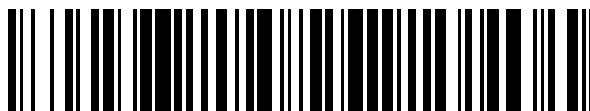


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 168**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2010 PCT/NZ2010/000148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11008110**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10800093 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2454263**

54 Título: **Inhibidores de 3-hidroxi pirrolidina de 5'-metiltioadenosina fosforilasa y nucleosidasa**

30 Prioridad:

17.07.2009 US 271112 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2018

73 Titular/es:

**ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE, INC.
(50.0%)
1300 Morris Park Avenue
Bronx, NY 10461, US y
VICTORIA LINK LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**EVANS, GARY BRIAN;
LONGSHAW, ALISTAIR IAN;
SCHRAMM, VERN L. y
TYLER, PETER, CHARLES**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 687 168 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de 3-hidroxi pirrolidina de 5'-metiltioadenosina fosforilasa y nucleosidasa

5 CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere en general a ciertos análogos de nucleósidos, el uso de estos compuestos como productos farmacéuticos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, procesos para preparar los compuestos y su uso en métodos para tratar enfermedades o afecciones en las que es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o 5'-metiltioadenosina nucleosidasa.

ANTECEDENTES

Los documentos US 5.985.848, US 6.066.722 y US 6.228.741 describen análogos de nucleósidos que son inhibidores de purinas nucleósido fosforilasas (PNP) y purinas fosforribosiltransferasas (PRT). Los análogos son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias, neoplasias de linfocitos T, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Los análogos también son útiles para la inmunosupresión en el trasplante de órganos.

El documento US 6.693.193 describe un proceso para preparar ciertos compuestos inhibidores de PNP. Esta aplicación reconoce los compuestos como inhibidores de PNP y aborda la necesidad de métodos más sencillos para prepararlos. El documento US 10/363.424 describe análogos de nucleósidos adicionales que son inhibidores de PNP y PRT.

Las PNP catalizan la escisión fosforolítica de ribo- y desoxirribonucleósidos, por ejemplo, los de guanina e hipoxantina, para dar el correspondiente azúcar-1-fosfato y guanina, hipoxantina u otras bases de purina.

Los seres humanos deficientes en PNP padecen una inmunodeficiencia específica de linfocitos T debido a una acumulación de dGTP que impide la proliferación de linfocitos T estimulados. Los inhibidores de PNP son, por lo tanto, inmunosupresores, y son activos contra neoplasias de linfocitos T y trastornos proliferativos de linfocitos T.

Las nucleósido hidrolasas (NH) catalizan la hidrólisis de nucleósidos. Estas enzimas no se encuentran en los mamíferos, pero se requieren para el rescate de nucleósidos en algunos parásitos protozoarios. Algunos parásitos protozoarios usan nucleósido fosforilasas en lugar de, o además de, las nucleósido hidrolasas para este fin. Se puede esperar que los inhibidores de las nucleósido hidrolasas y fosforilasas interfieran con el metabolismo del parásito y, por lo tanto, pueden emplearse de forma útil contra los parásitos protozoarios.

La 5'-metiltioadenosina fosforilasa (MTAP) y 5'-metiltioadenosina nucleosidasa (MTAN) tienen una función en la ruta de biosíntesis de poliamina, en el rescate de purinas en mamíferos, y en las rutas de detección de quórum en bacterias. MTAP cataliza la fosforólisis reversible de metiltioadenosina (MTA) a adenina y 5-metiltio- α -D-ribosa-1-fosfato (MTR-1P). MTAN cataliza la hidrólisis reversible de MTA a adenina y 5-metiltio- α -D-ribosa, y de S-adenosil-L-homocisteína (SAH) a adenina y S-ribosil-homocisteína (SRH). La adenina formada se recicla posteriormente y se convierte en nucleótidos. Esencialmente, la única fuente de adenina libre en la célula humana es el resultado de la acción de estas enzimas. El MTR-1P se convierte posteriormente en metionina mediante sucesivas acciones enzimáticas.

MTA es un subproducto de la reacción que implica la transferencia de un grupo aminopropilo desde S-adenosilmetionina descarboxilada a putrescina durante la formación de espermidina. La reacción es catalizada por la espermidina sintasa. Asimismo, la espermina sintasa cataliza la conversión de espermidina en espermina, con la producción concomitante de MTA como subproducto. La espermidina sintasa es muy sensible a la inhibición del producto por acumulación de MTA. Por lo tanto, la inhibición de MTAP o MTAN limita gravemente la biosíntesis de poliamina y la ruta de rescate de adenina en las células.

Aunque MTAP se expresa abundantemente en células y tejidos normales, se ha notificado la deficiencia de MTAP debido a una delección genética con muchas neoplasias. Se sabe que la pérdida de la función de la enzima MTAP en estas células se debe a delecciones homocigotas en el cromosoma 9 de la MTAP estrechamente unida y al gen supresor tumoral *p16/MTS1*. Como la ausencia de *p16/MTS1* es probablemente responsable del tumor, la falta de actividad de MTAP es una consecuencia de la delección genética y no es causante del cáncer. Sin embargo, la ausencia de MTAP altera el metabolismo de la purina en estas células, por lo que dependen principalmente de la ruta *de novo* para su suministro de purinas.

Se ha demostrado que MTA induce apoptosis en células cancerosas en división, pero que tiene el efecto antiapoptótico opuesto en células normales en división, tales como hepatocitos (E. Ansorena et al., *Hepatology*, 2002, 35: 274-280). Por lo tanto, los inhibidores de MTAP pueden usarse en el tratamiento del cáncer. Dichos
5 tratamientos se describen en los documentos US 10/395.636 y US 10/524.995.

Los compuestos en los que la posición del átomo de nitrógeno en el anillo de azúcar se varía o donde dos átomos de nitrógeno forman parte del anillo de azúcar, también se han identificado como inhibidores de MTAP y MTAN. Estos compuestos se describen en el documento US 10/524.995.

10

Aún existe la necesidad de nuevas terapias contra el cáncer. Para algunos cánceres prevalentes, las opciones de tratamiento aún son limitadas. El cáncer de próstata, por ejemplo, es el cáncer no cutáneo diagnosticado más comúnmente en Estados Unidos. Las opciones de tratamiento actuales incluyen prostatectomía radical, radioterapia, terapia hormonal y espera vigilante. Aunque las terapias pueden ofrecer un tratamiento exitoso de la afección de un
15 individuo, los problemas son bastante desfavorables y conducen a una disminución en la calidad de vida general de un hombre. La cirugía puede provocar inevitablemente impotencia, esterilidad e incontinencia urinaria. Los efectos secundarios asociados con la radioterapia incluyen daño a la vejiga y el recto, así como impotencia de aparición lenta. La terapia hormonal no curará el cáncer y, con el tiempo, la mayoría de los cánceres desarrollarán resistencia a este tipo de terapia. El principal riesgo asociado con la espera vigilante es que puede provocar el crecimiento
20 tumoral, la progresión del cáncer y la metástasis. Por lo tanto, es deseable que estén disponibles opciones de tratamiento alternativas para los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.

Los inhibidores de MTAP y MTAN también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades tales como infecciones bacterianas o infecciones parasitarias por protozoos, en las que es deseable inhibir MTAP/MTAN. Dichos
25 tratamientos se describen en los documentos US 10/395.636 y US 10/524.995. Sin embargo, la búsqueda continúa para tratamientos más eficaces usando estos inhibidores.

La parte de imino azúcar de los compuestos descritos en las memorias descriptivas de patente mencionadas anteriormente tiene el átomo de nitrógeno localizado entre C-1 y C-4 para formar compuestos de 1,4-didesoxi-1,4-
30 imino-D-ribitol. La ubicación del átomo de nitrógeno en el anillo de ribitol puede ser crítica para la unión a las enzimas MTAP y MTAN. Además, la ubicación del enlace entre el resto de azúcar y el análogo de base de nucleósido puede ser crítica para la actividad inhibitoria de enzima. Los compuestos descritos anteriormente tienen ese enlace en C-1 del anillo de azúcar.

Los solicitantes también han desarrollado otros inhibidores de MTAP y MTAN, donde se varía la ubicación del átomo de nitrógeno en el anillo de azúcar y, adicionalmente, donde dos átomos de nitrógeno forman parte del anillo de
35 azúcar. También se han investigado modos alternativos para unir la parte de azúcar y el análogo de base, dando como resultado una clase de inhibidores donde el resto de azúcar está unido al análogo de base de nucleósido a través de un puente de metileno. Estos otros inhibidores se describen en el documento US 10/395.636.

40

Se ha considerado hasta la fecha que la estructura tridimensional del anillo de imino-azúcar de los compuestos anteriores es crítica para la unión eficaz a MTAP y MTAN, y por lo tanto, la inhibición de estas enzimas. La estructura anular restringe las ubicaciones espaciales que los grupos funcionales importantes, tal como el imino nitrógeno y diversos grupos hidroxilo, pueden adoptar cuando interactúan con las enzimas.

45

Otros inhibidores de MTAP se describen en el documento WO 2007/097647 y en Evans et al. (*J. Med. Chem.* 48: 4679-4689, 2005). El documento WO 2009/082247 describe un proceso para preparar compuestos que son inhibidores de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas.

Los solicitantes han encontrado que ciertos compuestos análogos de nucleósidos, donde los sustituyentes de CH₂SR que están presentes en los compuestos descritos previamente se reemplazan por otros restos, son
50 inhibidores eficaces de MTAN y/o MTAP.

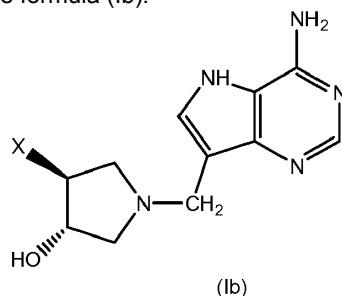
Se ha demostrado que varios de los inhibidores de MTAN y/o MTAP previamente informados tienen semividas
55 cortas en experimentos *in vivo* (por ejemplo, en ratones, según se determina por la persistencia de la inhibición de MTAP). Se considera que esto se debe a la conversión biológica del inhibidor en una sustancia no inhibidor, por ejemplo, por oxidación en azufre.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos de 3-hidroxi-pirrolidina que sean

inhibidores de MTAP o MTAN, o que al menos proporcionen una elección útil.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



donde:

- 10 X es un grupo etilo o butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, tiazol o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi;
- 15 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi;
- 20 en el que cualquier grupo arilo es un radical aromático que tiene de 4 a 18 átomos de carbono o un radical heteroaromático; y en el que cualquier grupo cicloalquilo es un grupo carbocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado e incluye heterociclos en los que se reemplazan uno o más de los átomos de carbono del anillo con uno o más heteroátomos;
- 25 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una forma de profármaco éster del mismo.

En algunos ejemplos de la fórmula (Ib) anterior, X es un grupo etilo o butilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, por ejemplo, benciltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi. X puede ser, por ejemplo, etilo o butilo sustituido con un grupo cicloalquilo, por ejemplo, un grupo ciclohexilo. Como alternativa, X puede ser, por ejemplo, un grupo etilo o butilo que está sustituido con un grupo aralquiltio.

35 En otros ejemplos de la fórmula (Ib) anterior, X es un grupo etilo o butilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, por ejemplo, cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 En algunos ejemplos de la fórmula (Ib) anterior, X es un grupo etilo o butilo opcionalmente sustituido, donde el grupo etilo o butilo puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, X puede ser hidroxietilo, hidroxibutilo, dihidroxibutilo o trihidroxibutilo.

En otros ejemplos de la fórmula (Ib) anterior, X es un grupo etilo o butilo sustituido con uno o más grupos tiol, alquiltio, ariltio o aralquiltio.

45 En algunos ejemplos de la fórmula (Ib) anterior, X es un grupo etilo o butilo opcionalmente sustituido, donde el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo cicloalquilo, por ejemplo, un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, azufre o oxígeno. Por ejemplo, X

puede ser un grupo etilo o butilo que está sustituido con un grupo aziridinilo, un grupo tiranilo, un grupo 1,2-ditietanoilo, un grupo azetidínilo o un grupo epóxido.

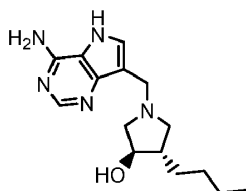
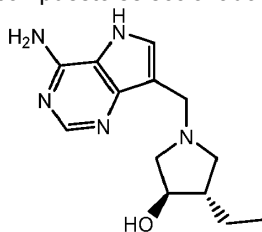
En los compuestos de acuerdo con la invención, los sustituyentes X y OH en el anillo de hidroxipirrolidina son *trans* 5 entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 ix. (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 x. (\pm)-*trans*-4-Butil-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;
 xii. (3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 xvii. (3R,4S)-4-Butil-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;
 xviii. (\pm)-*cis*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 xxvii. (3R,4S)-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;
 15 xxxiii. (3S,4R)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 xxxvi. (\pm)-*trans*-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina; y
 xxxvii. (3R,4S)-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;

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

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una forma de profármaco éster del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ib) y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ib) y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) junto con al menos otro compuesto, por ejemplo, un segundo compuesto farmacológico. El otro compuesto puede ser, por ejemplo, metiltioadenosina o un agente antibacteriano o un agente anticanceroso.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) para su uso en la inhibición de 5'-metiltioadenosina fosforilasa o 5'-metiltioadenosina nucleosidasa.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) para su uso como medicamento.

45 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o la 5'-metiltioadenosina nucleosidasa.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) para su uso en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana o cáncer.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ib) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o la 5'-metiltioadenosina nucleosidasa.

10 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ib) para su uso en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana o cáncer.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención
15 de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o 5'-metiltioadenosina nucleosidasa, que comprende un compuesto de fórmula (Ib).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana o cáncer, que comprende un compuesto de fórmula (Ib).

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) junto con al menos otro compuesto, por ejemplo, un segundo compuesto farmacológico, por ejemplo, metiltioadenosina o un agente antibacteriano o un agente anticanceroso, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la cual es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o 5'-metiltioadenosina nucleosidasa (por ejemplo, una infección
25 bacteriana o cáncer). El compuesto de fórmula (Ib) y el otro compuesto pueden administrarse por separado, simultánea o secuencialmente.

Las enfermedades o afecciones incluyen cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata o cáncer de cabeza y cuello e infecciones bacterianas, por ejemplo, las causadas por *Vibrio cholerae*, *Escheichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*,
30 *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, o *Helicobacter pylori*.

