remueven al vacío y el residuo se expone a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) generando el producto **14e** (500 mg, 92%) en forma de una espuma amarillenta. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 4,70 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5b,4'} = 3,7$, H-5'b); 4,81 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 4,5$, $J_{4',5'} = 3,7$, 3,1, H-4'); 4,90 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,2$, $J_{5a,4'} = 3,1$, H-5'a); 6,13 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 6,0$, $J_{3',4'} = 4,5$, H-3'); 6,19 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 6,0$, $J_{2',1'} = 5,6$, H-2'); 6,80 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5,6$, H-1'); 7,37 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7,40 (s, 1H, H-6); 7,41 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,0$, $J_{5,2} = 3,0$, H-5-tienilo); 7,41 y 7,50 (2Xm, 2X2H, H-*m*-Bz); 7,55, 7,57 y 7,61 (3 X m, 3 X 1H, H-*p*-Bz); 7,64 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,0$, $J_{4,2} = 1,3$, H-4-tienilo); 7,95 (dd, 1H, $J_{2,5} = 3,0$, $J_{2,4} = 1,3$, H-2-tienilo); 7,95, 8,01 y 8,14 (3 X m, 3 X 2H, H-*o*-Bz); 8,89 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 63,59 (CH $_2$ -5'); 71,39 (CH-3'); 73,95 (CH-2'); 80,38 (CH-4'); 86,05 (CH-1'); 106,20 (C-5); 113,79 (C-4a); 123,88 (CH-6); 125,23 (CH-5-tienilo); 128,40 (C-*i*-Bz); 128,50 y 128,54 (CH-*m*-Bz); 128,66 (C-*i*-Bz); 128,73 (CH-*m*-Bz); 129,10 (CH-4-tienilo); 129,30 (C-*i*-Bz); 129,40 (CH-2-tienilo); 129,69, 129,82 y 129,85 (CH-*o*-Bz); 133,53, 133,74 y 133,76 (CH-*p*-Bz); 137,71 (C-3-tienilo); 151,04 (C-7a); 151,94 (CH-2); 154,89 (C-4); 165,10, 165,39 y 166,14 (CO). MS FAB, m/z (rel. %): 680 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S}$ [M+H] 680,1258, encontrado 680,1247.

40

Ejemplo 33. Efectos de los compuestos en la distribución del ciclo celular en las células linfoides T humanas

[0240] La línea celular CCRF-CEM de células linfoides T humanas se trata con los compuestos examinados durante 72 horas con las concentraciones correspondientes al valor CC_{50} de cada compuesto. Al final de la incubación, las células se cosechan mediante centrifugación, se lavan, y se fijan en etanol. Las células fijadas se manchan con yoduro de propidio en un amortiguador que contiene ARNasas A y el análisis de distribución del ciclo celular se realiza mediante citometría de flujos utilizando un instrumento BD FACSAria. La información se procesa utilizando la versión 4,1 del software FACSDiva y se presenta como un porcentaje de la población celular analizada en la fase G1, S y G2/M. La distribución del ciclo celular se determina en paralelo para células no tratadas y tratadas y se calcula el cambio relativo para cada fase del ciclo celular.

[0241] Los resultados de los compuestos representativos se resumen en la tabla 2. La información representa cambios en la frecuencia de cada fase del ciclo celular en las células tratadas en relación al control no tratado (la fracción relativa de cada fase del ciclo celular analizada en el control no tratado tiene el valor de 1).

[0242] La información primaria se muestra en la tabla 3, con valores que representan a la distribución porcentual de cada fase del ciclo celular en la población celular total.

