(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 693 551**

(51) Int. CI.:

C07H 19/14 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 16174985 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3133080**

(54) Título: **Novedosos nucleósidos de 7-desaza-purina citostáticos**

(30) Prioridad:

18.01.2008 US 22247

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HOCEK, MICHAL y
NAUS, PETR

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Novedosos nucleósidos de 7-desaza-purina citostáticos

Antecedentes de la invención

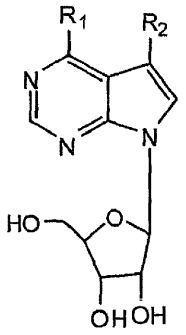
Actualmente, existe una necesidad de novedosos agentes que sean útiles para el tratamiento del cáncer.

Numerosos derivados de nucleósidos potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer se describen en los documentos WO 2005/021568 A2, WO 00/75158 A2, Hocek M. y otros (J. Med. Chem. 2005, 48(18), 5869-5873), Silhar y otros (Org. Lett. 2004, 6(19), 3225-3228), Silhar y otros (Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 2329-2366), y Ramasamy y otros (J. Med. Chem. 1990, 33, 1220-1225).

Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Cualquier descripción que caiga fuera del alcance de dichas reivindicaciones solo tiene propósitos ilustrativos.

La presente descripción proporciona compuestos contra el cáncer. En consecuencia, en una modalidad la descripción proporciona un compuesto de la invención, que es un compuesto de fórmula I:



(I)

en donde:
R_1 es (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo, o halo, en donde cada arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxi; y
R_2 es hidrógeno, heteroarilo, halo, o arilo que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxi; o una sal de estos.

La descripción proporciona además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La descripción proporciona, además, un método para inhibir el crecimiento tumoral o la proliferación celular en células tumorales/cancerosas *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un sujeto con necesidad de dicho tratamiento con un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La descripción proporciona, además, un método para tratar un cáncer en un animal, que comprende administrar a dicho animal un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La descripción proporciona, además, un método para inhibir una enfermedad neoplásica en un animal, que comprende administrar a dicho animal un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La descripción proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerosas o la proliferación celular en células tumorales/cancerosas, ralentizar la progresión del ciclo celular en células tumorales/cancerosas, y tratar un cáncer en un animal.

La descripción proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para preparar un medicamento para inhibir una enfermedad neoplásica en un animal.

La descripción proporciona, además, procesos de síntesis e intermediarios de síntesis descritos en la presente que son útiles para preparar compuestos de fórmula (I) o sales de estos.

Descripción detallada

Con el propósito de interpretar esta descripción, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando sea apropiado, los términos usados en el singular incluirán, además, el plural y viceversa.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado. Preferentemente el alquilo comprende 1 a 20 átomos de carbono, con mayor preferencia 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Cuando un grupo alquilo incluye uno o más enlaces insaturados, puede referirse como un grupo alquenilo (doble enlace) o un alquinilo (triple enlace). Además, cuando un grupo alquilo se une a un grupo arilo (definido más adelante), puede referirse como un grupo "arilalquilo".

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo se definió anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Como se usa en la presente, el término "alcoxi inferior" se refiere a los grupos alcoxi que tienen 1-7 carbonos y preferentemente 1-4 carbonos.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Preferentemente, el arilo es un (C_6-C_{10}) arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por 1-4 sustituyentes, tal como alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxi, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-O--, aril-O--, heteroaril-O--, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, heterocicloalquilo y similares.

Adicionalmente, el término "arilo" como se usa en la presente descripción se refiere además a un sustituyente aromático, que puede ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que se fusionan juntos, se unen covalentemente, o se unen a un grupo común tal como un resto metileno o etileno. El grupo de unión común también puede ser un carbonilo como en benzofenona u oxígeno como en difeniléter o nitrógeno como en difenilamina.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico fusionado de 5-14 miembros, con 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se. Preferentemente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" se refiere, además, a un grupo en el que un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterocicloalquilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen pero no se limitan a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- benzisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo,2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 54H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6- imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroari fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico.

Como se usa en la presente descripción, el término "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Además como se usa en la presente, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye

isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede unirse a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea adecuado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) en dependencia de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. *Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S). La presente invención está destinada a incluir todos estos isómeros posibles, que incluyen las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos pueden prepararse mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante el uso de técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración en cis o trans. Se pretende que se incluyan además todas las formas tautoméricas.

Como se usa en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen las propiedades y la efectividad biológica de los compuestos de esta invención, y que no son indeseables biológicamente o de cualquier otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos (por ejemplo, fenol o ácido hidroxámico). Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con bases inorgánicas y bases orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y *ter*ciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o al hacer reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Dichas reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, los medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo se prefieren, donde sean practicables. Las listas de otras sales adecuadas pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ma ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985). Como se usa en la presente descripción, el término "portador/excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes de sabor, colorantes, materiales similares y combinaciones de estos, como conocerá un experto en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad con eficacia terapéutica" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o aliviará los síntomas, ralentizará o retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etcétera. En una modalidad preferida, la "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la proliferación de células cancerosas, o que inhibe o reduce el crecimiento de un tumor/cáncer *in vitro* o *in vivo*, o inhibe o reduce una enfermedad neoplásica en un sujeto tal como un mamífero. En otra modalidad preferida, se refiere, además, a la cantidad que reduce el tamaño del tumor primario/cáncer, inhibe la infiltración de células cancerosas a los órganos periféricos, ralentiza o detiene las metástasis tumorales, o alivia al menos en alguna medida uno o más síntomas asociados con el tumor o cáncer, etcétera.

Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Un sujeto se refiere, además, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

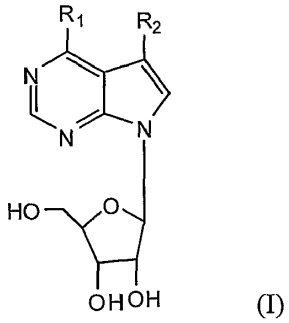
Como se usa en la presente, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier desarreglo o anormalidad de una función; un estado físico o mental mórbido. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27ma ed. 1988).