El compuesto de fórmula (Ib) puede seleccionarse de los compuestos (ix), (x), (xii), (xvii), (xviii), (xxvii), (xxxiii), (xxxvi) y (xxxvii) como se ha definido anteriormente.

35 Los compuestos de fórmula (Ib) se describen en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la invención". Un compuesto de la invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o en forma de una sal o un solvato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 **Definiciones**

El término "alquilo" se refiere a cualquier radical hidrocarburo saturado que tiene hasta 30 átomos de carbono e incluye cualquier grupo alquilo C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₅, C₁-C₁₀, o C₁-C₆, y está destinado a incluir grupos alquilo tanto
45 de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen: grupo metilo, grupo etilo, grupo *n*-propilo, grupo *iso*-propilo, grupo *n*-butilo, grupo *iso*-butilo, grupo *sec*-butilo, grupo *t*-butilo, grupo *n*-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo *n*-hexilo y grupo 1-metil-2-etilpropilo.

50 Cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, tiazol o NR²R³, donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi; donde R² y R³ se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está
55 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro o NR²R³, donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado, que tiene preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, e incluye heterociclos donde uno o más de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza con uno o más heteroátomos, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación: grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo pirrolidinilo, grupo pirrolinilo, grupo pirazolidinilo, grupo aziridinilo, grupo tiranilo, grupo 1,2-ditietano, grupo morfolinilo, grupo furanilo, grupo piranilo, grupo tiofenilo, grupo isoxazolilo, grupo furazanilo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo tietanilo, grupo piperidinilo, grupo azetidino, grupo oxiranilo, grupo epóxido o grupo tiaciclohexilo.

- 10 Cualquier grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, tiazol o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi; donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está
- 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi.
- 20 El término "alqueno" se refiere a cualquier radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace, y que tiene hasta 30 átomos de carbono, e incluye cualquier grupo alqueno C_2-C_{25} , C_2-C_{20} , C_2-C_{15} , C_2-C_{10} , o C_2-C_6 , y está destinado a incluir grupos alqueno tanto de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen: grupo etenilo, grupo n-propenilo, grupo iso-propenilo, grupo n-butenilo, grupo iso-butenilo, grupo sec-butenilo, grupo t-butenilo, grupo n-pentenilo, grupo 1,1-dimetilpropenilo, grupo 1,2-dimetilpropenilo, grupo 2,2-
- 25 dimetilpropenilo, grupo 1-etilpropenilo, grupo 2-etilpropenilo, grupo n-hexenilo y grupo 1-metil-2-etilpropenilo.

- Cualquier grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente
- 30 sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi; donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o
- 35 alcoxi.

- El término "alquino" se refiere a cualquier radical hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace, y que tiene hasta 30 átomos de carbono, e incluye cualquier grupo alquino C_2-C_{25} , C_2-C_{20} , C_2-C_{15} , C_2-C_{10} , o C_2-C_6 , y está destinado a incluir grupos alquino tanto de cadena lineal como ramificada. La misma terminología se aplica al resto no
- 40 aromático de un radical alquino. Los ejemplos de grupos alquino incluyen: grupo etinilo, grupo n-propinilo, grupo iso-propinilo, grupo n-butinilo, grupo iso-butinilo, grupo sec-butinilo, grupo t-butinilo, grupo n-pentinilo, grupo 1,1-dimetilpropinilo, grupo 1,2-dimetilpropinilo, grupo 2,2-dimetilpropinilo, grupo 1-etilpropinilo, grupo 2-etilpropinilo, grupo n-hexinilo y grupo 1-metil-2-etilpropinilo.

- 45 Cualquier grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi; donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más
- 50 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi.

- El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 4 a 18 átomos de carbono e incluye radicales
- 55 heteroaromáticos. Los ejemplos incluyen grupos monocíclicos, así como grupos fusionados tales como grupos bicíclicos y grupos tricíclicos. Algunos ejemplos incluyen grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo azuleno, grupo heptaleno, grupo bifenilo, grupo indaceno, grupo acenaftilo, grupo fluoreno, grupo fenaleno, grupo fenanteno, grupo antraceno, grupo ciclopentacicloocteno y grupo benzocicloocteno, grupo piridilo, grupo pirrolo, grupo piridazino, grupo pirimidino, grupo pirazino, grupo triazolilo (incluido un grupo 1-*H*

1,2,3-triazol-1-ilo y un 1-*H*,1,2,3-triazol-4-ilo), grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo bencimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo indolizino, grupo purinilo, grupo indazolilo, grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo isobenzofurilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo oxazolilo y grupo isoxazolilo.

5

Cualquier grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi; donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de

10

alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi.

15 El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, significa un derivado farmacológicamente aceptable de los compuestos de fórmula (Ib), de modo que una biotransformación *in vivo* del derivado da el compuesto como se define en la fórmula (Ib). Los profármacos de los compuestos de la fórmula (Ib) pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escinden *in vivo* para dar el compuesto precursor. Los profármacos de los compuestos de fórmula (Ib) son formas de profármaco de éster.

20

Una forma de profármaco de éster de un compuesto de fórmula (Ib) puede ser ventajosa para potenciar la biodisponibilidad. Los ejemplos de profármacos adecuados incluyen ésteres de un compuesto de fórmula (Ib) formado entre el grupo 3-hidroxilo en el anillo de pirrolidina de compuestos de fórmula (Ib) y el resto ácido carboxílico de un ácido alquilcarboxílico, un ácido aralquilcarboxílico, un ácido aril carboxílico, un aminoácido, un dipéptido, un tripéptido o uno de los ácidos carboxílicos de un ácido dicarboxílico. Un profármaco de éster se puede metabolizar en el individuo, por ejemplo, a través de la escisión por esterasas endógenas, para producir las especies farmacéuticamente activas (por ejemplo, el compuesto de fórmula (Ib)) y el ácido carboxílico.

30

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende aplicarse a sales no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, incluyendo, por ejemplo, las siguientes sales de ácido: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, *p*-toluenosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y undecanoato.

40

El término "grupo protector" significa un grupo que protege selectivamente un grupo funcional orgánico, enmascarando temporalmente la química de ese grupo funcional y permitiendo que otros sitios en la molécula se manipulen sin afectar al grupo funcional. Los grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis* (3ª Ed.), T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999). Los ejemplos de grupos protectores incluyen, pero sin limitación: grupo *t*-butoxicarbonilo, grupo carbobenciloxi, grupos protectores a base de sulfonamida, grupo *L*-mentiloxicarbonilo o grupo mandelato.

45

El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos.

50

Los términos "tratamiento", "tratar" y similares incluyen la reducción o el alivio de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, por ejemplo, para infecciones bacterianas, esto puede significar reducción en la carga bacteriana y/o prevención de la infección, y/o reducción en la producción de toxinas.

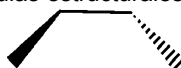
55 Los términos "prevenir", "prevención" y similares incluyen la prevención de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (Ib) pueden existir como tautómeros. El alcance de esta invención está destinado a cubrir todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos.

Se apreciará también que los compuestos de fórmula (Ib) pueden existir en forma de isómeros ópticos, racematos y diastereómeros. El alcance de esta invención está destinado a cubrir todas las posibles formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (Ib). Los átomos de carbono del anillo de hidroxipirrolidina a los que están unidos los sustituyentes X y OH son carbonos asimétricos y pueden estar en la configuración R o S. Ciertos compuestos de la invención tienen estereoquímica con respecto a las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina que es la misma que la estereoquímica del Compuesto 20 del Ejemplo 12. Otros compuestos de la invención tienen estereoquímica con respecto a las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina que es la opuesta a la estereoquímica del Compuesto 20 del Ejemplo 12.

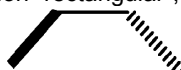
10

Como se usa en el presente documento, las fórmulas estructurales que muestran la notación "cuña", por ejemplo:



pretenden representar formas enantioméricas puras de un isómero *trans*.

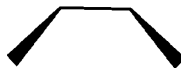
15 Las fórmulas estructurales que muestran la notación "rectangular", por ejemplo:



pretenden representar mezclas racémicas de isómeros *trans*.

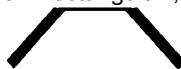
De manera similar, las fórmulas estructurales que muestran la notación "cuña", por ejemplo:

20



pretenden representar formas enantioméricas puras de un isómero *cis*.

Las fórmulas estructurales que muestran la notación "rectangular", por ejemplo:

25 pretenden representar mezclas racémicas de isómeros *cis*.

Los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención, particularmente los ilustrados, son inhibidores de MTAP y/o MTAN y son útiles como productos farmacéuticos, particularmente para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o 5'-metiltioadenosina nucleosidasa, por ejemplo cánceres o infecciones bacterianas.

Los compuestos de la invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sales y/o solvatos.

Ventajosamente, ciertos compuestos de la invención, por ejemplo, aquellos que no contienen átomos de azufre, están indicados para tener semividas biológicas mejoradas.

También ventajosamente, ciertos compuestos de la invención muestran cierta selectividad para MTAN bacteriana.

Los compuestos activos se pueden administrar a un paciente por una diversidad de rutas, incluyendo por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal o mediante un reservorio depósito implantado. La cantidad de compuesto a administrar variará ampliamente de acuerdo con la naturaleza del paciente y la naturaleza y el alcance del trastorno a tratar. Típicamente, la dosificación para un ser humano adulto estará en el intervalo de menos de 1 a 1000 miligramos, preferiblemente de 0,1 a 100 miligramos. La dosis específica requerida para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la edad del paciente, el peso corporal, la salud general, el sexo, etc.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas, por ejemplo comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones y dispersiones. Dichas preparaciones se conocen bien en la técnica, como lo son otros regímenes de dosificación oral no enumerados aquí. En la forma de comprimido, los compuestos pueden comprimirse en comprimidos con bases para comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con un aglutinante, un agente de desintegración y un lubricante. El aglutinante

puede ser, por ejemplo, almidón de maíz o gelatina, el agente disgregante puede ser almidón de patata o ácido algínico, y el lubricante puede ser estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsulas, se pueden emplear diluyentes tales como lactosa y almidón de maíz seco. Se pueden añadir otros componentes tales como colorantes, edulcorantes o saboríferos.

5

Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se puede combinar con vehículos tales como agua y etanol, y se pueden usar agentes emulsionantes, agentes de suspensión y/o tensioactivos. También se pueden añadir colorantes, edulcorantes o saboríferos.

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

Los compuestos también se pueden administrar por vía tópica. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Los compuestos pueden estar presentes como ingredientes en lociones o cremas, para administración tópica a la piel o membranas mucosas. Tales cremas pueden contener los compuestos activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de éster cetílico, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencilico y agua.

20

Los compuestos pueden administrarse adicionalmente por medio de sistemas de liberación sostenida. Por ejemplo, pueden incorporarse en un comprimido o cápsula que se disuelva lentamente.

25 **Síntesis de los compuestos de la invención**

Los compuestos de la invención se pueden preparar por una diversidad de métodos diferentes. Los siguientes son ejemplos representativos no limitantes.

30 **Procedimiento general 1: Síntesis de 1-(9-deaza-adenin-9-ilmetil)-3-hidroxi-pirrolidinas (1)**

De acuerdo con el Procedimiento general 1 (Esquema 1), el material de partida trans-3-hidroxi-pirrolidina **11** se prepara en 5 etapas a partir de dialilamina comercialmente disponible. El nitrógeno de la dialilamina está protegido con un grupo protector adecuado tal como un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo carbenciloxi, un grupo protector a base de sulfonamida, por ejemplo, grupo toluenosulfonamida o grupo 2-nitrofenilsulfonamida, o un auxiliar quiral (que puede emplearse si se desea resolver la pirrolidina), por ejemplo, grupo 1-(R)-1-(naftil)etilaminocarbonilo, grupo L-mentiloxicarbonilo o grupo mandelato. Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden preparar a partir de 3-hidroxi-pirrolidina como se muestra en la etapa f del Esquema 1 y como se describe en los Procedimientos generales 2, 3, 4 y 5 a continuación. Los compuestos quirales de fórmula (Ib) se pueden preparar resolviendo mezclas racémicas del producto final **1**, usando técnicas estándar, por ejemplo, mediante cristalización con un ácido quiral (véase, por ejemplo, Principles and Applications of Stereochemistry by M. North (Bangor University). Stanley Thornes: Cheltenham, Reino Unido 1998), o usando un material de partida de hidroxipirrolidina quiral. Dichos materiales de partida quirales se pueden obtener mediante la resolución de mezclas racémicas de la hidroxipirrolidina **11**.

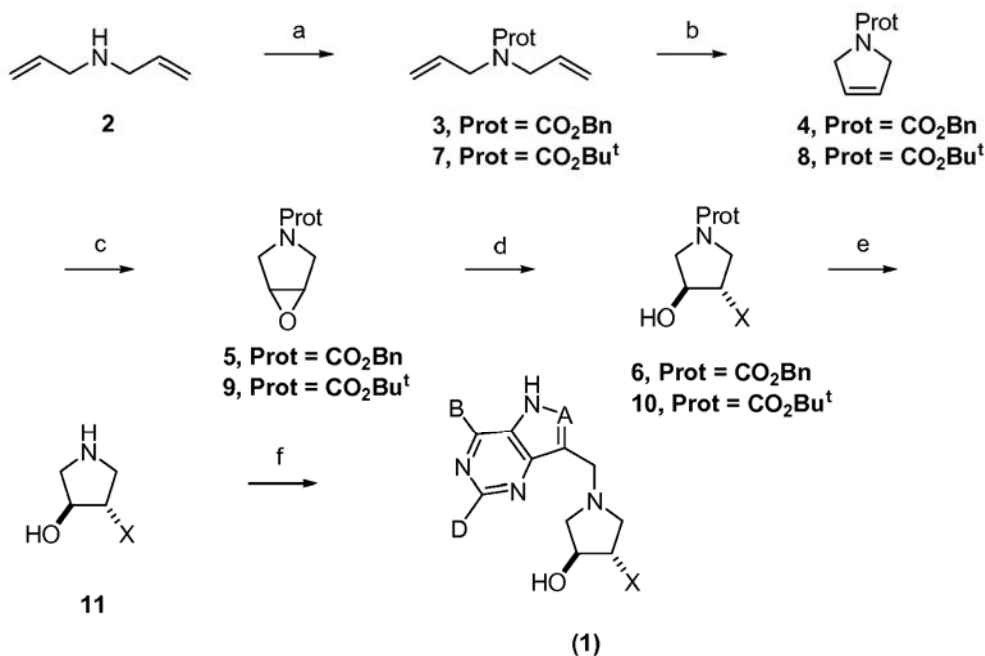
45

Las aminas racémicas tales como **11**, se pueden resolver de varias maneras. Por ejemplo, dichas aminas racémicas se pueden resolver por cristalización con un ácido quiral (véase, por ejemplo, Principles and Applications of Stereochemistry by M. North (Bangor University). Stanley Thornes: Cheltenham, Reino Unido 1998). Como alternativa, las aminas secundarias racémicas tales como **11** pueden resolverse por separación de carbamato diastereomérico o derivados de urea, por ejemplo, los fabricados por reacción con un reactivo de carbamato quiral tal como cloroformiato de L-mentilo (R.L. Eisenberg, The Chemical Educator, 3 (1998) 1-17) o con isocianatos quirales tal como isocianato de 1-(R)-1-(naftil)etilo (Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral reagents for asymmetric synthesis, Leo A. Paquette, Chichester; Hoboken, NJ : Wiley, 2003).