60

65

Tabla 2

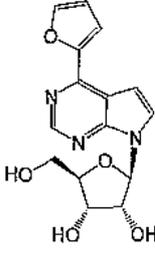
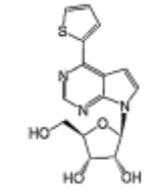
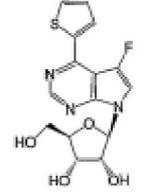
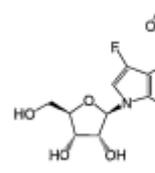
Compuesto	Estructura	Cambio relativo en la fase del ciclo celular en comparación al control no tratado*		
		G1	S	G2/M
Ejemplo 5		0,57	1,38	1,19
Ejemplo 6		0,52	1,34	1,54
Ejemplo 21		0,74	1,12	1,38
Ejemplo 20		0,61	1,06	2,00

Tabla 3

	Ejemplo 5	G1 %	S %	G2/M %
5	Control 1	42,93	44,94	12,14
	Control 2	45,11	43,26	11,62
	0,3 µM 1	26,14	61,98	11,89
10	0,3 µM 2	23,61	59,99	16,41
	Ejemplo 6	G1 %	S %	G2/M %
15	Control 1	42,93	44,94	12,14
	Control 2	45,11	43,26	11,62
	0,3 µM 1	30,82	54,65	14,53
20	0,3 µM 2	14,66	63,29	22,05
	Ejemplo 21	G1 %	S %	G2/M %
25	Control 1	43,11	41,14	15,74
	Control 2	43,06	39,19	17,75
	0,3 µM 1	30,83	46,37	22,80
30	0,3 µM 2	32,73	43,74	23,53
	Ejemplo 20	G1 %	S%	G2/M %
35	Control 1	42,72	43,77	13,51
	Ejemplo 20	G1 %	S%	G2/M %
	Control 2	41,49	44,36	14,15
40	1,5 µM 1	22,32	47,49	30,19
	1,5 µM 2	28,81	45,95	25,24

45

50 **[0243]** Un tratamiento con cada uno de los compuestos examinados afecta la distribución del ciclo celular en las células linfoides T humanas. Los compuestos representativos reducen la fracción de las células en la fase G1 e incrementan, correspondientemente, a la fracción de células en las fases S y G2/M, indicando que los compuestos podrían bloquear el progreso de la proliferación celular y/o inhibir el crecimiento de células tumorales a través de varias fases del ciclo celular.

Ejemplo 34. Inducción de la apoptosis mediante los compuestos del invento

55

60 **[0244]** La línea celular CCRF-CEM de linfoides T humanos se trata con los compuestos examinados durante 72 horas con algunas concentraciones que se basan en el valor CC₅₀ de cada compuesto. Al final de la incubación, las células se cultivan mediante centrifugación, se lavan y se vuelven a suspender en un amortiguador que contiene calcio suplementado con un conjugado de anexina V-FITC y yoduro de propidio (PI - propidium iodide). Después del final de la incubación, las células se lavan nuevamente y se analizan inmediatamente mediante citometría de flujos utilizando el instrumento BD FACSAria. La información se procesa utilizando la versión 7.2.5 del software FlowJo y se presenta como un porcentaje de la población celular analizada que se considera saludable (doble negativos), apoptótica temprana (positiva de anexina V, negativa de PI), apoptótica tardía /necrótica (doble positivo) o puramente necrótica (positiva de PI, negativa de anexina V). Las células no tratadas sirven como un control negativo que se refiere a la apoptosis que continúa naturalmente en el cultivo celular.

65

[0245] Los resultados de los compuestos representativos se resumen en la tabla 4, con valores que representan la distribución porcentual de sub-poblaciones manchadas diferencialmente tal como se mencionó anteriormente.

5

Tabla 4

		Distribución celular (%)			
	Concentración (microM)	Saludable	Apoptótica temprana	Apoptótica tardía/necrótica	Necrótica
10	Control no tratado	89	4	4	3
	0,2	40	14	40	6
15	0,2	60	8	28	4
	0,4	33	11	49	7

20

[0246] El tratamiento con cada uno de los compuestos examinados resulta en la inducción de apoptosis en las células linfoides T humanas. Este efecto depende de la concentración.

25

Ejemplo 35. La siguiente ilustración representa formas de dosis farmacéuticas, que contienen a un compuesto de la fórmula I ('Compuesto X'), para usos terapéuticos y profilácticos en humanos.