Como se usa en la presente, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad biológica o proceso. En una modalidad, se refiere a la capacidad de provocar una reducción de un crecimiento de tumor o cáncer, o reducción del tamaño del tumor o cáncer.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra modalidad “tratar” o “tratamiento” se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En aún otra modalidad, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a modular la enfermedad o trastorno, tanto físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. Aún en otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, los términos "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de cualquier otra manera en la presente descripción o se contradiga claramente por el contexto. La enumeración de los intervalos de valores en la presente descripción pretende servir simplemente como un método abreviado de referencia individual para cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente descripción, cada valor individual se incorpora en la descripción como si estos se enumeraran individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente descripción pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de cualquier otra forma en la presente descripción o el contexto lo contradiga claramente de cualquier otra manera. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en la presente simplemente tiene el propósito de ilustrar mejor la invención y no representa una limitación en el alcance de la invención que se reivindica de cualquier otra forma. De ninguna manera el lenguaje en la descripción se debe interpretar que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para llevar a la práctica la invención.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:
R_1 es (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo, o halo, en donde cada arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxi; y
R_2 es hidrógeno, heteroarilo, halo, o arilo que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, o hidroxi; o una sal de este.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde R_1 es un heteroarilo de 5 miembros, o hidroxil-(C_1-C_4)alquilo, R_2 es hidrógeno, o halo, o una sal de estos.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde R_1 es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazoilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo, R2 es hidrógeno o halo, o una sal de estos.

La presente descripción proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de estos, o un portador/excipiente farmacéuticamente aceptable de estos, y métodos para usar tales compuestos.

Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (*R*), (*S*) o (*R*,*S*), preferentemente en la configuración (R) o (*S*).

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos geométricos u ópticos puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o los intermediarios puede resolverse en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y que liberan el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, el resto hidroxamida o sulfonamida puede emplearse así para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de un complejo metálico (por ejemplo, Zn^{2+}) formado con un co-ligando ópticamente activo, por ejemplo, L- o D-histidina. Los productos racémicos pueden resolverse, además, mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con el uso de un adsorbente quiral.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y aislarse en las formas racémicas y ópticamente activas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de estas, de un compuesto de la invención, las cuales tengan las propiedades útiles descritas en la presente; en la técnica se conoce bien cómo preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de re-cristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica con el uso de una fase estacionaria quiral).

Los valores específicos mencionados más abajo para radicales, sustituyentes e intervalos, son sólo ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, (C_1-C_6)alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, o hexilo; (C_1-C_6)alcoxi puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi; hidroxi(C_1-C_6)alquilo puede ser hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxihexilo, o 6-hidroxihexilo; (C_1-C_6)alquiltio puede ser metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio, o hexiltio; arilo puede ser fenilo, indenilo, o naftilo; y heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazoilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

Un valor específico para R_1 es (C_1-C_6)alquilo.

Un valor específico para R_1 es etilo.

Un valor específico para R_1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más (C_1-C_6)alcoxi.

Un valor específico para R_1 es fenilo, 4-fluorofenilo, o 4-metoxifenilo.

Un valor específico para R_1 es aril(C_1-C_6)alquilo.

Un valor específico para R_1 es bencilo.

Un valor específico para R_1 es heteroarilo.

Un valor específico para R_1 es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazoilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo.

Un valor específico para R_1 es hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

Un valor específico para R_1 es 2-hidroximetilo.

Un valor específico para R_2 es halo.

Un valor específico para R_2 es cloro.

Un valor específico para R_2 es fluoro.

Un valor específico para R_2 es heteroarilo.
Un valor específico para R_2 es furanilo, o tienilo.

Un valor específico para R_2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alcoxi y (C_1-C_6)alquiltio.

Un valor específico para R_2 es 4-metoxifenilo o 4-metiltiofenilo.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son los compuestos en donde R_1 es heteroarilo y R_2 es cloro o fluoro.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son los compuestos en donde R_1 es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazoilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo y R_2 es cloro o fluoro.

En una modalidad de la descripción el compuesto de fórmula I excluye compuestos en donde R_1 es fenilo no sustituido y R_2 es hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerosas o la proliferación celular en células tumorales/cancerosas, ralentizar la progresión del ciclo celular en células tumorales/cancerosas. Además, se demuestra que los compuestos de la presente invención inducen apoptosis. La inducción de apoptosis se ha usado como un importante enfoque de quimioterapia para tratar un cáncer/tumor. En consecuencia, los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas, pueden ser útiles como agentes antiproliferativos y antitumorales/contra el cáncer.

Por lo tanto, en un aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la proliferación celular tanto *in vitro* como *in vivo.* En una modalidad, los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la proliferación celular en una célula tumoral/cancerosa al poner en contacto la célula tumoral/cancerosa con una cantidad eficaz de dichos compuestos. En una modalidad, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones con proliferación celular. Dichas enfermedades pueden incluir, pero no se limitan a, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria intestinal, proliferación celular inducida después de procedimientos médicos, que incluyen, pero sin limitarse a, cirugía, angioplastia, y similares.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir el crecimiento de un tumor/cáncer tanto *in vitro* como *in vivo.* En una modalidad, los compuestos pueden usarse para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerosas al poner en contacto la célula tumoral/cancerosa con una cantidad eficaz de dichos compuestos. En una modalidad, la invención proporciona un método para usar los compuestos de la presente invención para inhibir el crecimiento de un tumor o cáncer. Los tumores o cánceres que pueden tratarse de acuerdo con los métodos incluyen, por ejemplo, tumores o cánceres ubicados en la mama, pulmón, tiroides, nódulo linfático, sistema genitourinario, riñón, uréter, vejiga, ovario, testículos, próstata, sistema musculo-esquelético, hueso, músculo esquelético, médula ósea, sistema gastrointestinal, estómago, esófago, intestino delgado, colon, recto, páncreas, hígado, músculo liso, sistema nervioso central o periférico, cerebro, médula espinal, nervios, cabeza, cuello, oído, ojo, nasofaringe, orofaringe, glándula salival, sistema cardiovascular, cavidad oral, lengua, laringe, hipofaringe, tejidos blandos, piel, cuello uterino, ano, retina, y/o corazón de un mamífero.

En una modalidad la invención proporciona compuestos de la presente invención para usar en un método para tratar una enfermedad neoplásica, o un tumor/cáncer. Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedad neoplásica" se refiere a cualquier crecimiento anormal de células o tejidos que son benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Las enfermedades neoplásicas que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, neoplasias derivadas de leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma cutáneo de células T, leucemia de células pilosas y linfoma no Hodgkin.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

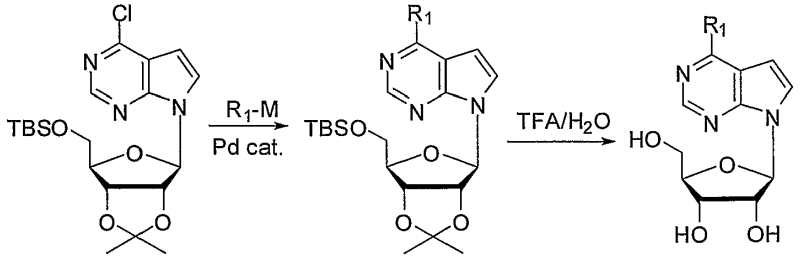
- un compuesto de la presente invención para usar como un medicamento;
- uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular en células tumorales/cancerosas, o ralentizar la progresión del ciclo celular en células tumorales/cancerosas;
- uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades o afecciones con proliferación celular;
- uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento de un tumor/cáncer tanto *in vitro* como *in vivo;*
- uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neoplásica.
- uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar un tumor o cáncer.