55 La formación de las pirrolidinas **4** y **8** se puede lograr de diversas maneras, por ejemplo, mediante el tratamiento de 1,4-diclorobuteno con una amina adecuada (véase, por ejemplo: Organic Process Research and Development, 2009, 13, 638-640). La formación de los epóxidos **5** y **9** también se puede lograr con trifluoroacetona y OXONE (véase, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, vol. 15, no. 21, 4770-4773). La apertura del epóxido también se puede lograr con especies de organolitio/cobre, por ejemplo R_2CuLi , donde R = Me, n-Bu, n-Oct,

Ph (véase, por ejemplo, Eur. J. Org. Chem, 2009, 2474-2489).

Esquema 1



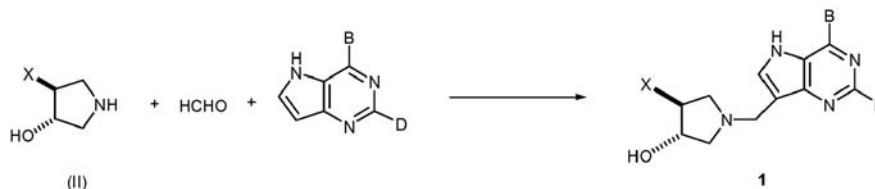
5 Reactivos y condiciones: (a) (Boc)₂O, MeOH o Cbz-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) catalizador de Grubb de 1^a generación; (c) *m*-CBPA, DCM, 50 °C, o (i) NBS, DMSO : H₂O, (ii) NaOH, MeOH; (d) XMgHal, CuBr.DMS, THF, -30 °C; o trimetilsililacetileno, *n*-BuLi, BF₃.OEt₂, THF, -78 °C (e) Pd /C, MeOH, H₂ o HCl, MeOH; (f) formaldehído, 1,4-dioxano, H₂O (Hal = halógeno).

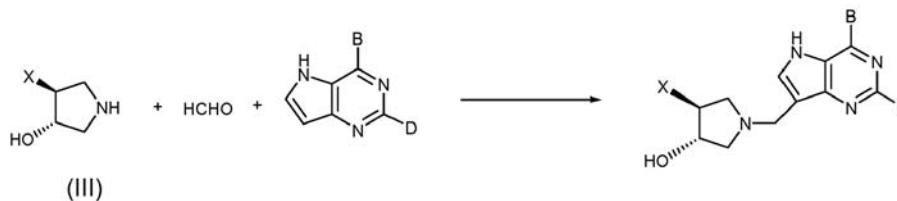
10 Procedimiento general 2 - Reacción de Mannich

Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse haciendo reaccionar una pirrolidina de fórmula (II) para la fórmula (III) con formaldehído y una 9-deazapurina (por ejemplo, 9-deazaadenina) en una reacción de Mannich como se muestra anteriormente en la etapa f del Esquema 1, y a continuación en Esquemas 2 y 2a. La reacción de

15 Mannich va seguida de desprotección, si es necesario. Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse de esta manera, como se describe en el documento WO 2004/069856. En los compuestos reivindicados de fórmula (Ib), B es NH₂ y D es OH en el Esquema 2

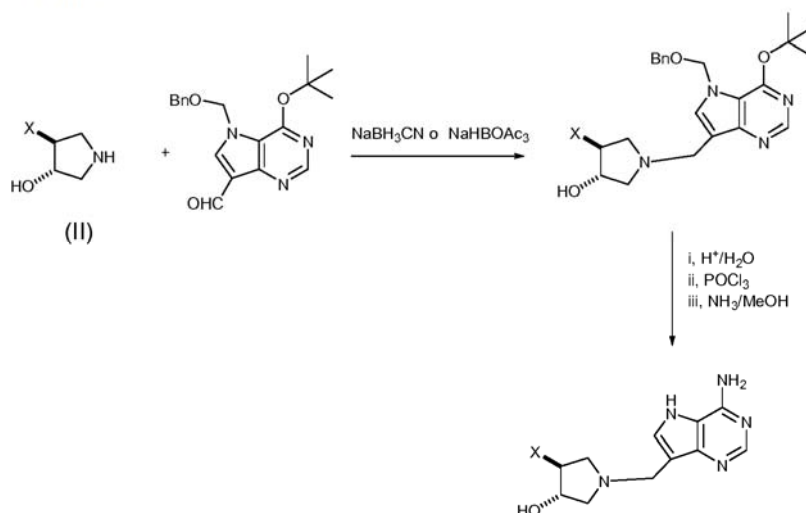
Esquema 2: Pirrolidina (II) racémica



Esquema 2a: Pirrolidina (III) quiral**Procedimiento general 3 - Aminación reductora**

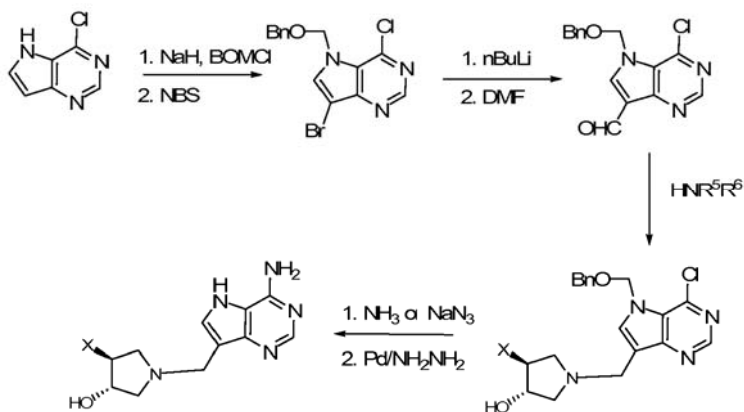
5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ib) se pueden preparar por aminación reductora de un aldehído con la pirrolidina racémica de fórmula (II) (como se muestra en el Esquema 3) o análogamente con la pirrolidina quiral de fórmula (III). Esta reacción puede realizarse usando reactivos tales como, pero sin limitación, NaBH_3CN o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$. La conversión de 4-terc-butoxi- a 4-amino-5H-pirroló-[3,2-d]-pirimidina puede realizarse como se muestra. Siguen las etapas de desprotección adecuadas. Se conocen aldehídos protegidos adecuados (por ejemplo,

10 J. Org. Chem. 2004, 69, 2217-2220).

Esquema 3

Se puede emplear aminación reductora del aldehído de los compuestos de 4-cloro seguida de la conversión del 4-cloro en el 4-amino, como se muestra en el Esquema 4 a continuación. Un ejemplo es la preparación y la aminación reductora de 5-(benciloximetil)-4-cloro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído como se muestra.

Esquema 4



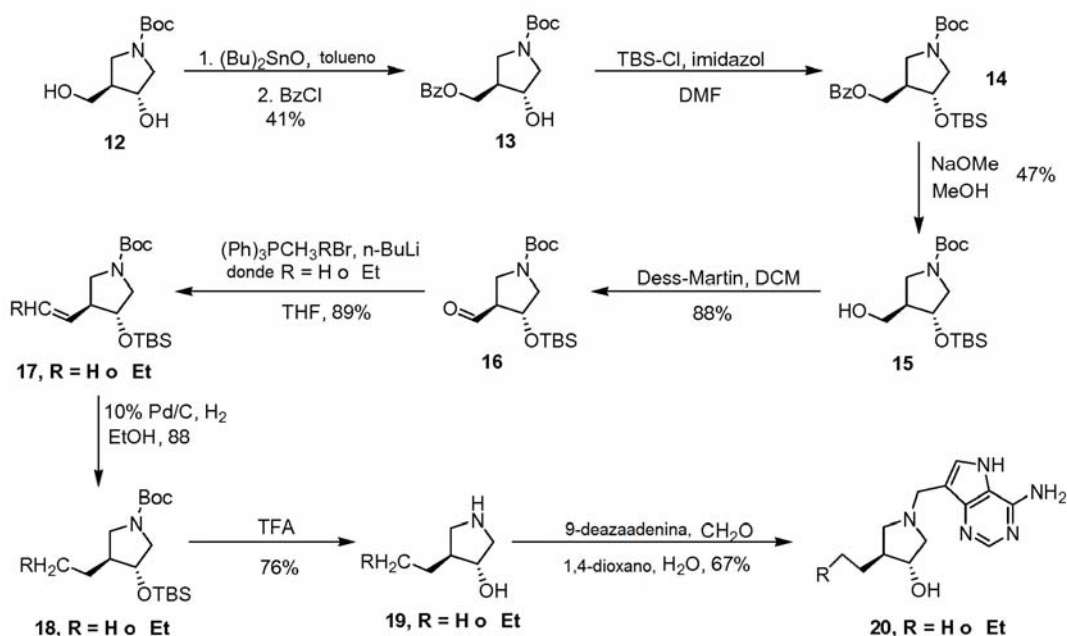
Las 3-hidroxipirrolidinas de las fórmulas (II) y (III) también se pueden preparar mediante varios métodos, tales como los descritos en Hansen y Bols, 1-Azaribofuranoside Analogues as Designed Inhibitors of Purine Nucleoside Phosphorylase. Synthesis and Biological Evaluation. Acta. Chem. Scand. 1998, 52, 1214-22; y Kamal et al., Chemoenzymatic synthesis of (3R,4S)- and (3S,4R)-3-methoxy-4-metilaminopyrrolidina. Tetrahedron Asymmetry 2006, 17, 2876-83.

Procedimiento general 4 - Síntesis de compuestos quirales de la invención

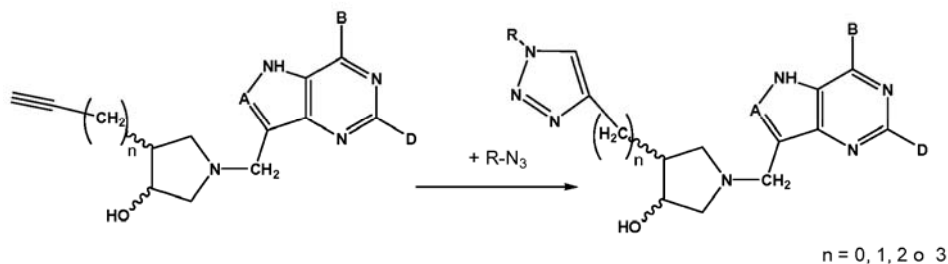
10

Los compuestos quirales de la invención también pueden sintetizarse usando un material de partida de hidroxipirrolidina quiral (por ejemplo, como se muestra en el Esquema 5 a continuación). Se conocen dichas hidroxipirrolidinas quirales y los métodos para su síntesis, por ejemplo, el compuesto **12** puede prepararse como se describe en el documento WO 2005/118532. El enantiómero de **12** también puede prepararse como se describe en el documento WO 2005/118532. Será evidente para el experto en la técnica que cualquiera de estos enantiómeros *trans* se puede usar como material de partida, y el procedimiento como se muestra en el Esquema 5 es aplicable para ambos enantiómeros *trans*. La oxidación del alcohol **15** en el aldehído **16** también puede lograrse usando la oxidación de Swern.

15

Esquema 5**Procedimiento general 5 - Síntesis de derivados de triazol**

- 5 Los compuestos de fórmula (Ib) donde X incluye un grupo triazolilo o triazolilmetilo opcionalmente sustituido se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Los compuestos en los que n es 0, 1 o 3 en el Esquema 6 están fuera del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 6

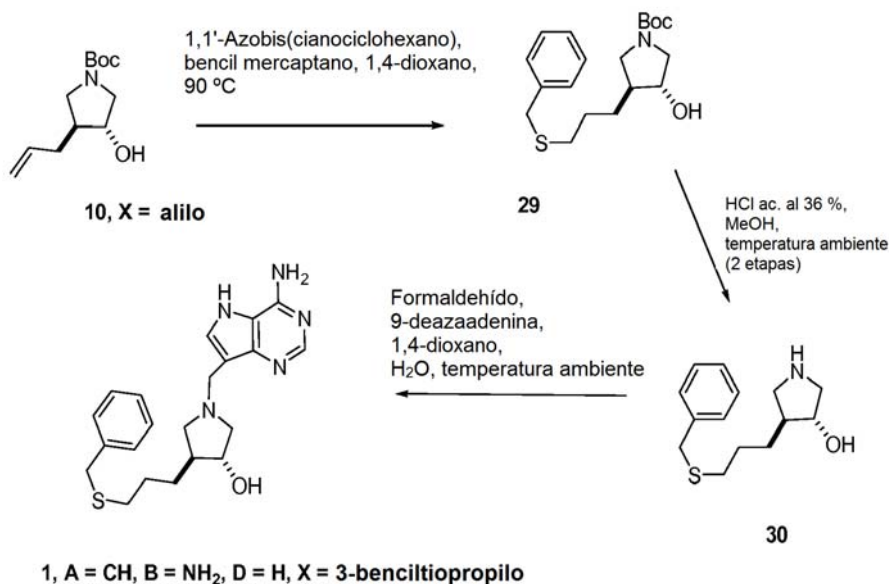
- 10 Por lo tanto, un compuesto de fórmula (Ib) donde X es un grupo etinilo puede hacerse reaccionar con una azida orgánica en presencia de un catalizador de Cu, en una reacción de Clic (H. C. Kolb, M. G. Finn y K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition* 40 (2001) 2004-2021). El triazol puede estar sustituido (el grupo R en el Esquema 6) con un grupo arilo, por ejemplo, fenilo; grupo alquilo, por ejemplo, un grupo alquilo inferior, por ejemplo, grupo propilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de arilo, 15 hidroxilo, alcoxilo; o grupo cicloalquilo.