[0247]

30

(i) Tableta 1	mg/tableta
Compuesto X=	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	3,0
	<hr/> 300,0

35

40

45

(ii) Tableta 2	mg/tableta
Compuesto X=	20,0
Celulosa Microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato de almidón sódico	15,0
Estearato de magnesio	5,0
	<hr/> 500,0

50

55

(iii) Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X=	10,0
Dióxido de sílica coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón gelatinizado previamente	120,0
Estearato de magnesio	3,0
	<hr/> 600,0

60

65

ES 2 598 503 T3

	(iv) Inyección 1 (1 mg/mililitro)	mg/mililitro
5	Compuesto X= (forma de ácido libre)	1,0
	Fosfato sódico dibásico	12,0
	Fosfato sódico monobásico	0,7
	Cloruro de sodio	4,5
10	1,0 N de una solución de hidróxido de sodio (Ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.
	Agua para la inyección	q.s. 1 ml

15

	(v) Inyección 2 (10 mg/mililitro)	mg/mililitro
20	Compuesto X= (forma de ácido libre)	10,0
	Fosfato sódico monobásico	0,3
	Fosfato sódico dibásico	1,1
25	Glicol de polietileno 400	200,0
	01 N de una solución de hidróxido de sodio (Ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.
	Agua para la inyección	q.s. 1 ml

30

	(v) Aerosol	mg/lata
35	Compuesto X=	20,0
	Ácido oléico	10,0
	Tricloromonofluorometano	5.000,0
40	Diclorodifluorometano	10.000,0
	Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

45

[0248] Las formulaciones mencionadas anteriormente podrían obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos en la industria farmacéutica.

50 **[0249]** El invento se describió en referencia a varias implementaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe quedar claro que muchas variaciones y modificaciones podrían realizarse mientras que se permanece a dentro del enfoque del invento.

55

60

65

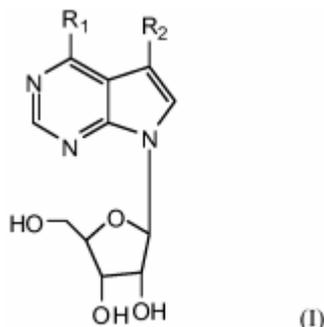
Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I:

5

10

15



20 Donde:

25 R_1 es un (C₁-C₆)alquilo, un hidroxil(C₁-C₆)alquilo, un arilo, un aril(C₁-C₆)alquilo, un heteroarilo seleccionado de furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo, o heteroaril(C₁-C₆)alquilo, donde cada arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxil; y

30 R_2 es un hidrógeno, un heteroarilo, un halo o un arilo que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxil; o una de sus sales;

Siempre y cuando cada vez que R_1 sea un fenilo no sustituido, entonces R_2 no sea hidrógeno.

- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es un heteroarilo.
- 40 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es un furanilo, un tienilo, un pirrolilo, un tiazolo, un imidazolilo, un piridilo, un selenofenilo, o un pirazolilo.
- 45 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es un heteroarilo de 5 miembros, o un hidroxil-(C₁-C₄)alquilo, R_2 es un hidrógeno o un halo; o una de sus sales.
- 50 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es un furanilo, un tienilo, un pirrolilo, un tiazolo, un imidazolilo, un piridilo, un selenofenilo, o un pirazolilo, R_2 es hidrógeno o halo, o una de sus sales.
- 55 6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R_2 es hidrógeno.
- 60 7. El compuesto de la reivindicación 5, donde R_2 es halo.
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7 para su uso para inhibir el crecimiento tumoral/cancerígeno en un sujeto.
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 para su uso para inhibir la proliferación celular en células tumorales/cancerígenas en un sujeto.
10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 para su uso para tratar una enfermedad de proliferación celular en un sujeto.
11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 para su uso para tratar una enfermedad neoplásica en un sujeto.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 para su uso en el tratamiento de un tumor o cáncer en un sujeto.
- 65 13. Una composición farmacéutica que comprende a un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Fig. 1