Los procesos para preparar compuestos de fórmula I se proporcionan como modalidades adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los cuales los significados de los radicales genéricos son como se proporcionó anteriormente a menos que se califiquen de cualquier otra manera.

Un compuesto de fórmula I puede prepararse de la siguiente manera.

Química

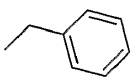
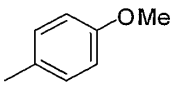
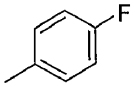
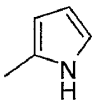
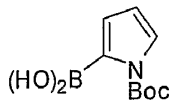
Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio del ribósido de 6-cloro-7-desaza-purina protegido **1** (Esquema 1, tabla 1) con los correspondientes ácidos borónico, reactivos de zinc, estaño y aluminio proporcionan las 7-desaza-purinas sustituidas en 6 protegidas deseadas **2a-l,** que después se desprotegen mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético acuoso al 90 % para producir los ribósidos libres finales **3a-3l.** Debe señalarse que en estas condiciones ácidas también se eliminan los grupos Boc protectores de *N* (entrada 8) y tritilo (entrada 10). En el caso del derivado de 6-hidroximetilo (entrada 12) el grupo benzoilo se desprotege cuantitativamente con metóxido de sodio en metanol antes de la desprotección ácida final.

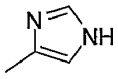
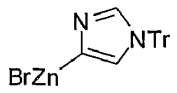
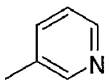
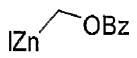


1 **2a-l** **3a-l**

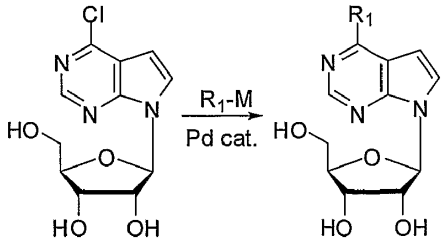
Esquema 1

Tabla 1. Acoplamientos cruzados y desprotecciones

Entrada	R_1	R_1-M (o M)	Producto del acoplamiento cruzado (rendimiento)	Producto de la desprotección (rendimiento)
1		Et_3Al	**2a** (82 %)	**3a** (100 %)
2		ZnCl	**2b** (93 %)	**3b** (85%)
4		$B(OH)_2$	**2d** (100 %)	**3d** (62 %)
5		$B(OH)_2$	**2e** (77 %)	**3e** (94 %)
6		$SnBu_3$	**2f** (93 %)	**3f** (63 %)
7		$SnBu_3$	**2g** (95 %)	**3g** (88 %)
8			**2h** (76 %)	**3h** (83 %)
9		$SnBu_3$	**2i** (90 %)	**3i** (85 %)

10			**2j** (66 %)	**3j** (93 %)
11		$B(OH)_2$	**2k** (95 %)	**3k** (83 %)
12			**2l** (54 %)[a]	**3l** (92 %)
[a]Además del derivado de 6-benzoiloximetilo **2l** la cromatografía proporcionó además el derivado de 6-hidroximetilo **2l'** con 23 % de rendimiento (por lo tanto el rendimiento total de la introducción de hidroximetilo es 77 %). Este producto se produce a partir de la desprotección parcial del grupo benzoilo durante el tratamiento acuoso.				

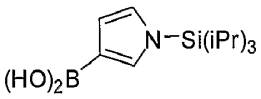
Otros ribósidos de 6-hetaril-7-desaza-purina **3m-3s** (Esquema 2, tabla 2) se preparan directamente a partir de un ribósido de 6-cloro-7-desaza-purina no protegido **4** principalmente mediante reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki acuoso llevada a cabo en condiciones de Shaughnessy (entradas 1-6) o mediante reacción de Stille (entrada 7). En el caso de un derivado de 3-pirrolilo el resto triisopropilsililo protector de *N* se desprotege en condiciones básicas fuertes de acoplamiento acuoso (entrada 3). Debe señalarse además que en el caso de ácidos borónicos que contienen *N*H (entradas 3,5,6) observamos la formación del producto de arilación de este átomo de nitrógeno mediante la reacción de sustitución con cloruro **4.**En el caso de un derivado de 4-pirazolilo (entrada 6) la *N*-arilación concomitante y la reacción de Suzuki conducen al dímero reticulado **5** en un 18 % de rendimiento.

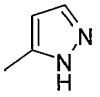
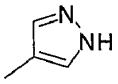
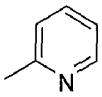


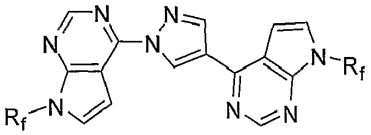
4 **3m-3s**

Esquema 2

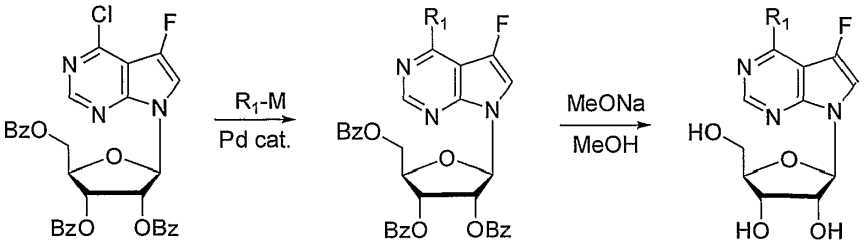
Tabla 2. Acoplamientos cruzados de nucleósido libre **4**

Entrada	R_1	R_1-M (o M)	Producto del acoplamiento cruzado (rendimiento)
1		$B(OH)_2$	**3m** (67 %)
2		$B(OH)_2$	**3n** (69 %)
3			**3o** (55 %)
4		$B(OH)_2$	**3p** (64 %)

5		$B(OH)_2$	**3q** (64 %)
6		$B(OH)_2$	**3r** (12 %)[a]
7		$SnBu_3$	**3s** (51 %)
[a]Rendimiento no optimizado. Dímero **5** (18 %), R_f=*β*-D-ribofuranosilo			