Procedimiento general 6 - Síntesis de derivados alquilo sustituidos

- Los compuestos de fórmula (Ib) donde X es un grupo alquilo sustituido con un grupo aralquilitio, arilitio o alquilitio se pueden preparar como se muestra en el Esquema 9, usando la "reacción de clic" de tior-eno (Becer, C. R., Hoogenboom, R., Schubert, U. S. *Click Chemistry beyond Metal-Catalyzed Cycloaddition*. *Angew. Chem. Int. Ed.*

2009, 48, 4900-4908; Heidecke, C. D.; Lindhorst, T. K. Iterative Synthesis of Spaced Glycodendrons as Oligomannoside Mimetics and Evaluation of Their Antiadhesive Properties. Chem. Eur. J. 2007, 13, 9056-9067). El compuesto producido en el Esquema 9 está fuera del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 9



5

La alil pirrolidina se puede sintetizar como se describe en el Ejemplo 6.1. Reacción de este intermedio de pirrolidina con un mercaptano adecuado, tal como un aralquilmercaptano (por ejemplo, bencilmercaptano), un alquilmercaptano (por ejemplo, metilmercaptano, etilmercaptano, propilmercaptano), un cicloalquilmercaptano (por ejemplo, ciclohexilmercaptano) o un arilmercaptano (por ejemplo, fenil mercaptano, toliil mercaptano) y 1,1'-azobis(cianociclohexano) en 1,4-dioxano a 90 °C da la pirrolidina protegida, que después puede desprotegerse y hacerse reaccionar con la base apropiada en una reacción de Mannich (por ejemplo, como se describe en el Procedimiento general 2) para dar el producto deseado.

10

ABREVIATURAS

15

RMN	resonancia magnética nuclear
tlc	cromatografía de capa fina
MS	espectroscopía de masas
Boc	t-butoxicarbonilo
NBS	N-bromosuccinamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DCM	diclorometano
DMS	dimetilsulfuro

20

25 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Debe apreciarse que la invención no está limitada a los ejemplos. Los compuestos de los Ejemplos 1-7, 10 y 13-16 están fuera del alcance de las reivindicaciones.

30 Métodos generales

Los disolventes anhidros se obtienen comercialmente. Las reacciones sensibles al aire se llevan a cabo en una atmósfera de argón. Las soluciones orgánicas se secan sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporan a presión reducida. Los disolventes de cromatografía se destilan antes de su uso. La cromatografía en capa fina (tlc) se realiza sobre láminas de vidrio o aluminio revestidas con sílice 60 F₂₅₄. Los compuestos orgánicos se visualizan bajo luz UV o mediante el uso de una inmersión de sulfato de cerio (IV) (0,2 %, p/v) y molibdato de amonio (5%) en ácido sulfúrico (2 M), uno de I₂ (0,2%) y KI (7%) en H₂SO₄ (M), o ninhidrina al 0,1% en EtOH. La cromatografía en columna ultrarrápida se realiza en Scharlau o gel de sílice 60 de Merck (40-60 μm). Las rotaciones ópticas se registran en un

35

polarímetro Perkin-Elmer 241 con una longitud de trayectoria de 1 dm y están en unidades de 10^{-1} deg $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$; las concentraciones están en g/100 ml. Los espectros de RMN se registran en un Bruker AC300E. A menos que se indique lo contrario, los espectros de ^1H RMN a 300 MHz se miden en CDCl_3 , CD_3OD (referencia interna Me_4Si , δ 0) o D_2O (sin referencia interna), y los espectros de ^{13}C RMN a 75,5 MHz se miden en CDCl_3 (referencia, línea central del disolvente, δ 77,4), CD_3OD (referencia, línea central del disolvente δ 49,5) o D_2O (sin referencia interna). Los espectros de masas por electronebulización positivos se registran en un espectrómetro de masas en tándem Premier Q-TOF de Waters.

Ejemplo 1: (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil-3-hidroxi-4 fenilpirrolidina (1, X = fenilo, A = CH, B = NH_2 , D = H)]

Ejemplo 1.1: Dialilcarbamato de bencilo (3)

Una solución de dialilamina (15 ml, 120 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se enfría a 0°C y se añaden gota a gota Et_3N (23 ml, 160 mmol) y después cloroforniato de bencilo (20 ml, 140 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactiva con agua (200 ml). Las fases se separan, y el producto acuoso se extrae en CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (200 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 2 al 10% en petróleo) del residuo proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (25,9 g, 92%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,35 - 7,29 (5H, m), 5,77 (2H, s a), 5,17 - 5,13 (6H, m a) y 3,88 ppm (4H, s a). (Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17, 2876-2883).

Ejemplo 1.2: 3-Pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4)

Se añade catalizador de Grubb de 1ª generación (173 mg, 0,21 mmol) a una solución de dialilcarbamato de bencilo (6,78 g, 29 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml). La mezcla de reacción se agita durante 16 h y después se añade más cantidad de catalizador (340 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h más y después se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida (1 : 9 después 2 : 8, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,74 g, 94%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,39 - 7,29 (5 H, m), 5,82 - 5,80 (1H, m), 5,77 - 5,75 (1H, m), 5,17 (2H, s), 4,22 - 4,18 (4H, m). (Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17, 2876-2883).

Ejemplo 1.3: 3,4-Epoxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (5)

Se añade NBS (5,47 g, 31 mmol) a una solución de olefina 4 (5,02 g, 25 mmol) en DMSO (65 ml) y agua (3,4 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 1,5 h y después se añade más cantidad de NBS (1,1 g, 6,2 mmol). Después de agitar durante 3,5 h más, la reacción se interrumpe por la adición de agua (150 ml) y después se extrae en EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (3 x 100 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en MeOH (80 ml), se enfría a 0°C y después se añade en una porción una solución acuosa de NaOH (37 ml, 37 mmol, 1 M). La reacción se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 5 h y después el MeOH se elimina a presión reducida. El residuo se diluye con agua (100 ml) y se extrae en EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (200 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (3 : 7 después 4 : 6, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,69 g, 68% durante las 2 etapas). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ = 155,3, 136,6, 128,5, 128,0, 127,9, 67,0, 55,5, 54,9, 47,5 y 47,2 ppm; MS (ESI): 242 ($[\text{MNa}]^+$, 100%); HRMS (ESI): observado: 242,0791, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ ($[\text{MNa}]^+$) requiere: 242,0793. (Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17, 2876-2883).

Ejemplo 1.4: (\pm)-*trans*-3-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6, X = fenilo)

Una solución de epóxido 5 (149 mg, 0,68 mmol) y $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (30 mg, 0,15 mmol) en THF (5,6 ml) se enfría a -30°C . Se añade gota a gota bromuro de fenilmagnesio (1,5 ml, 1,5 mmol, solución 1 M en THF) durante 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de -25°C . Después de la adición completa, la reacción se deja calentar a -15°C durante 1 h 30 min y después se enfría de nuevo a -30°C y se añade adicionalmente bromuro de fenilmagnesio (1,5 ml, 1,5 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se deja calentar a -20°C durante 1 h y después se inactiva con una solución acuosa al 10% de NH_4Cl (20 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (gradiente de 3 : 7 a 1 : 1, EtOAc : Petróleo) proporciona una mezcla del

compuesto del título **6 (X = fenilo)** y epóxido sin reaccionar **5** en forma de un aceite de color amarillo pálido [162 mg, 2 : 1, **6 (X = fenilo)** : 5].

Ejemplo 1.5: (±)-trans-3-Hidroxi-4-fenilpirrolidina (11, X = fenilo)

5 Se añade paladio (25 mg, 0,02 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de la mezcla anterior de la amina Cbz-protégida **6 (X = fenilo)** y epóxido **5** (160 mg) en MeOH (12 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 1 h 15 min, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,8 : 0,2 después 5 : 4,6 :
10 0,4, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título **11 (X = fenilo)** en forma de un aceite de color amarillo (39 mg, 35%, durante 2 etapas). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 142,7, 129,7, 128,5, 127,8, 80,0, 55,3, 54,9 y 53,6 ppm; MS (ESI): 164 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 164,1068, C₁₀H₁₄NO ([MH]⁺) requiere: 164,1075.

Ejemplo 1.6: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-fenilpirrolidina (1, X = fenilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añaden formaldehído (35 µl, 0,4 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (39 mg, 0,24 mmol) a una solución de amina **11 (X = fenilo)** (30 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y agua (0,8 ml).
20 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se absorbe sobre sílice y se eluye una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 10% al 20% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1 después 5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1, (X = fenilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 55%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 143,6, 130,1, 129,5, 128,6, 127,5, 115,2, 112,6,
25 79,3, 62,8, 61,2, 54,9 y 49,1 ppm; MS (ESI): 332 ([MNa]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 332,1490, C₁₇H₁₉N₅O²³Na ([MNa]⁺) requiere: 332,1487.

Ejemplo 2: (±)-trans-4-(Ciclohexilmetil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = ciclohexilmetilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

30 **Ejemplo 2.1: (±)-trans-4-(ciclohexilmetil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (6, X = ciclohexilmetilo)**

Una solución de epóxido **5** (243 mg, 1,1 mmol) y CuBr.SMe₂ (50 mg, 0,22 mmol) en THF (10 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de ciclohexilmetilmagnesio (11 ml, 5,5 mmol, solución 0,5 M en THF) durante 20 min.
35 Después de completar la adición, la reacción se deja calentar a -25 °C durante 30 min y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (gradiente de 2 : 8 a 4 : 6, EtOAc: Petróleo) proporciona el compuesto del título **6 (X = ciclohexilmetilo)**
40 en forma de un sólido de color blanco (286 mg, 81%).

Ejemplo 2.2: (±)-trans-4-(Ciclohexilmetil)-3-hidroxi-pirrolidina (11, X = ciclohexilmetilo)

Se añade paladio (20 mg, 0,02 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de amina Cbz-protégida **6 (X = ciclohexilmetilo)** (286 mg, 0,9 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 1 h, y después se añade más cantidad de catalizador (20 mg, 0,02 mmol, 10 % en peso sobre carbono). La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h más, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,8 : 0,2 después 5 : 4,5 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título **11 (X = ciclohexilmetilo)** en forma de un sólido de color blanco (115 mg, 70%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 78,8, 54,5, 52,1, 46,2, 41,6, 37,4, 35,1, 34,3, 27,7 y 27,4 (x 2 C) ppm; MS (ESI): 184 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 184,1696, C₁₁H₂₂NO ([MH]⁺) requiere: 184,1701

Ejemplo 2.3: (±)-trans-4-(Ciclohexilmetil)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = ciclohexilmetilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (35 µl, 0,4 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (42 mg, 0,31 mmol) a una solución de la amina **11 (X = ciclohexilmetilo)** (51 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 67 h, se absorbe sobre sílice y se eluye

una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1 (X = ciclohexilmetilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color amarillo pálido (42 mg, 46%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,1, 147,0, 130,1, 115,1, 112,5, 78,1, 62,2, 59,8, 49,1, 45,8, 42,4, 37,4, 35,1, 34,2, 27,7 y 27,4 (2 x C) ppm; MS (ESI): 330 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 330,2297, C₁₈H₂₈N₅O ([MH]⁺), requiere: 330,2294

Ejemplo 3: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (1, X = prop-1-en-2-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

10

Ejemplo 3.1: (±)-trans-3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6, X = prop-1-en-2-ilo)

Una solución de epóxido **5** (199 mg, 0,91 mmol) y CuBr.SMe₂ (26 mg, 0,14 mmol) en THF (12 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de isopropenilmagnesio (10 ml, 5,0 mmol, solución 0,5 M en THF) durante 20 min. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar lentamente a TA durante 66 h y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (50 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (gradiente de 2 : 8 a 4 : 6, EtOAc: Petróleo) proporciona el compuesto del título **6 (X = prop-1-en-2-ilo)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (173 mg, 73%).

20

Ejemplo 3.2: (±)-trans-3-Hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (11, X = prop-1-en-2-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Una solución de amina Cbz-prottegida **6 (X = prop-1-en-2-ilo)** (170 mg, 0,65 mmol) en KOH (4 ml, 8 mmol, solución 2 M en isopropanol) se calienta a reflujo durante 1,5 h. Se añade más cantidad de KOH (4 ml, 8 mmol, solución 2 M en isopropanol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 h más. Después, el RM se deja enfriar y se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna ultrarrápida (5 : 4,5 : 0,5, DCM : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **11 (X = prop-1-en-2-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (73 mg, 88%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 143,4, 113,0, 74,2, 54,0, 52,6, 48,5 y 21,7 ppm; MS (ESI): 128 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 128,1070, C₇H₁₄NO ([MH]⁺) requiere: 128,1075

30

Ejemplo 3.3: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (1, X = prop-1-en-2-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (70 µl, 0,9 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (74 mg, 0,55 mmol) a una solución de amina **11 (X = prop-1-en-2-ilo)** (65 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml) y agua (2,6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se absorbe sobre sílice y se eluye una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 10% al 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH). Se consigue una purificación adicional por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título **1 (X = prop-1-en-2-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color amarillo pálido (24 mg, 17%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 145,8, 130,1, 115,2, 112,6, 111,3, 75,6, 62,6, 57,9, 55,8, 49,9 y 21,2 ppm.

40

Ejemplo 4: (±)-trans-4-Ciclopropil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (1, X = ciclopropilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

45

Ejemplo 4.1: (±)-trans-4-Ciclopropil-3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6, X = ciclopropilo)

Una solución de epóxido **5** (283 mg, 1,3 mmol) y CuBr.SMe₂ (43 mg, 0,21 mmol) en THF (10 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (10 ml, 5,0 mmol, solución 0,5 M en THF) durante 25 min. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar lentamente a -15 °C durante 45 min y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 min y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (3 : 7 después 4 : 6, EtOAc: Petróleo) proporciona el compuesto del título **6 (X = ciclopropilo)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (311 mg, 92%).

55

Ejemplo 4.2: (±)-trans-4-Ciclopropil-3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (11, X = ciclopropilo)

Se añade paladio (25 mg, 0,02 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de amina Cbz-prottegida **6** (**X = ciclopropilo**) (310 mg, 1,2 mmol) en MeOH (20 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 1 h, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,6 : 0,4, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título **11** (**X = ciclopropilo**) en forma de un sólido de color blanco (126 mg, 84%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 76,4, 52,9, 52,6, 50,0, 13,2, 4,2 y 3,6 ppm; MS (ESI): 127 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 128,1082, C₇H₁₄NO ([MH]⁺) requiere: 128,1075.