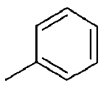
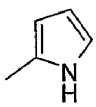
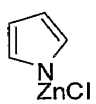
Para la preparación de ribósidos de 6-hetaril(aril)-7-fluoro-7-desaza-purina análogos las reacciones de acoplamiento cruzado del ribósido de 6-cloro-7-fluoro-7-desaza-purina per-O-benzoilado **6** (Esquema 3, tabla 3) se llevan a cabo para producir los productos **7a-h** que después se desprotegen posteriormente de acuerdo con Zemplén para proporcionar los ribósidos 7-fluoro libres **8a-h.**

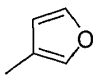
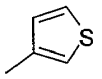
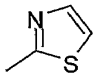
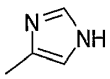
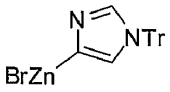


6 **7a-h** **8a-h**

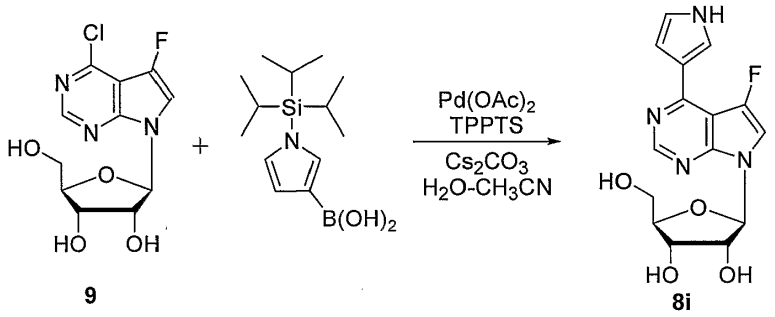
Esquema 3

Tabla 3. Acoplamientos cruzados y desprotecciones

Entrada	R_1	R_1-M (o M)	Producto del acoplamiento cruzado (rendimiento)	Producto de la desprotección (rendimiento)
1		$B(OH)_2$	**7a** (93 %)	**8a** (79 %)
2		$SnBu_3$	**7b** (100 %)	**8b** (78 %)
3		$SnBu_3$	**7c** (74 %)	**8c** (74 %)
4			**7d** (42 %)	**8d** (89 %)

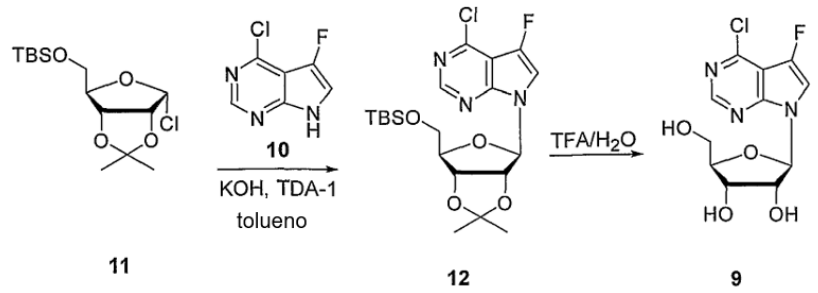
5		$B(OH)_2$	**7e** (66 %)	**8e** (78 %)
6		$B(OH)_2$	**7f** (67 %)	**8f** (81 %)
7		$SnBu_3$	**7g** (86 %)	**8g** (68 %)
8			**7h** (54 %)	**8h** (70 %)

El derivado de 3-pirrolilo **8i** se prepara mediante la reacción de Suzuki acuosa del ribósido de 6-cloro-7-fluoro-7-desaza-purina libre **9** en 62 % de rendimiento (Esquema 4).



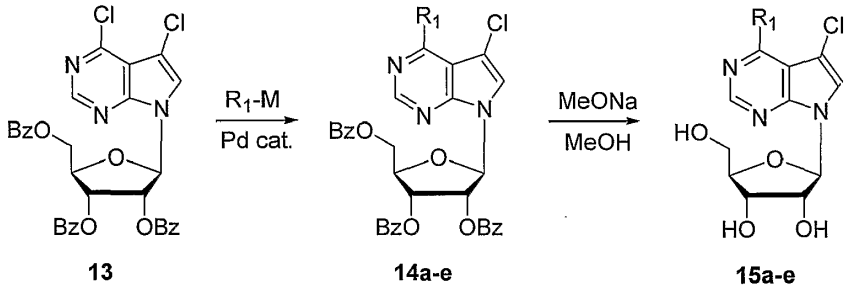
Esquema 4

La síntesis del ribósido libre requerido **9** comienza con la glicosilación de la sal de potasio de 4-cloro-5-fluoropirrolo[2,3-*d*]pirimidina **10** (Esquema 5) con halogenosa **11** para proporcionar el nucleósido protegido **12** en 43 % de rendimiento. El tratamiento de este nucleósido **12** con TFA acuoso produce fácilmente el nucleósido libre **9** en 85 % de rendimiento.



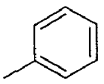
Esquema 5

La síntesis de compuestos en una serie de 7-cloro-7-desaza-purina consiste en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio del ribósido de 6,7-dicloro-7-desaza-purina **13** (Esquema 6, tabla 4) para proporcionar productos de 6-hetaril(aril) acilados **14a-e,** que después se desprotegen suavemente para producir los nucleósidos libres **15a-e.**



Esquema 6

Tabla 4. Acoplamientos cruzados y desprotecciones

Entrada	R_1	R_1-M (o M)	Producto del acoplamiento cruzado (rendimiento)	Producto de la desprotección (rendimiento)
1		$B(OH)_2$	**14a** (99 %)	**15a** (91 %)
2		$SnBu_3$	**14b** (99 %)	**15b** (86 %)
3		$SnBu_3$	**14c** (89 %)	**15c** (94 %)
4		$B(OH)_2$	**14d** (86 %)	**15d** (80 %)
5		$B(OH)_2$	**14e** (92 %)	**15e** (87 %)

Sales e hidratos

Las composiciones de esta invención comprenden opcionalmente las sales de los compuestos en la presente, especialmente las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+, Li^+, K^+, Ca^{+2} y Mg^{+2}. Dichas sales pueden incluir las derivadas por combinación de cationes adecuados tal como iones metálicos alcalinos y alcalinotérreos o iones de amonio y amino cuaternario con un resto de anión ácido, típicamente un ácido carboxílico. Las sales monovalentes se prefieren si se desea una sal soluble en agua. Algunas sales pueden ser útiles como intermediarios para purificar los compuestos de fórmula I o para preparar otras sales.

Las sales metálicas típicamente se preparan al hacer reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales metálicas, que se preparan de esta manera, son las sales que contienen Li^+, Na^+, y K^+. Una sal metálica menos soluble puede precipitar de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado. Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, típicamente aminas, o a los grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones en la presente comprenden compuestos de la invención en su forma desionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

Además dentro del alcance de esta invención se incluyen las sales de los compuestos originales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos descritos anteriormente son adecuados, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes de proteínas, aunque el aminoácido típicamente es uno que porta una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Métodos de tratamiento del cáncer

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de la invención para usar en métodos de tratamiento del cáncer.

Las composiciones de la invención pueden tratar un cáncer, pueden actuar como intermediarios para dicho tratamiento o tienen otras utilidades como se describe más adelante. Los compuestos contra el cáncer se unirán a ubicaciones en la superficie o en una cavidad de una célula cancerosa que tenga una geometría única para el compuesto contra el cáncer. Las composiciones que unen el compuesto contra el cáncer pueden unirse con grados variables de reversibilidad. Esos compuestos que se unen sustancialmente de manera irreversible son candidatos ideales para usar en este método de la invención. Una vez marcadas, las composiciones de unión sustancialmente irreversible son útiles como sondas para la detección de cáncer. En consecuencia, la invención se refiere a métodos para detectar cáncer en una muestra que se sospecha que contiene cáncer, que comprende las etapas de: tratar una muestra que se sospecha que contiene cáncer con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuados se conocen bien en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos en la presente descripción se marcan de manera convencional mediante el uso de grupos funcionales tal como hidroxilo o amino.

Dentro del contexto de la invención las muestras sospechosas de contener cáncer incluyen materiales naturales o producidos por el hombre tal como organismos vivos; cultivos de tejidos o células; muestras biológicas como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras tisulares, y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua, o aire; muestras de bioproductos tal como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, la muestra será sospechosa de contener cáncer. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio que incluya agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tal como seres humanos, y materiales producidos por el hombre tales como los cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la invención comprende añadir la composición de la invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración como se describió anteriormente.

Si se desea, la actividad de cáncer después de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método que incluye métodos directos e indirectos para detectar la actividad de cáncer. Se contemplan los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad de cáncer. Típicamente se aplica uno de los métodos de tamizaje descritos anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Los organismos que tienen cáncer incluyen mamíferos como los seres humanos. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o la profilaxis del cáncer en animales o en el hombre.

Sin embargo, en los compuestos de tamizaje capaces de tratar el cáncer debe tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos enzimáticos pueden no correlacionar con los ensayos de cultivo celular. Por lo tanto, un ensayo basado en células debe ser la herramienta primaria de tamizaje.

Tamizaje de compuestos contra el cáncer

Las composiciones de la invención se analizan para determinar la actividad contra el cáncer mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de la invención, típicamente las composiciones se analizan primero para determinar su actividad contra el cáncer *in vitro* y las composiciones que muestran actividad se analizan después para determinar su actividad *in vivo.* Los tamizajes *in vitro* útiles se han descrito en detalle y no se explicarán detalladamente aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan de forma estéril, y cuando se pretenden usar para una administración diferente de la administración oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes como los expuestos en Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tal como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

Mientras sea posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser conveniente presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables consecuentemente y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El o los portadores deben ser "aceptables" en el

sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de éstos.

Las formulaciones incluyen los adecuados para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador el cual constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, la conformación del producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada uno una determinada cantidad del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente se pueden cubrir o marcar y opcionalmente se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ella.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópicas que contiene el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20 % p/p (que incluye el (los) ingrediente(s) activo(s) en un intervalo entre 0.1 % y 20 % en incrementos de 0.1 % p/p tal como 0.6 % p/p, 0.7 % p/p, etcétera), preferentemente 0.2 a 15 % p/p y con la máxima preferencia 0.5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base para pomadas que sea soluble en agua o parafínica. Por otra parte, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol con dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y mezclas de éstos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos en una manera conocida. Mientras que la fase puede comprender meramente un emulsionante (también conocido como emulgente), esta puede, deseablemente, comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o ambos una grasa y un aceite. Preferentemente, un emulsionante hidrofílico se incluye junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. Además se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituye(n) la denominada cera emulsionada, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionada que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no tiña y que sea lavable, con consistencia adecuada para evitar su fuga de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse los alquil ésteres mono- o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tal como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, los últimos tres son los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación en dependencia de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tal como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan por vía oral, por ejemplo, pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones que se contemplan para uso oral pueden prepararse de acuerdo

con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas, y esas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el objetivo de proporcionar una preparación agradable. Se aceptan las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Puede emplearse, por ejemplo, un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes tales como, sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes, tales como los mencionados anteriormente, y los agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse a través de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión se ilustran por los descritos anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes endulzantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención además pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachis, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como polioxietileno sorbitán monooleato. La emulsión también puede contener agentes saborizantes y endulzantes. Los jarabes y elíxires pueden formularse con agentes endulzantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un agente colorante o saborizante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados los cuales se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tal como el ácido oleico pueden usarse en la preparación de inyectables.

La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de

material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador el cual puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la perfusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo se presenta preferentemente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20 %, ventajosamente 0.5 a 10 % particularmente aproximadamente 1.5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0.1 a 500 micras (se incluyen los tamaños de partícula en un intervalo entre 0.1 y 500 micras en incrementos de micras tales como 0.5, 1, 30, 35 micras, etcétera), y se administran mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración por aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos de la presente usados en el tratamiento o la profilaxis de infecciones cancerosas como se describe más adelante.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ámpulas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición de secado y congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria del ingrediente activo, como se mencionó anteriormente en la presente descripción, o una fracción apropiada de ésta.

Se debe entender que, además de los ingredientes que se mencionaron anteriormente en particular, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia si se tiene en cuenta el tipo de formulación que se trate, por ejemplo las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones para uso veterinario que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un portador de uso veterinario en consecuencia.

Los portadores de uso veterinario son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otra parte son inertes o aceptables en la materia veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones de uso veterinario pueden administrarse por vía oral, parenteral, o por cualquier otra vía que se desee.

Los compuestos de la invención pueden formularse, además, para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. En consecuencia, la invención proporciona, además, composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para una liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de un ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se trata, la toxicidad, si el compuesto se está usando de manera profiláctica (dosis menores) o contra una infección cancerosa activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico clínico mediante estudios convencionales de escalado de dosis. Puede esperarse que sea de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso

corporal por día. Típicamente, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día. Más típicamente, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria del candidato para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal estará en el intervalo de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede ser en forma de dosis única o múltiple.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (referidos en la presente como los ingredientes activos) se administran mediante cualquier vía adecuada para la afección que va a tratarse. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que están biodisponibles oralmente y pueden dosificarse oralmente.