Ejemplo 4.3: (±)-trans-4-Ciclopropil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = ciclopropilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (50 µl, 0,6 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (60 mg, 0,45 mmol) a una solución de amina **11** (**X = ciclopropilo**) (51 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 41 h, se absorbe sobre sílice y se eluye una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,5 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1** (**X = ciclopropilo, A = CH, B = NH₂, D = H**) en forma de un sólido de color blanco (59 mg, 54%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,2, 112,5, 77,4, 62,6, 59,1, 53,6, 49,1, 14,5, 3,8 y 3,5 ppm; MS (ESI): 274 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 274,1666, C₁₄H₂₀N₅O ([MH]⁺) requiere: 274,1668.

Ejemplo 5: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-vinilpirrolidina (1, X = vinilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

25 Ejemplo 5.1: Dialilcarbamato de *tert*-butilo (7)

Se añade en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (42,2 g, 193 mmol) a una solución de dialilamina (**2**) (20 ml, 162 mmol) en metanol (500 ml) a 0 °C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 1 h y después se concentra a presión reducida. La cromatografía al vacío seca del residuo (gradiente de EtOAc del 0 al 50% en Petróleo) proporciona el compuesto del título **7** en forma de un aceite incoloro (31,9 g, 99%). (Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 2418-2420).

Ejemplo 5.2: 3-pirrolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8)

35 Se añade catalizador de Grubb de 1^a generación (920 mg, 1,1 mmol) a una solución de dialilcarbamato de *tert*-butilo **7** (31,9 g, 162 mmol) en CH₂Cl₂ (370 ml). La mezcla de reacción se agita durante 17 h y se concentra a presión reducida. La cromatografía al vacío seca del residuo (gradiente de EtOAc del 0 al 70% en Petróleo) proporciona el compuesto del título **8** en forma de un aceite de color amarillo pálido (19,9 g, 73%). (Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 2418-2420).

40

Ejemplo 5.3: 3,4-Epoxi-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9)

Se añade m-CPBA (44,3 g, 180 mmol) a una solución de olefina **8** (13,7 g, 81 mmol) en CH₂Cl₂ (217 ml). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 4 h, se enfría, se filtra y después se diluye con CH₂Cl₂ (200 ml). La fase orgánica combinada se lava con una solución saturada de sulfito sódico (2 x 200 ml), NaHCO₃ ac. (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), después se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (2 : 8, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título **9** en forma de un aceite de color amarillo pálido (9,1 g, 61%). (Acta Chemica Scandinavica 1998, 52, 1214-1222).

50 **Ejemplo 5.4: (±)-trans-3-hidroxi-4-vinilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10, X = vinilo)**

Una solución de epóxido **9** (331 mg, 1,8 mmol) y CuBr·SMe₂ (73 mg, 0,35 mmol) en THF (15 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de vinilmagnesio (8 ml, 8,0 mmol, solución 1 M en THF) durante 15 min. Después de la adición completa, la reacción se deja calentar lentamente a -10 °C durante 1 h y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **10** (**X = vinilo**) (286 mg, 75%). No se intentó una purificación adicional. (Acta Chemica Scandinavica 1998, 52, 1214-1222).

55

Ejemplo 5.5: (\pm)-*trans*-3-Hidroxi-4-vinilpirrolidina (11, X = vinilo)

Se añade ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una solución de la amina Boc protegida **10** (X = vinilo) (286 mg, 1,34 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y después se destila azeotrópicamente con MeOH (20 ml) y después con tolueno (20 ml). El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,6 : 0,4, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título (**11**, X = vinilo) en forma de un aceite de color pardo (95 mg, 63%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 139,4, 116,1, 78,3, 54,6, 53,5 y 51,3 ppm; MS (ESI): 114 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 114,0911, C₆H₁₂NO ([MH]⁺) requiere: 144,0919. (Acta Chemica Scandinavica 1998, 52, 1214-1222).

10

Ejemplo 5.6: (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-vinilpirrolidina (1, X = vinilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (45 μ l, 0,56 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (61 mg, 0,46 mmol) a una solución de amina (**11**, X = vinilo) (42 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se absorbe sobre sílice y se eluye una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 20% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,5 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (**1**, X = vinilo, A = CH, B = NH₂, D = H) en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 57%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 139,7, 130,3, 116,0, 115,2, 112,1, 77,2, 61,9, 58,7, 52,9 y 49,1 ppm; MS (ESI): 260 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 260,1511, C₁₃H₁₈N₅O ([MH]⁺) requiere: 260,1511.

15

20

Ejemplo 6: (\pm)-*trans*-4-Alil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-vinilpirrolidina (1, X = alilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

25

Ejemplo 6.1: (\pm)-*trans*-4-alil-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10, X = alilo)

Una solución de epóxido 9 (227 mg, 1,2 mmol) en éter (2,6 ml) se añade gota a gota a una solución de cloruro de alilmagnesio (1,4 ml, 2,8 mmol, solución 2 M en THF) en éter (4,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 15 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrae en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (2 x 50 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (1 : 9, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título (**10**, X = alilo) en forma de un aceite de color amarillo pálido (138 mg, 50%). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,8, 135,8, 116,7, 79,5, 74,7, 74,0, 52,7, 52,4, 49,0, 48,7, 45,5, 45,0, 35,6 y 28,7 ppm; MS (ESI): 250 ([MNa]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 250,1416, C₁₂H₂₁NO₃Na ([MNa]⁺) requiere: 250,1419.

30

35

Ejemplo 6.2: (\pm)-*trans*-4-Alil-3-hidroxi-pirrolidina (11, X = alilo)

Se añade HCl concentrado (1 ml, 33 mmol) a una solución agitada de la amina Boc-protegida **10** (X = alilo) (59 mg, 0,26 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se destila azeotrópicamente posteriormente con metanol (10 ml) y después tolueno (10 ml). El residuo se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna ultrarrápida (5 : 4,5 : 0,5, DCM : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (**11**, X = alilo) en forma de un aceite de color amarillo (40 mg, 95%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 136,7, 116,7, 77,4, 54,3, 51,0, 48,3 y 37,3 ppm; MS (ESI): 128 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 128,1072, C₇H₁₄NO ([MH]⁺) requiere: 128,1075.

40

45

Ejemplo 6.3: (\pm)-*trans*-4-Alil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-vinilpirrolidina (1, X = alilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

50

Se añade formaldehído (44 μ l, 0,54 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (44 mg, 0,33 mmol) a una solución de amina **11** (X = alilo) (40 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se absorbe sobre sílice y se eluye una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 400% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1** (X = alilo, A = CH, B = NH₂, D = H) en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 24%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 138,0, 130,1, 116,3, 115,1, 112,5, 76,8, 62,2, 59,0, 49,1, 48,0 y 38,2 ppm; MS (ESI): 274 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 274,1661, C₁₄H₂₀N₅O ([MH]⁺) requiere: 274,1668.

55

Ejemplo 7: (\pm)-3,4-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etinil-3-hidroxipirrolidina (1, X = etinilo, A = CH, B = NH₂, D = H)**Ejemplo 7.1: (\pm)-*trans*-3-Hidroxi-4-((trimetilsilil)etinil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10, X = trimetilsililetinilo)**

Se añade *n*-butil litio (4,6 ml, 6,0 mmol, solución 1,3 M en hexanos), durante 5 min, a una solución de trimetilsililacetileno (1,1 ml, 7,8 mmol) en THF (8,5 ml) a -78 °C. Después de 30 min, se añade BF₃.OEt₂ (1,4 ml, 11,4 mmol) durante 5 min. Después de la agitación durante 30 min a -78 °C, se añade una solución de epóxido (10, X = trimetilsililetinilo) (550 mg, 3,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1,5 h y después se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 16 h, después se interrumpe por la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), y después se reparte entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (2 x 50 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (2 : 8, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (478 mg, 57%). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,7, 104,7, 87,8, 79,8, 75,5, 74,7, 52,4, 52,1, 39,2, 38,7, 28,5 y 0,0 ppm; MS (ESI): 306 ([MNa]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 306,1505, C₁₄H₂₅NO₃NaSi ([MNa]⁺) requiere: 306,1501.

20 Ejemplo 7.2: (\pm)-*trans*-3-hidroxi-4-((trimetilsilil)etinil)pirrolidina (11, X = trimetilsililetinilo)

Se añade HCl concentrado (1 ml, 33 mmol) a una solución de amina Boc-protégida (10, X = trimetilsililetinilo) (478 mg, 1,7 mmol) en metanol (20 ml) y después se concentra a presión reducida. El residuo se destila azeotrópicamente con metanol (20 ml) y tolueno (20 ml), después se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna ultrarrápida (5 : 4,8 : 0,2, DCM : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (11, X = trimetilsililetinilo) en forma de un sólido de color amarillo (276 mg, 89%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 107,6, 87,6, 79,0, 54,8, 52,8, 41,8 y 0,0 ppm; MS (ESI): 184 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 184,1161, C₉H₁₈NOSi ([MH]⁺) requiere: 184,1158.

30 Ejemplo 7.3: (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-((trimetilsilil)etinil)pirrolidina (1, X = trimetilsililetinilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (55 μ l, 0,69 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (73 mg, 0,54 mmol) a una solución de amina 11 (X = trimetilsililetinilo) (81 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 66 h, y después se concentra a presión reducida. El producto en bruto que contiene el compuesto del título 1 (X = trimetilsililetinilo, A = CH, B = NH₂, D = H) se usa directamente en la siguiente etapa.

40 Ejemplo 7.4: (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etinil-3-hidroxipirrolidina (1, X = etinilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade metóxido sódico (10 μ l, 0,05 mmol, 30 % en peso de solución en metanol) a una solución del producto en bruto anterior que contiene acetileno TMS-protégido 1 (X = trimetilsililetinilo, A = CH, B = NH₂, D = H) (145 mg, 0,44 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se añade más cantidad de metóxido sódico (10 μ l, 0,05 mmol, 30 % en peso de solución en metanol). Después se agitar durante 17 h más, la mezcla de reacción se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice (5 : 4,95 : 0,05, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional por HPLC prep. proporciona el compuesto del título 1 (X = etinilo, A = CH, B = NH₂, D = H) en forma de un sólido de color amarillo pálido, (29 mg, 26%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,2, 151,0, 146,3, 130,5, 115,2, 111,1, 84,5, 78,0, 72,1, 61,5, 59,2, 49,1 y 39,8 ppm.

Ejemplo 8: (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-butil-3-hidroxipirrolidina, (1, X = butilo, A = CH, B = NH₂, D = H)**55 Ejemplo 8.1: (\pm)-*trans*-4-butil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (6, X = butilo)**

Una solución de epóxido 5 (80 mg, 0,4 mmol) y CuBr.SMe₂ (7 mg, 0,03 mmol) in THF (3 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota cloruro de *n*-butilmagnesio (1 ml, 2 mmol, solución 2 M en THF) durante 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de -25 °C. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar a -15 °C durante 45

min y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (10 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h 15 min y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (4 : 6 después 1 : 1, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título **6 (X = butilo)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (72 mg, 71%).

Ejemplo 8.2: (±)-trans-4-Butil-3-hidroxi-pirrolidina (11, X = butilo)

Se añade paladio (10 mg, 0,01 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de amina Cbz-prottegida **6 (X = butilo)** (70 mg, 0,3 mmol) en MeOH (4 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 1,5 h, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,8 : 0,2 después 5 : 4,5 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título **11 (X = butilo)** en forma de un aceite de color amarillo (20 mg, 54%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 75,3, 52,4, 50,0, 47,3, 31,9, 31,0, 23,6 y 14,3 ppm; MS (ESI): 144 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 144,1390, C₈H₁₈NO ([MH]⁺) requiere: 144,1388.

Ejemplo 8.3: (±)-trans-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = butilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (95 µl, 1,2 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (100 mg, 0,7 mmol) a una solución de amina **11 (X = butilo)** (88 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 66 h, se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice usando un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) al 10 - 20% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1 (X = butilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color amarillo pálido (89 mg, 47%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,2, 112,4, 77,7, 62,3, 59,69, 49,0, 48,5, 34,0, 31,5, 23,8 y 14,3 ppm; MS (ESI): 290 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 290,1989, C₁₅H₂₄N₅O ([MH]⁺) requiere: 290,1981.

Ejemplo 9: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-isobutilpirrolidina (1, X = isobutilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Ejemplo 9.1: (±)-trans-3-hidroxi-4-isobutilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución de epóxido **5** (203 mg, 0,93 mmol) y CuBr·SMe₂ (30 mg, 0,15 mmol) en THF (8 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de *iso*-butilmagnesio (2,3 ml, 4,6 mmol, solución 2 M en THF) durante 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de -27 °C. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar a -15 °C durante 1 h 20 min y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (193 mg, 75%) que contiene el compuesto del título **6 (X = isobutilo)**. Este material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 9.2: (±)-trans-3-Hidroxi-4-isobutilpirrolidina

Se añade paladio (20 mg, 0,02 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución del producto en bruto anterior que contiene amina Cbz-prottegida **6 (X = isobutilo)** (190 mg, 0,7 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 2 h, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (gradiente de 5 : 4,8 : 0,2 a 5 : 4 : 1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (50 mg, 49%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 75,6, 52,5, 50,2, 45,3, 41,4, 27,4, 23,2 y 22,6 ppm; MS (ESI): 144 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 144,1382, C₈H₁₈NO ([MH]⁺) requiere: 144,1388.

Ejemplo 9.3: (±)-3,4-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-isobutilpirrolidina (1, X = isobutilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (75 µl, 0,9 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (52 mg, 0,4 mmol) a una solución de amina **11 (X = isobutilo)** (49 mg, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se absorbe sobre sílice y se eluye en una

columna de sílice con (NH₃ 7 N en MeOH) al 10% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1 (X = isobutilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 42%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 150,1, 147,0, 130,1, 115,1, 112,6, 78,1, 62,3, 59,8, 49,1, 46,2, 43,9, 27,7, 23,6 y 22,7 ppm; MS (ESI): 312 ([MNa]⁺, 35%), 290 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 290,1979, C₁₅H₂₄N₅O ([MH]⁺) requiere: 290,1981.