Terapia de combinación

Los ingredientes activos de la invención se usan, además, en combinación con otros ingredientes activos. Dichas combinaciones se seleccionan sobre la base de la afección que va a tratarse, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata un cáncer, las composiciones de la invención pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos. El segundo agente quimioterapéutico puede ser cualquier compuesto adecuado que tenga actividad biológica contra una o más formas de cáncer.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros ingredientes activos en una forma de dosificación unitaria para su administración simultánea o secuencial a un paciente con cáncer. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. El segundo y tercer ingredientes activos en la combinación pueden tener actividad quimioterapéutica e incluyen cualquiera de los agentes quimioterapéuticos adicionales descritos en la presente. Más adelante se describen ingredientes activos ilustrativos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la invención.

Los agentes quimioterapéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, y mitoxantrona); (b) otros intercalantes del ADN (por ejemplo, actinomicinas C, D, B, etcétera.; podofillotoxinas, y epipodofillatoxinas (etopósido, tenipósido, ctopósido)); (c) agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, melfalán, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, carmustina, lomustina, busulfán, dacarbazina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, iproplatino, y tetraplatino); (d) agentes hormonales (por ejemplo, antiestrógenos / antagonistas de estrógenos (tamoxifeno y otros SERM); agonistas y antagonistas de LHRH (acetato de leuprolida, goserelina, abarelix); inhibidores de aromatasas; y antiandrógenos; (e) agentes de quimioprevención (por ejemplo, AINE y cis-retinoides); y (f) agentes quimiopreventivos del ciclo celular.

Alternativamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir, por ejemplo, antineoplásicos. Los antineoplásicos representativos incluyen, por ejemplo, auxiliares (por ejemplo, levamisol, nitrato de galio, granisetrón, sargramostim cloruro de estroncio-89, filgrastim, pilocarpina, dexrazoxano, y ondansetrón); inhibidores de andrógenos (por ejemplo, flutamida y leuprolide acetato); derivados de antibióticos (por ejemplo, doxorubicina, sulfato de bleomicina, daunorubicina, dactinomicina, e idarubicina); antiestrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, análogos de estos, y antiestrógenos no esteroideos como toremifeno, droloxifeno y roloxifeno); antimetabolitos (por ejemplo, fosfato de fludarabina, interferón alfa-2b recombinante, metotrexato de sodio, plicamicina, mercaptopurina, y tioguanina); agentes citotóxicos (por ejemplo, doxorrubicina, carmustina [BCNU], lomustina [CCNU], citarabina USP, ciclofosfamida, estramucine fosfato sodio, altretamina, hidroxiurea, ifosfamida, procarbazina, mitomicina, busulfan, ciclofosfamida, mitoxantrona, carboplati, cisplati, cisplatino, interferón alfa-2a recombinante, paclitaxel, tenipósido, y streptozoci); hormonas (por ejemplo, medroxiprogesterona acetato, estradiol, megestrol acetato, octreotida acetato, dietilstilbestrol difosfato, testolactona, y goserelina acetato); inmunomoduladores (por ejemplo, aldesleukina); derivados de mostaza nitrogenada (por ejemplo, melfalán, clorambucilo, mecloretamina, y tiotepa) y esteroides (fosfato de betametasona y sodio y acetato de betametasona).

Los agentes quimioterapéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, agentes antimitóticos, alcaloides vegetales, agentes biológicos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y sintéticos.

Los agentes alquilantes representativos incluyen, por ejemplo, asaley, AZQ, BCNU, busulfan, bisulfan, carboxiftalatoplatino, CBDCA, CCNU, CHIP, clorambucilo, clorozotocina, cis -platino, clomesona, cianomorfolinodoxorrubicina, cyclodisone, ciclofosfamida, dianhidrogalactitol, fluorodopan, hepsulfam, hicantona, ifosfamida, melfalán, metil CCNU, mitomicina C, mitozolamida, mostaza nitrogenada, PCNU, piperazina, piperazinodiona, pipobroman, porfiromicina, espirohidantoina mostaza, estreptozotocina, teroxirone, tetraplatin, tiotepa, trietilenmelamina, mostaza nitrogenada de uracilo, y Yoshi-864.

Los agentes antimitóticos representativos incluyen, por ejemplo, alocolchicina, Halichondrin B, colchicina, derivados de la colchicina, dolastatina 10, maitansina, rhizoxin, derivados de paclitaxel, paclitaxel, tiocolchicina, tritil cisteína, sulfato de vinblastina, y sulfato de vincristina.

Los alcaloides vegetales representativos incluyen, por ejemplo, actinomicina D, bleomicina, L-asparaginasa, idarrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, mitramicina, mitomicina, daunorrubicina, VP-16-213, VM-26, navelbine y taxotere.

Los agentes biológicos representativos incluyen, por ejemplo, interferón alfa, BCG, G-CSF, GM-CSF e interleucina 2.

Los inhibidores de topoisomerasa I representativos incluyen, por ejemplo, camptotecina, derivados de camptotecina, y morfolinodoxorrubicina.

Los inhibidores de topoisomerasa II representativos incluyen, por ejemplo, mitoxantron, amonafide, m-AMSA, derivados de antrapirazol, pirazoloacridina, bisantreno HCL, daunorrubicina, desoxidoxorrubicina, menogarilo, N, N-dibenzil daunomicina, oxantrazol, rubidazona, VM-26 y VP-16.

Los compuestos sintéticos representativos incluyen, por ejemplo, hidroxiurea, procarbazina, o,p'-DDD, dacarbazina, CCNU, BCNU, cis-diamminodicloroplatino, mitoxantrona, CBDCA, levamisol, hexametilmelamina, ácido retinoico todo trans, gliadel y porfímero sódico.

Alternativamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos de unión a la tubulina y fármacos que afectan la dinámica y función de la tubulina. Esto incluye una variedad de fármacos que químicamente no se relacionan con alcaloides de vinca y taxanos (por ejemplo CP-248 [un derivado de exisulind] y ILX-651). Estos fármacos tienen efectos característicos sobre las células en fase G2M y pueden tener efectos funcionalmente independientes sobre las células en fase G1 y/o S.

Alternativamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos apoptóticos selectivos contra el cáncer (SAAND), que incluyen sulindac, aptosyn, CP-461, CP-248 y compuestos derivados de sulindac relacionados que inhiben una o más de las siguientes isozimas de fosfodiesterasa de GMP cíclico (cGMP PDE): 1, 2, 5.

Alternativamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos que inhiben los proteosomas (bortezomib o Velcade). Los proteosomas degradan muchas proteínas ubiquitinadas que se han marcado para su destrucción activa. Las proteínas ubiquitinadas incluyen muchas moléculas reguladoras críticas del ciclo celular y moléculas que regulan la apoptosis en etapas específicas del ciclo celular. Aunque los proteosomas pueden degradar proteínas a lo largo del ciclo celular, las proteínas que se degradan por los proteosomas incluyen algunas de las proteínas reguladoras más críticas del ciclo celular. La denominada "racionalidad del ciclo celular activo" puede aplicarse al tratamiento de enfermedades en diversas categorías, que incluyen cáncer, enfermedades inflamatorias/ autoinmunitarias, y enfermedades neurológicas que implican trastornos del ciclo celular y/o apoptosis.

Alternativamente, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos que inhiben la proteína de shock térmico 90 (HSP90), una 'chaperonina' que participa en la degradación de proteínas 'clientes' en la vía del proteosoma mediada por ubiquitina. Numerosos fármacos parecen ejercer su efecto antitumoral mediante la inhibición de la actividad ATPasa intrínseca de HSP90, que resulta en la degradación de "proteínas clientes" de HSP90 por medio de la vía del proteosoma por ubiquitina. Los ejemplos incluyen: geldanamicina, 17-alilamino geldanamicina, 17-demetoxigeldanamicina y radicicol.

Los agentes biológicos dependientes del ciclo celular adecuados o los agentes biológicos dependientes del programa incluyen fármacos, proteínas u otras moléculas que bloquean, impiden, o interfieren de cualquier otra manera con la progresión del ciclo celular en la fase G1, la interfase G1/S, la fase S, la interfase G2/M, o la fase M del ciclo celular. Estos fármacos son dependientes del ciclo celular o dependientes del programa.

Específicamente, los agentes biológicos dependientes del ciclo celular o los agentes biológicos dependientes del programa adecuados incluyen:
(1) Los análogos de nucleósidos de uridina, análogos de nucleósidos de timidina, y análogos de nucleósidos de uridina y timidina. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina, FUDR); 5-flurouracilo (5-FU); profármacos de 5-FU (por ejemplo capecitabina, 5'-desoxi-5-fluorouridina, ftorafur, flucitosina); bromodesoxiuridina; y yododexoyuridina.
(2) Moduladores de fluoropirimidinas. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, leurovorin, metotrexato y otros folatos; levamisol; acivicina; fosfonacetil-L-ácido aspártico (PALA); brequinar; 5-etiniluracilo; y uracilo.
(3) Análogos de citidina y análogos del nucleósido de citidina. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, citarabina (Ara-C, citosina arabinósido); gemcitabina (2',2'-difluorodesoxicitidina); y 5-azacitidina.
(4) Análogos de purinas y análogos de nucleósidos de purinas. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, 6-tioguanina;

6-mercaptopurina; azatioprina; adenosina arabinósido (Ara-A); 2',2'-difluorodesoxiguanosina; desoxicoformicina (pentostatina); cladribina (2-clorodesoxiadenosina); e inhibidores de adenosina desaminasa.

(5) Antifolatos. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, metotrexato; aminopterina; trimetrexato; edatrexato; ácido N10-propargil-5,8-dideazafólico (CB3717); ZD1694, ácido 5,8-dideazaisofólico (IAHQ); ácido 5,10-dideazatetrahidrofólico (DDATHF); ácido 5-desaza-fólico (sustrato eficiente para FPGS); PT523 (N alfa-(4-amino-4-desoxipteroil)-N delta-hemiftaloil-L-ornitina); 10-etil-10-desaza-aminopterina (DDATHF, lomatrexol); piritrexim; 10-EDAM; ZD1694; GW1843; PDX (10-propargil-10-desaza-aminopterina); folato de múltiple direccionamiento (es decir LY231514, permetrexado); cualquier inhibidor de la timidilato sintasa (TS) basado en folato; cualquier inhibidor de dihidrofolato reductasa (DHFR) basado en folato; cualquier inhibidor de la ribonucleótido glicinamida transformilasa (GARTF) basado en folato; cualquier inhibidor de folilpoliglutamato sintetasa (FPGS); y cualquier inhibidor de GAR formil transferasa (AICAR transformilasa) basado en folato.

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

(7) Radiotoxinas específicas de la fase S (análogos de desoxitimidina). Estos compuestos actúan en la fase S en todas las células que llevan a cabo la síntesis de ADN. Los compuestos se incorporan al ADN cromosómico durante la fase S. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, [125I]-yododesoxiuridina; [123I]-yododesoxiuridina; [124I]-yododesoxiuridina; [80mBr]-yododesoxiuridina; [131I]-yododesoxiuridina; y [211At]-astatina-desoxiuridina.

(8) Inhibidores de enzimas implicadas en el metabolismo de desoxinucleósidos/desoxinucleótidos. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, inhibidores de timidilato sintasa (TS); inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR); inhibidores de ribonucleótido glicinamida transformilasa (GARTF); inhibidores de folilpoliglutamato sintetasa (FPGS); inhibidores de GAR formil transferasa (AICAR transformilasa); inhibidores de ADN polimerasas (ADN Pol; por ejemplo afidicolina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa (RNR); inhibidores de la timidina quinasa (TK); e inhibidores de las enzimas topoisomerasa I (por ejemplo camptotecinas, irinotecán [CPT-11, camptosar], topotecán, NX-211 [lurtotecán], rubitecán, etcétera).