Ejemplo 10: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(pent-3-il)pirrolidina (1, X = pent-3-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

10

Ejemplo 10.1: (±)-trans-3-hidroxi-4-(pent-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6, X = pent-3-il)

Una solución de epóxido **5** (230 mg, 1,05 mmol) y CuBr.DMS (28 mg, 0,22 mmol) en THF (10 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de 3-pentilmagnesio (2,3 ml, 4,6 mmol, solución 2 M en éter) durante 10 min. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar a -20 °C durante 30 min y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (40 ml) y EtOAc (40 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (2 : 8, EtOAc: Petróleo) proporciona el compuesto del título **6 (X = pent-3-ilo)** y una impureza de realización conjunta desconocida en forma de un aceite de color amarillo pálido (195 mg).

Ejemplo 10.2: (±)-trans-3-Hidroxi-4-(pent-3-il)pirrolidina (11, X = pent-3-ilo)

Se añade paladio (35 mg, 0,03 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de amina Cbz-prottegida **6 (X = pent-3-ilo)** (195 mg, 0,9 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 1 h, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,9 : 0,1 después 5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título **11 (X = pent-3-ilo)** en forma de una goma de color amarillo pálido (27 mg, 16% en 2 etapas). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 76,7, 56,0, 52,1, 50,5, 43,4, 24,4, 23,6, 11,4 y 11,0 ppm; MS (ESI): 158 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 158,1540, C₉H₂₀NO ([MH]⁺) requiere: 158,1545.

Ejemplo 10.3: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(pent-3-il)pirrolidina (1, X = pent-3-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (25 µl, 0,3 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (30 mg, 0,22 mmol) a una solución de amina **11 (X = pent-3-ilo)** (27 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se absorbe sobre sílice y se eluye una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 20% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1 (X = pent-3-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color amarillo pálido (24 mg, 33%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,2, 112,5, 75,8, 63,3, 58,2, 51,3, 49,1, 44,3, 24,0, 23,6, 11,3 y 10,7 ppm; MS (ESI): 304 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 304,2137, C₁₆H₂₆N₅O ([MH]⁺) requiere: 304,2137

Ejemplo 11: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina (1, X = etilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Ejemplo 11.1: (±)-trans-4-etil-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución de epóxido **5** (467 mg, 2,13 mmol) y CuBr.DMS (53 mg, 0,26 mmol) en THF (20 ml) se enfría a -30 °C. Se añade gota a gota bromuro de etilmagnesio (10 ml, 10 mmol, solución 1 M en THF) durante 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de -30 °C. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar a -15 °C durante 50 min y después se interrumpe con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (40 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min y después las capas se separan. La fase acuosa se extrae en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (3 : 7 después 4 : 6, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título **6 (X = etilo)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (370 mg, 70%).

Ejemplo 11.2: (±)-trans-4-Etil-3-hidroxipirrolidina (11, X = etilo)

Se añade paladio (20 mg, 0,02 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de amina Cbz-prottegida **6** (**X = etilo**) (270 mg, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se agita durante 1 h, después se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida.

5 El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4 : 1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) proporciona el compuesto del título **11** (**X = etilo**) en forma de un aceite de color amarillo (70 mg, 56%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 78,1, 54,7, 51,6, 51,0, 26,3 y 12,9 ppm; MS (ESI): 116 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 116,1070, C₆H₁₄NO ([MH]⁺) requiere: 116,1075

10 **Ejemplo 11.3: (±)-trans-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = etilo, A = CH, B = NH₂, D = H)**

Se añade formaldehído (120 µl, 1,5 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (102 mg, 0,9 mmol) a una solución de amina **11** (**X = etilo**) (116 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (3,2 ml). La

15 mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice usando un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) al 5 - 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1 después 5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **1** (**X = etilo, A = CH, B = NH₂, D = H**) en forma de un sólido de color amarillo pálido (175 mg, 77%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,1, 112,5, 77,4, 62,4, 59,4, 50,4, 49,1, 27,1 y 12,9 ppm; MS (ESI): 262 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 262,1664, C₁₃H₂₀N₅O ([MH]⁺) requiere: 262,1668.

Ejemplo 12: (3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxi-pirrolidina (20, R = H)

25 **Ejemplo 12.1: 4-(benzoiloximetil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo (13)**

Una solución de alcohol **12** (4,10 g, 19 mmol) y óxido de dibutilestaño (5,17 g, 21 mmol) en tolueno (60 ml) se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 1 h. La solución se enfría a 5 °C y se añade gota a gota cloruro de benzoílo (2,2 ml, 19 mmol) mientras la temperatura se mantiene por debajo de 10 °C. La mezcla se agita a

30 temperatura ambiente durante 17 h y después se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (EtOAc al 40% en Petróleo) proporciona el compuesto del título **13** en forma de un aceite de color amarillo (2,48 g, 41%). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 171,3, 166,6, 154,6, 133,2, 129,6, 128,5, 79,7, 72,1, 71,4, 64,1, 60,4, 52,7, 52,5, 46,9, 46,4, 45,7, 45,2 y 28,5 ppm.

35 **Ejemplo 12.2: 4-(benzoiloximetil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo (14)**

Se añade cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,33 g, 15 mmol) a una solución agitada de alcohol **13** (2,48 g, 7,7 mmol), imidazol (2,1 g, 31 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h y se diluye con tolueno (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae en tolueno (2 x 50 ml). La

40 fase orgánica combinada se lava con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **14** en forma de un aceite de color amarillo (3,31 g, 98%). No se requiere purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,02 - 7,99 (2H, m a), 7,58 - 7,54 (1H, m a), 7,46 - 7,41 (2H, m a), 4,36 - 4,32 (1H, m a), 4,27 - 4,18 (2H, m a), 3,72 - 3,55 (2H, m a), 3,32 - 3,15 (2H, m a), 2,54 - 2,47 (1H, m a), 1,45 (9H, d, J = 4,6Hz), 0,85 (9H, s) y 0,05 ppm (6H, s a).

45 **Ejemplo 12.3: 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo (15)**

Se añade metóxido sódico (1,8 ml, 7,9 mmol, 25 % en peso en metanol) a una solución de benzoil éster **14** (3,31 g, 7,6 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de 3 h se diluye con cloroformo (40 ml). La mezcla se lava con agua (2 x 20 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión

50 reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (EtOAc al 60% en Petróleo) proporciona el compuesto del título **15** en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 47%). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,6, 79,4, 72,8, 72,1, 62,5, 62,4, 53,2, 52,5, 48,9, 48,3, 46,4, 45,9, 28,5, 25,8, 17,9 y -0,04 ppm.

55 **Ejemplo 12.4: 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-formilpirrolidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo (16)**

Se añade alcohol **15** (1,1 g, 3,3 mmol) a una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (1,54 g, 3,6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se diluye con éter (150 ml). La mezcla de reacción se lava con una solución 1 : 1 de hidrogenocarbonato sódico saturado : solución

acuosa al 10% de tiosulfato (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (1 : 9 después 2 : 8, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título **16** en forma de un aceite de color amarillo pálido (980 mg, 90%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,67 (s, 1H), 4,54 - 4,52 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 3H), 3,19 (s a, 1H), 2,96 (s a, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,86 (s, 9H) y 0,06 ppm (s, 6H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 199,7, 154,2, 79,8, 71,5, 70,9 (rotámeros), 59,1, 58,4 (rotámeros), 53,6, 53,0 (rotámeros), 43,5, 28,4, 25,6, 17,9, -4,8 y -4,9 ppm.

Ejemplo 12.5: 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-vinilpirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo (17)

10 Se añade gota a gota *n*-butil litio (4,3 ml, 6,8 mmol, solución 1,6 M en hexanos) a una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,44 g, 6,8 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Después de 30 min, la suspensión se añade a una solución de aldehído **16** (977 mg, 3,0 mmol) en THF (10 ml) enfrida a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 2,5 h, después se inactiva con agua (30 ml) y se extrae en CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica combinada se lava con hidrogenocarbonato
15 sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), después se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (1 : 9, EtOAc : Petróleo) proporciona el compuesto del título **17** en forma de un aceite incoloro (867 mg, 89%). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,5, 136,6, 116,8, 79,3, 75,8, 74,8, 52,8, 52,3, 50,8, 50,0, 48,5, 48,0, 28,5, 25,7, 18,0 y -4,8 ppm; MS (ESI): 350 ([MNa]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 350,2128, C₁₇H₃₃NO₃SiNa ([MNa]⁺) requiere: 350,2127.

20

Ejemplo 12.6: 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-etilpirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo (18)

Se añade paladio (100 mg, 0,9 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de olefina **17** (870 mg, 2,7 mmol) en etanol (25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno, se
25 agita durante 15 h, se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto en bruto **18** (770 mg, 88%). No es necesaria una purificación adicional. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,7, 79,1, 75,5, 74,8, 53,4, 52,6, 49,0, 48,5, 48,3, 47,6, 29,3, 25,7, 24,3, 18,0, 14,0 y -0,04 ppm.

Ejemplo 12.7: (3*R*,4*S*)-4-Etil-3-hidroxipirrolidina (19)

30

Una solución de amina Boc-prottegida **18** (772 mg, 2,3 mmol) en TFA (20 ml, 260 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 17 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (50 ml) y se lava con cloroformo (2 x 50 ml). La fase acuosa se absorbe sobre sílice y se eluye en columna de sílice (5 : 4,5 : 0,5, DCM : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **19** en forma de un aceite de color amarillo (205
35 mg, 76%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 78,1, 54,8, 51,6, 51,0, 26,3 y 13,0 ppm; MS (ESI): 116 ([MH]⁺, 100%); [α]_D²¹ + 5,04 (c = 1,15, MeOH).

Ejemplo 12.8: (3*R*,4*S*)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina (20, R = H)

40 Se añade formaldehído (53 μl, 0,7 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (54 mg, 0,4 mmol) a una solución de (3*R*,4*S*)-4-etil-3-hidroxipirrolidina (**19**) (44 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml) y agua (1,4 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 66 h, se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice usando un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) al 5 - 30% en CH₂Cl₂. El producto en
45 bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1 después 5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título **20 (R = H)** en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 67%). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,1, 112,6, 77,4, 62,4, 59,4, 50,4, 49,15, 27,1 y 12,9 ppm; MS (ESI): 262 ([MH]⁺, 100%); HRMS (ESI): observado: 262,1665, C₁₃H₂₀N₅O ([MH]⁺) requiere: 262,1668; [α]_D²¹ = + 3,48 (c = 1,03, MeOH).

50 **Ejemplo 13: (±)-*trans*-4-Ciclopentil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina (1, X = ciclopentilo, A = CH, B = NH₂, D = H)**

Ejemplo 13.1: (±)-*trans*-4-ciclopentil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (6, X = ciclopentilo)

55 Se añade gota a gota bromuro de ciclopentilo (0,5 ml, 4,7 mmol) a una suspensión de magnesio (221 mg, 9 mmol) en THF (10 ml), activado con 1,2-dibromoetano. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se añade gota a gota, durante 10 min, a una solución de epóxido **8** (230 mg, 1 mmol) y CuBr·DMS (55 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml) a -30 °C (temperatura interna). La mezcla de reacción se agita durante 75 min y después se inactiva con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc

(20 ml). La mezcla bifásica se agita durante 1 h y después las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar **6 en bruto (X = ciclopentilo)** en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usa inmediatamente en la siguiente etapa sin caracterización.

5

Ejemplo 13.2: (±)-trans-4-ciclopentil-3-hidroxi-pirrolidina (11, X = ciclopentilo)

Se añade paladio (50 mg, 0,05 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de **6 en bruto, X = ciclopentilo** en MeOH (20 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno y se agita durante 1 h y después se añade más cantidad de catalizador (50 mg). La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h más y después se filtra a través de Celite® y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,6 : 0,4, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28%) proporciona **11 en bruto (X = ciclopentilo)** (43 mg) que se usa sin purificación y caracterización adicionales en la siguiente etapa.

15 Ejemplo 13.3: (±)-trans-4-Ciclopentil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = ciclopentilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (35 µl, 0,4 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (42 mg, 0,3 mmol) a una solución de **11 en bruto (X= ciclopentilo)** (43 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 94 h, se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,95 : 0,05, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28%) para proporcionar el compuesto del título **1 (X= ciclopentilo, A= CH, B = NH₂, D = H)** en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 10%, en 3 etapas). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,16 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 1H), 3,85 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 9,6, 8,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,39 (dd, J = 9,7, 8,1 Hz, 1H), 1,89 - 1,50 (m, 8H), 1,34 - 1,30 (m, 1H) y 1,21 - 1,08 ppm (m, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,2, 115,2, 112,4, 76,7, 63,0, 59,1, 54,2, 49,1, 44,7, 32,2, 31,8 y 26,1 (2C) ppm. ESI-HRMS para C₁₆H₂₃N₅ONa [MNa]⁺ calc., 324,1800; observado, 324,1802.

30 Ejemplo 14: (±)-trans-4-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = 1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Ejemplo 14.1: (±)-trans-4-etinilo-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (22)

Se añade gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (3 ml, 3 mmol, solución 1,0 M en THF) a una solución agitada de **21** (para la preparación, véase el Ejemplo 7.1, compuesto **10**, X = trimetilsililetinilo) (569 mg, 2 mmol) en THF (15 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se interrumpe por la adición de agua (100 ml) y después se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (80 ml), después se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar **22 en bruto** en forma de un aceite de color amarillo (420 mg, 99%). No es necesaria una purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 4,26 (dd, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,22 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,83 (s a, 1H), 2,11 (s a, 1H) y 1,37 ppm (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,7, 82,7, 79,9, 75,0, 74,2 (rotámeros), 71,3, 52,3, 52,1 (rotámeros), 49,7, 49,2 (rotámeros), 37,8, 37,2 (rotámeros) y 28,4 ppm. ESI-HRMS para C₁₁H₁₇NO₃²³Na [MNa]⁺ calc., 234,1106; observado, 234,1108.

45

Ejemplo 14.2: (±)-trans-4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (23)

Se añaden ascorbato sódico (14 mg, 0,07 mmol) y después sulfato de cobre (II) (20 µl, 0,02 mmol, solución acuosa 1,0 M) a una solución de **22** (122 mg, 0,6 mmol) y bencil azida (111 mg, 0,8 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) y agua (1 ml). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 18,5 h, la mixture se reparte entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa al 5% de NH₄OH (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (gradiente de EtOAc al 50 - 100% en Petróleo) proporciona **23** en forma de un aceite de color amarillo (114 mg, 57%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,34 - 7,30 (m, 4H), 7,22 - 7,21 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,43 (d a, J = 38 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H) y 1,40 ppm (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,6, 154,5 (rotámeros), 147,2, 147,0 (rotámeros), 134,5, 129,1, 128,8, 128,1, 120,9, 79,6, 74,9, 74,1 (rotámeros), 54,2, 52,2, 51,9 (rotámeros), 49,1, 48,6 (rotámeros), 43,5, 43,0 (rotámeros) y 28,5 ppm. ESI-HRMS para C₁₈H₂₄N₄O₃Na [MNa]⁺ calc., 367,1746; observado, 367,1747.

Ejemplo 14.3: (\pm)-*trans*-4-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-pirrolidina (24)

Se añade HCl ac. al 36% (500 μ l, 16 mmol) a una solución de **23** (114 mg, 0,3 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y después se destila azeotrópicamente con metanol (2 x 20 ml) seguido de tolueno (10 ml). El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo ((NH₃ 7 N en MeOH) al 20% en CH₂Cl₂) proporciona **24** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 74%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,81 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 5H), 5,55 (s, 2H), 4,36 (dt, *J* = 5,7, 3,9 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 11,4, 7,8, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,14 (dd, *J* = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 11,4, 6,5 Hz, 1H) y 2,85 ppm (dd, *J* = 12,0, 3,7 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 149,8, 136,8, 130,0, 129,6, 126,2, 123,1, 78,9, 55,1, 54,9, 52,4 y 46,8 ppm. ESI-HRMS para C₁₃H₁₇N₄O [MH]⁺ calc., 245,1402; observado, 245,1401.

Ejemplo 14.4: (\pm)-*trans*-4-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (1, X = 1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (35 μ l, 0,44 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (40 mg, 0,30 mmol) a una solución de **24** (60 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h y después se añade más cantidad de formaldehído (20 μ l, 0,25 mmol, 37 % en peso de solución en agua). Después de agitar durante 60 h, la mezcla de reacción se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 10% al 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28%) para proporcionar **1** (X = 1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H) en forma de un sólido de color blanco (49 mg, 51%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 5H), 5,53 (s, 2H), 4,33 - 4,30 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H) y 2,68 - 2,65 ppm (m, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 150,3, 147,0, 136,8, 130,0 (2 C), 129,6, 129,1, 123,1, 115,2, 112,7, 77,8, 62,2, 59,4, 54,9, 48,9 y 46,2 ppm. ESI-HRMS para C₂₀H₂₃N₈O [MH]⁺ calc., 391,1995; observado, 391,1994.

Ejemplo 15: (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidina (1, X = 1-*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)**Ejemplo 15.1: (\pm)-*trans*-4-azido-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (25) (Tsuzuki, Y.; Chiba, K.; Mizuno, K.; Tomita, K.; Suzuki, K. Practical Synthesis of (3*S*, 4*S*)-3-methoxy-4-metilpyrrolidine. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 12, 2989-2997)**

Se añade azida sódica (1,02 g, 15,7 mmol) a una solución de epóxido **5** (Prot = CO₂Bu^t) (1,0 g, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (1,8 ml). La suspensión resultante se calienta a 100 °C durante 65 h y después se enfría a 0 °C y se añade agua (20 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (3 : 7, después 4 : 6, EtOAc : Petróleo) proporciona **25** en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,21 g, 98%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 4,23 (s a, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,46 - 3,16 (m, 3H) y 1,46 ppm (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,6, 80,3, 74,1, 73,3 (rotámeros), 65,4, 64,9 (rotámeros), 51,9, 51,6 (rotámeros), 48,7, 48,2 (rotámeros) y 28,4 ppm. ESI-HRMS para C₉H₁₆N₄O₃Na [MNa]⁺ calc., 251,1120; observado, 251,1121.

Ejemplo 15.2: (\pm)-*trans*-3-hidroxi-4-(5-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo (26)

Se añade trimetilsililacetileno (2,2 ml, 15,6 mmol) a una solución de **25** (730 mg, 3,2 mmol) en tolueno (35 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 88 h y después se deja enfriar y se concentra a presión reducida para proporcionar una mezcla de **26** y **27**. Esta mezcla se usa directamente en la siguiente etapa sin caracterización.

Ejemplo 15.3: (\pm)-*trans*-3-hidroxi-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27)

La mezcla de **26** y **27** se recoge en THF (20 ml) y se añade TBAF (4,8 ml, 4,8 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agita durante 4 h y después se añade más cantidad de TBAF (1,6 ml, 1,6 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agita durante 16 h más y después se reparte entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 50 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El análisis por

cromatografía ultrarrápida del residuo (EtOAc al 100%) proporciona **27** en forma de una goma de color amarillo pálido (510 mg, 63%, en 2 etapas) y se obtiene **26** en forma de un aceite de color amarillo pálido (140 mg, 14%). **27**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 9,5, 7,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,36 (dd, *J* = 11,8, 4,6 Hz, 1H) y 1,38 ppm (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,4, 154,2 (rotámeros), 133,6, 123,1, 80,4, 74,2, 73,4 (rotámeros), 65,4, 64,9 (rotámeros), 51,7, 51,1 (rotámeros), 48,8, 48,4 (rotámeros) y 28,4 ppm. ESI-HRMS para C₁₁H₁₈N₄O₃Na [MNa]⁺ calc., 277,1277; observado, 277,1275. **26**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,51 (s, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 2H), 4,49 (s a, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,44 (s a, 1H), 1,47 (s, 9H) y 0,29 ppm (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 155,6, 155,4 (rotámeros), 147,7, 129,5, 81,5, 75,5, 74,6 (rotámeros), 66,5, 66,0 (rotámeros), 52,6, 52,1 (rotámeros), 50,2, 49,7 (rotámeros), 29,6 y 0,0 ppm. ESI-HRMS para C₁₄H₂₆N₄O₃NaSi [MNa]⁺ calc., 349,1672; observado, 349,1669.

Ejemplo 15.4: (±)-*trans*-3-Hidroxi-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina **28**

15 Se añade HCl ac. al 36% (1 ml, 33 mmol) a una solución de **27** (500 mg, 2,0 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y posteriormente se destila azeotrópicamente con metanol (2 x 20 ml) seguido de tolueno (10 ml). El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,6 : 0,4, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28%) proporciona **28** en forma de una espuma de color blanquecino (185 mg, 61%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,06 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,94 - 4,91 (m, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 12,5, 7,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* = 12,6, 4,7 Hz, 1H) y 2,92 ppm (dd, *J* = 12,2, 3,9 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 134,5, 125,4, 78,7, 69,8, 54,7 y 52,3 ppm. ESI-HRMS para C₆H₁₁N₄O [MH]⁺ calc., 155,0933; observado, 155,0931.

Ejemplo 15.5: (±)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidina (**1**, X = 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H)

Se añade formaldehído (75 µl, 0,9 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (100 mg, 0,75 mmol) a una solución de **28** (96 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Después de agitar durante 66 h, la mezcla de reacción se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 10% al 20% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,98 : 0,02, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28%) para proporcionar (**1**, X = 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, A = CH, B = NH₂, D = H) (58 mg, 31%). Se purifica una muestra por HPLC prep. hasta pureza analítica en forma de una sal TFA. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,45 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,33 (dt, *J* = 7,3, 2,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (p, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 13,2, 7,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 12,4, 4,5 Hz, 1H) y 3,66 ppm (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,0, 145,1, 139,9, 136,1, 135,1, 126,6, 114,1, 104,6, 75,8, 66,6, 60,3, 57,2 y 49,9 ppm (no se han citado señales de resonancia debido a CF₃COOH). ESI-HRMS para C₁₃H₁₇N₈O [MH]⁺ calc., 301,1525; observado, 301,1530.

40 Ejemplo 16: (±)-*trans*-4-[3-(Benciltio)propil]-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina [1, X = 3-(benciltio)propilo, A = CH, B = NH₂, D = H]

Ejemplo 16.1: *trans*-4-[3-(benciltio)propil]-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (**29**)

45 Se añade 1,1'-azobis(cianociclohexano) (20 mg, 0,08 mmol) a una solución de **10** (X = alilo) (245 mg, 1,1 mmol) y bencil mercaptano (1,9 ml, 16 mmol) en 1,4-dioxano (1,9 ml). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 22 h, añadiéndose más cantidad de 1,1'-azobis(cianociclohexano) (32 mg, 0,1 mmol) a intervalos de 3, 5 y 6 h. La reacción se deja enfriar y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (1 : 9 después 1 : 1, EtOAc : petrol.) proporciona una mezcla 5 : 1 de **29** : **10** (X = alilo) en forma de un aceite incoloro (272 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,31 - 7,22 (m, 5H), 3,96 (s a, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,62 - 6,52 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,43 - 2,41 (m, 2H), 2,21 - 1,95 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) y 1,30 - 1,24 ppm (m, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,6, 138,5, 128,8, 128,5, 127,0, 79,4, 75,5, 74,7 (rotámeros), 52,8, 52,5 (rotámeros), 49,4, 48,9 (rotámeros), 45,9, 45,4 (rotámeros), 36,4, 35,7 (rotámeros), 31,3, 30,6, 28,5 y 27,3 ppm. ESI-HRMS para C₁₉H₂₉NO₃NaS [MNa]⁺ calc., 374,1766; observado, 374,1761.

55 Ejemplo 16.2: (±)-*trans*-4-[3-(Benciltio)propil]-3-hidroxipirrolidina (**30**)

Se añade HCl ac. al 36% (500 µl, 16 mmol) a una solución de **29** : **10** (X = alilo) (272 mg, 5 : 1) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y después se destila azeotrópicamente con metanol (2 x 20

ml) seguido de tolueno (10 ml). El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (5 : 4,6 : 0,4, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28%) proporciona **30** en forma de un aceite de color amarillo (115 mg, 60% en 2 etapas). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 3H) y 1,39 - 1,32 ppm (m, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 140,3, 130,0, 129,5, 128,0, 75,1, 52,5, 49,9, 47,0, 37,1, 32,1, 31,2 y 28,5 ppm. ESI-HRMS para C₁₄H₂₂NOS [MH]⁺ calc., 252,1422; observado, 252,1417.

Ejemplo 16.3: (±)-*trans*-4-[3-(Benciltio)propil]-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina [1, X = 3-(benciltio)propilo, A = CH, B = NH₂, D = H]

10

Se añade formaldehído (40 µl, 0,5 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (46 mg, 0,3 mmol) a una solución de **30** (75 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) y agua (0,8 ml). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice con un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 5% al 50% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,95 : 0,05 después 5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28 %) para proporcionar **1** (X = 3-(benciltio)propilo, A = CH, B = NH₂, D = H) en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 20%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 4H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 3,83 - 3,79 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 9,6, 8,0 Hz, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,97 - 1,48 (m, 3H) y 1,37 - 1,30 ppm (m, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 140,3, 130,1, 130,0, 129,4, 127,8, 115,2, 112,6, 77,6, 62,4, 59,5, 49,1, 48,2, 36,9, 33,4, 32,2 y 28,9 ppm. ESI-HRMS para C₂₁H₂₈N₅OS [MH]⁺ calc., 398,2015; observado, 398,2013.

Ejemplo 17: (3*R*,4*S*)-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (20, R = Et)

Ejemplo 17.1: (3*R*,4*S*)-4-(but-1-enil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (17, R = Et)

Se añade gota a gota *n*-butil litio (2,7 ml, 3,8 mmol, solución 1,4 M en hexanos) a una suspensión agitada de bromuro de *n*-propiltrifenilfosfonio (1,743 g, 4,52 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Después de 20 minutos, la suspensión se enfría a -40 °C y se añade una solución de **6** (para su preparación, véase el Ejemplo 12.4) (497 mg, 1,5 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se deja calentar a -10 °C y se mantiene a esa temperatura durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se inactiva con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separa y se lava con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y después se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo resultante (1 : 19, EtOAc : Petróleo) proporciona **17** (R = Et) en forma de un aceite (300 mg, 56 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 5,51 (dt, *J* = 10,8, 7,3 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,17 - 2,89 (m, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H) y 0,04 ppm (s, 6H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 154,6, 135,0, 127,6, 79,3, 76,3, 75,6 (rotámeros), 53,0, 52,5 (rotámeros), 49,6, 49,2 (rotámeros), 45,2, 44,5 (rotámeros), 28,6, 25,8, 21,0, 18,1, 14,4 y -4,8 ppm. ESI-HRMS para C₁₉H₃₇NNaO₃Si [MNa]⁺ calc., 378,2440; observado, 378,2438.

Ejemplo 17.3: (3*R*,4*S*)-4-Butil-3-hidroxi-pirrolidina (19, R = Et)

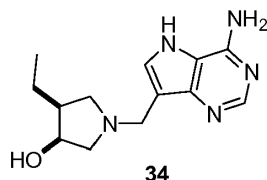
Una suspensión de **17** (R = Et) (260 mg, 0,73 mmol) y catalizador de Perlman (50 mg, cat., 20% b/p) en etanol (5 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite® y se concentra a presión reducida para proporcionar, presumiblemente, 4-(butil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (**18**, R = Et) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN confirma la ausencia de cualquier protón olefínico y el compuesto **18** (R = Et) está comprometido con la siguiente etapa sin caracterización o purificación adicionales. Se añade HCl ac. al 36% (1 ml, 12 mmol) a una solución de **18** (R = Et) (270 mg, 0,76 mmol) en metanol (2 ml) y la solución resultante se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en HCl conc. (1 ml, 12 mmol) y se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se reparte entre agua (10 ml) y CHCl₃ (5 ml). La capa de agua se lava de nuevo con CHCl₃ (5 ml) y se concentra a presión reducida para proporcionar la sal clorhidrato de **19** (R = Et) en forma de una espuma de color blanco (136 mg, 100%). ¹H RMN (500 MHz, D₂O): δ = 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 11,9, 7,4 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 1H), 1,25 - 1,14 (m, 5H) y 0,75 ppm (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, D₂O): δ = 73,9, 51,1, 48,9, 45,3, 30,1, 29,1, 21,9 y 13,3 ppm. ESI-HRMS para C₈H₁₈NO [MH]⁺ calc., 144,1388; observado, 144,1383.

Ejemplo 17.4: (3*R*,4*S*)-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-pirrolidina (20, R = Et)

Se añade formaldehído (86 μ l, 1,1 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (112 mg, 0,84 mmol) a una solución de **19** (**R = Et**) (100 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se calienta a 85 °C y después de 1 h, la mezcla de reacción en bruto se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice usando un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) al 5 - 30% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,5 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28 %) para proporcionar **20** (**R = Et**) en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 56%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,17 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,86 - 3,83 (m, 1H), 3,81 (c, J = 13,2 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 9,7, 8,0 Hz, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 5H) y 0,89 ppm (t, J = 6,9 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,1, 112,6, 77,8, 62,4, 59,7, 49,1, 48,6, 34,0, 31,5, 23,8 y 14,4 ppm. ESI-HRMS para C₁₅H₂₄N₅O [MH]⁺ calc., 290,1981; observado, 290,1988

Ejemplo 18: (\pm)-*cis*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxi-pirrolidina (34**)**

15



34

Ejemplo 18.1: (\pm)-*cis*-3-(benzoiloxi)-4-etilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (31**)**

Se añaden ácido benzoico (430 mg, 3,5 mmol) y trifetilfosfina (909 mg, 3,5 mmol) a una solución agitada de **6** (**X = etilo**) (719 mg, 2,8 mmol) en THF (24 ml). La mezcla de reacción se enfría a -10 °C y se añade gota a gota DIAD (680 μ l, 3,5 mmol) durante 10 min. Después de agitar a -10 °C durante 45 min, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 22 h y después se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (1 : 9 después 2 : 8, EtOAc : Petróleo) proporciona **31** en forma de un aceite incoloro pálido (995 mg, 98%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,12 - 8,00 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,28 (m, 7H), 5,57 - 5,53 (m, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 2H), 3,89 - 3,67 (m, 3H), 3,29 (dt, J = 19,1, 10,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,68 - 1,46 (m, 2H) y 0,98 - 0,94 ppm (m, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 166,0, 165,9, 154,8, 136,9, 136,7, 133,5, 133,3, 133,2, 130,2, 130,0, 129,9, 129,7, 128,5, 128,4, 127,9, 74,7, 73,8 (rotámeros), 67,0, 66,9 (rotámeros), 53,3, 53,0 (rotámeros), 49,8, 49,5 (rotámeros), 45,1, 44,3 (rotámeros), 20,1 y 12,4 ppm. ESR-HRMS para C₂₁H₂₃NO₄Na [MNa]⁺ calc., 376,1525; observado, 376,1521.

30

Ejemplo 18.2: (\pm)-*cis*-4-etil-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (32**)**

Una solución de K₂CO₃ (583 mg, 4,2 mmol) en agua (20 ml) se añade a una solución de **31** (995 mg, 2,8 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 90 min y después se deja enfriar y se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre DCM (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 50 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (3 : 7, EtOAc : Petróleo) proporciona **32** en forma de un aceite de color amarillo (476 mg, 68%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,35 - 7,29 (m, 5H), 5,15 - 5,08 (m, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,24 (d a, J = 45 Hz, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H) y 0,98 - 0,94 ppm (m, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 155,2, 155,0, 136,9, 128,4, 127,9, 127,8, 71,7, 70,7 (rotámeros), 66,8, 66,7 (rotámeros), 55,5, 55,0 (rotámeros), 49,0, 48,8 (rotámeros), 46,0, 45,3 (rotámeros), 19,6 y 12,4 ppm. ESI-HRMS para C₁₄H₁₉NO₃Na [MNa]⁺ calc., 272,1263; observado, 272,1268.

Ejemplo 18.3: (\pm)-*cis*-4-Etil-3-hidroxi-pirrolidina (33**)**

Se añade paladio (10 mg, 0,01 mmol, 10 % en peso sobre carbono) a una solución de **32** (146 mg, 0,5 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno y se agita durante 1 h, después se filtra a través de Celite® y se concentra a presión reducida. El análisis por cromatografía ultrarrápida del residuo (gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) del 10 al 40% en DCM) proporciona **33** en forma de un aceite de color amarillo (42 mg, 62%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 4,17 (td, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,2, 4,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 10,5, 7,9 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 12,2, 1,3 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H) y 0,98 ppm (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 73,2, 56,0, 50,6, 48,6, 21,0 y 13,3 ppm. ESI-HRMS para C₆H₁₄NO [MH]⁺ calc., 116,1075; observado, 116,1077.

50

Ejemplo 18.4: (±)-*cis*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxirolidina (34)

Se añade formaldehído (35 µl, 0,4 mmol, 37 % en peso de solución en agua) seguido de 9-deazaadenina (52 mg, 0,4 mmol) a una solución de **33** (32 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 68 h, se absorbe sobre sílice y se eluye en una columna de sílice usando un gradiente de (NH₃ 7 N en MeOH) al 10 - 50% en CH₂Cl₂. El producto en bruto se recoge, se concentra y se somete a cromatografía ultrarrápida (5 : 4,9 : 0,1 después 5 : 4,8 : 0,2, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ac. al 28 %) para proporcionar **34** en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 62%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,20 (td, *J* = 5,8, 3,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,17 (dd, *J* = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 2,41 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H) y 0,92 ppm (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ = 152,1, 151,0, 147,0, 130,1, 115,1, 112,7, 72,5, 63,0, 58,3, 49,4, 46,6, 21,4 y 13,2 ppm. ESI-HRMS para C₁₃H₂₀N₅O [MH]⁺ calc., 262,1668; observado, 262,1663.

15 Ejemplo 19: Estudios de inhibición

Se obtienen MTAN de *E. coli* y MTAP humana de acuerdo con los métodos indicados (Singh, et al, Biochemistry 44, 11647-11659 (2005); Singh y Schramm J. Am. Chem. Soc. 128, 14691-14696 (2006). Las secuencias del gen MTAN de MC58 de *N. meningitidis* y J99 de *H. pylori* se amplifican a partir de ADN genómico (ATCC) y se clonan en un vector pET-32 modificado para dirigir la expresión de alto nivel de MTAN con una etiqueta 6His N-terminal no escindible. Los cultivos de 1,5 l de BL21 (DE3) que contienen construcciones de MTAN se inducen con IPTG 0,5 mM durante 20 horas a 25 ° C con agitación vigorosa. Los sedimentos celulares se lavan y se lisan en 40 ml de tampón de lisis (HEPES 25 mM, NaCl 0,5 M, Imidazol 10 mM pH 7,6, inhibidores de proteasa y TCEP 0,25 mM) con el uso de un disruptor celular a 15 K psi. Después de la eliminación de los restos celulares por centrifugación, los lisados celulares solubles se cargan en Sepharose quelante con carga de níquel (GE Healthcare) y se lavan con tampón de lisis que contiene imidazol 20 - 150 mM. Los 6His-MTAN se eluyen en imidazol 250 mM, se desalan usando una columna de filtración en gel Sephadex G-15 (GE Healthcare), se equilibran con tampón de bajo contenido de sal (HEPES 100 mM, KCl 30 mM, pH 7,6) y se concentran a 40 mg/ml.

Se obtienen concentraciones de inhibidor a partir de la absorbancia a 274 nm con un coeficiente de extinción de 8,5 mM⁻¹cm⁻¹ para el resto 9-deazaadenina.

Los ensayos espectrofotométricos continuos se usan para caracterizar los compuestos de la invención y la inhibición *in vivo* de MTAP. La conversión de MTA en adenina se mide como una disminución de la absorbancia a 274 nm. A 274 nm, la diferencia en las propiedades espectrales es máxima y el coeficiente de extinción milimolar (cm⁻¹) es de 1,6 para la conversión de MTA en adenina.

Las actividades de MTAN se ensayan como se informa (Singh et al (2006) Biochemistry 45, 12929-12941; Singh, et al (2005) J. Biol. Chem. 280, 18265-18273). Brevemente, todos los experimentos se llevan a cabo a 25 ° C, en 1 ml de volumen total de reacción que contiene tampón HEPES 100 mM, pH 7,5 y KCl 50 mM con 5'-desoxitiliosadenosina (MTA) como sustrato. Las constantes cinéticas (*k*_{cat} y *K*_m) se determinan controlando la hidrólisis de MTA a 274 nm, donde Δε_{MTA} = 1,6 mM⁻¹cm⁻¹. Para medir la constante de disociación (*K*_d) de los inhibidores, se lleva a cabo un ensayo acoplado a xantina oxidasa. En este ensayo, los niveles de saturación (1-2 mM) de MTA y diversas concentraciones de inhibidor se mezclan con xantina oxidasa (0,5 unidades/ml), que se usa para convertir el producto de MTAN adenina en 2,8-dihidroxiadenina (ε_{2,8} -dihidroxadenina = 15,2 mM⁻¹cm⁻¹ a 293 nm). Las reacciones se inician mediante la adición de MTAN 8-10 nM y se monitoriza la absorbancia en 293. Los experimentos de control se llevan a cabo en ausencia de inhibidor o MTAN. Las constantes de disociación de inicio lento *K*_d en presencia de un inhibidor en exceso de más de 10 veces se obtienen usando la siguiente ecuación:

$$v_s' / v_s = \frac{K_m + [S]}{K_m + [S] + K_m [I] / K_d}$$

donde *v*_s' y *v*_s son tasas de estado estable en presencia y ausencia de inhibidor, respectivamente; *K*_m es la constante de Michaelis del sustrato que se obtiene como se ha descrito anteriormente; [S] y [I] son las concentraciones del sustrato MTA e inhibidor, respectivamente. Si la concentración de inhibidor es menor a 10 veces la concentración de enzimas, entonces se aplica la siguiente corrección:

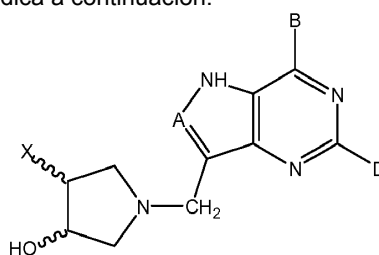
$$I' = I - (1 - v_0' / v_0) E_t$$

donde *I*' es la concentración eficaz del inhibidor; *I* es la concentración de inhibidor utilizada en el ensayo; *v*₀' y *v*₀ son tasas iniciales en presencia y ausencia de inhibidor, respectivamente; y *E*_t es la concentración total de MTAN utilizada en el ensayo. Todo el ajuste de datos se lleva a cabo con KaleidaGraph™ ver. 3,5 (Synergy Software).

Tabla 1 - Constantes de inhibición con MTAP, MTAN de *E. coli* y MTAN de *N. meningitidis*

Ejemplo N.º	Compuesto	Enzima e inhibición (K_i , nanomolar)		
		MTAN de <i>E. coli</i>	MTAN de <i>N. meningitidis</i>	MTAP humana
<i>Compuestos de fórmula I donde A = CH, B = NH₂, D = H y X es:</i>				
1	Fenilo	*0,030 ± 0,002	*0,24 ± 0,02	4,3 ± 0,6
2	Ciclohexilmetilo	0,059 ± 0,008	*0,31 ± 0,05	> 5 µM
4	Ciclopropilo	0,063 ± 0,005	0,5 ± 0,1	5,8 ± 0,7
5	Vinilo	0,65 ± 0,03	0,7 ± 0,1	8,7 ± 1,0
6	Alilo	0,35 ± 0,03	3,0 ± 0,2	14,3 ± 1,7
7	Etinilo	0,39 ± 0,02	-	31 ± 3
8	Butilo	0,051 ± 0,003	0,47 ± 0,06	> 5 µM
9	Isobutilo	*0,047 ± 0,009	*0,28 ± 0,06	6,0 ± 0,4
10	Pent-3-ilo	0,7 ± 0,1	*0,44 ± 0,08	> 5 µM
11	Etilo	0,31 ± 0,02	2,2 ± 0,3	8,6 ± 1,0
13	Ciclopentilo	*0,013 ± 0,001	-	2,4 ± 0,4
14	1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilo	*0,064 ± 0,005	-	a
15	1,2,3-Triazol-1-ilo	2,0 ± 0,2	-	59 ± 8
16	3-(Benciltio)-propilo	*0,054 ± 0,005	-	71 ± 5
Otros compuestos				
12	Compuesto 20 , R = H), el análogo de (3R,4S)-4-Etilo	0,84 ± 0,06	1,4 ± 0,2	> 5 µM
17	Compuesto 20 , R = Et), el análogo de (3R,4S)-4-Butilo	*0,0034 ± 0,0009	-	0,55 ± 0,07
18	Compuesto 34 , el análogo de (±)-cis-4-Etilo	1,8 ± 0,3	-	34 ± 3
* indica una unión de inicio lento. ^a indica que no se observa inhibición a 2,5 µM.				

La fórmula I en la Tabla 1 es como se indica a continuación:



(I)

5

Aunque la invención se ha descrito a modo de ejemplo, debe apreciarse que las variaciones o modificaciones pueden realizarse sin apartarse del alcance de la invención.

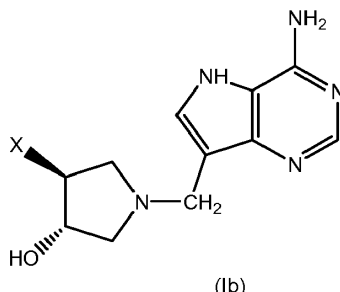
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

10

La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de MTAP y/o MTAN. Por lo tanto, los compuestos están indicados para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la inhibición de MTAP o MTAN es deseable, por ejemplo, cáncer e infecciones bacterianas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (Ib):



5

donde:

10 X es un grupo etilo o butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano, tiazol o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi;

15 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, aralquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, halógeno, ácido carboxílico, éster alquílico de carboxilato, nitro, ciano o NR^2R^3 , donde cada grupo alquiltio, ariltio y aralquiltio está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi;

20 en el que cualquier grupo arilo es un radical aromático que tiene de 4 a 18 átomos de carbono o un radical heteroaromático;

25 en el que cualquier grupo cicloalquilo es un grupo carbocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado e incluye heterociclos en los que se reemplazan uno o más de los átomos de carbono del anillo con uno o más heteroátomos;

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

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo etilo o butilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

30

- ix. (\pm)-*trans*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 x. (\pm)-*trans*-4-Butil-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;
 xii. (3R,4S)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 xvii. (3R,4S)-4-Butil-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;
 35 xviii. (\pm)-*cis*-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 xxvii. (3R,4S)-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;
 xxxiii. (3S,4R)-1-[(9-Deaza-adenin-9-il)metil]-4-etil-3-hidroxipirrolidina;
 xxxvi. (\pm)-*trans*-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina; y
 40 xxxvii. (3R,4S)-4-Butil-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxipirrolidina;

40

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

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un
 45 compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir 5'-metiltioadenosina fosforilasa o 5'-metiltioadenosina nucleosidasa.

6. Un compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que la enfermedad o afección es una infección bacteriana o cáncer.