(9) Análogos de nucleósidos terminadores de la cadena de ADN. Estos compuestos actúan específicamente sobre las células en fase S y se incorporan al ADN cromosómico durante la fase S; terminan el crecimiento de la cadena de ADN. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, aciclovir; abacavir; valaciclovir; zidovudina (AZT); didanosina (ddI, didesoxicitidina); zalcitabina (ddC); estavudina (D4T); lamivudina (3TC); cualquier análogo de nucleósidos 2' 3'-didesoxi; y cualquier análogo de nucleósidos 2' 3'-didesoxi que termine la síntesis de ADN. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasas de receptores de factores de crecimiento que regulan la progresión a través de la fase G1, la interfase G1/S, o la fase S del ciclo celular (por ejemplo receptores de EGF, receptor de HER-2 neu/c-erbB2, receptores de PDGF, etcétera; [por ejemplo trastusumab, iressa, erbitux, tarceva]); inhibidores de tirosina quinasas no receptoras (por ejemplo familia c-src de tirosina quinasas; [por ejemplo Gleevec]); inhibidores de serina-treonina quinasas que regulan la progresión a través de la fase G1, la interfase G1/S o la fase S del ciclo celular (por ejemplo quinasas dependientes de ciclinas de G1, quinasas dependientes de ciclinas de G1/S, y quinasas dependiente de ciclinas de S [por ejemplo CDK2, CDK4, CDK5, CDK6]; quinasas activadas por mitógenos; vía de señalización de la MAP quinasa); inhibidores de ciclinas de la fase G1, la interfase G1/S o la fase S [por ejemplo ciclinas D1, D2, D3, E, y A]); inhibidores de proteínas G y cGMP fosfodiesterasas que regulan positivamente la progresión del ciclo celular en la fase G1, la interfase G1/S o la fase S del ciclo celular; fármacos que inhiben la inducción de factores de transcripción de respuesta temprana inmediata (por ejemplo quinasa c-jun N-terminal, c-myc); y fármacos que inhiben los proteosomas que degradan moléculas reguladoras 'negativas' del ciclo celular (por ejemplo p53, p27/Kipl; [por ejemplo bortezomib]).

(10) Citocinas, factores de crecimiento, factores anti-angiogénicos y otras proteínas que inhiben la progresión del ciclo celular en la fase G1 o la interfase G1/S del ciclo celular. Estos compuestos actúan en la fase G1, G1/S o S del ciclo celular en las células tumorales, y en algunos casos, en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, interferones; interleucinas; somatostatina y análogos de somatostatina (octreotida, sandostatina LAR); y muchos factores anti-angiogénicos inhiben la proliferación celular de células endoteliales en las fases G1 o G1/S del ciclo celular.

(11) Fármacos y compuestos que inhiben la progresión del ciclo celular en la interfase G2/M, o la fase M del ciclo celular. Estos compuestos actúan en la interfase G2/M o la fase M del ciclo celular en células tumorales, y en algunos casos, en células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, (a) fármacos dirigidos a los microtúbulos - taxanos (por ejemplo, taxol, taxotere, epotilonas, y otros taxanos y derivados); (b) fármacos dirigidos a los microtúbulos - alcaloides de vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina; vinflunina, vinorelbina, vinzolidina, nocadazol, y colchicinas); (c) fármacos dirigidos a los microtúbulos – otros (por ejemplo, estramustina, CP-248 y CP-461); (d) inhibidores de serina-treonina quinasas que regulan la progresión a través de la interfase G2/M o la fase M del ciclo celular (por ejemplo, inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas de G2/M (por ejemplo CDC2); inhibidores de ciclinas de la fase M (por ejemplo ciclina B) y cualquier fármaco que bloquee, impida, o interfiera de cualquier otra manera con la progresión del ciclo celular en la interfase G2/M, o la fase M del ciclo celular).

(12) Agentes radiofarmacéuticos útiles en la terapia de radiación y/o el diagnóstico. Una clase adecuada de radioisótopos decae mediante un proceso de desintegración nuclear conocido como el "Proceso de Auger" o "Cascada de Auger". Los isótopos emisores Auger generan electrones de acción corta que escinden eficazmente el ADN híbrido. Los radioisótopos emisores Auger adecuados incluyen, por ejemplo, 125-Yodo, 123-Yodo y 80m-Bromo. Los correspondientes nucleósidos de purina y pirimidina halogenados adecuados incluyen, por ejemplo, 5-125Yodo-2'-desoxiuridina, 5-123Yodo-2'-desoxiuridina, 5-80mBromo-2'-desoxiuridina y 8-80mBromo-2'-guanidina.

Factores de crecimiento

Muchos factores de crecimiento y citocinas tienen la capacidad de estimular a las células malignas para que atraviesen puntos específicos en el ciclo celular. Por ejemplo, G-CSF o GM-CSF pueden estimular a los blastos leucémicos en la leucemia mieloide aguda para que atraviesen la interfase G1/S. Esto aumenta la susceptibilidad de las células a los fármacos específicos del ciclo celular, tal como la citarabina. Se han analizado estrategias similares mediante el uso de EGF y fármacos citotóxicos para los tumores sólidos. Para responder al factor de crecimiento, las células deben estar en una etapa específica del ciclo celular, por ejemplo, en la interfase G1/S. La presencia continua de un factor de crecimiento puede ser beneficiosa, porque en cualquier momento determinado, solo un subconjunto de los blastos está en G1/S. Por lo tanto, los factores de crecimiento actúan de una manera específica del ciclo celular. Una lógica similar puede aplicarse al uso de factores de crecimiento hematopoyético usados para tratar la neutropenia, la anemia y la trombocitopenia.

Como tal, los factores de crecimiento peptídicos / proteicos pueden emplearse en la presente invención para promover la supervivencia de linajes normales de células no malignas. Un beneficio en el uso de tales sustancias es la capacidad de proteger las células proliferantes en la médula ósea, la piel, la mucosa oral y gastrointestinal, y los folículos pilosos.

Los ejemplos de sustancias dentro de esta categoría incluyen, por ejemplo, factores de crecimiento hematopoyético: G-CSF, GM-CSF, eritropoyetina, trombopoyetina y derivados biológicamente activos de estos péptidos; factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) para la mucositis; péptido estimulante de linfocitos B (BLys); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), TGF-alfa y factores de crecimiento relacionados; interleucinas (por ejemplo IL-2, IL-6); otras citocinas, factores de crecimiento y péptidos que estimulan la proliferación de células no malignas que es necesario proteger.

Factores de crecimiento / citocinas terapéuticos

Algunos factores de crecimiento / citocinas terapéuticos pueden inhibir la proliferación celular de células cancerosas y/o células neovasculares en etapas específicas del ciclo celular. Por ejemplo, interferones, somatostatina, octreótido y análogos de estos, trombospondina y troponina-I inhiben la proliferación celular endotelial neovascular mediante la reducción de la tasa a la cual las células entran en fase S. Como tal, cualquiera o más de estas sustancias pueden emplearse en la presente invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan con el uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los ingredientes activos: (1) se co-formulan y administran o entregan simultáneamente en una formulación combinada; (2) se entregan de manera alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se entregan en una terapia de alternancia, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o entregan secuencialmente, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general durante la terapia de alternancia, una dosis eficaz de cada ingrediente activo se administra de forma secuencial, es decir, consecutivamente, mientras en una terapia combinada, las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

Metabolitos de los compuestos de la invención

Dentro del alcance de esta invención también están los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similares, del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Dichos productos típicamente se identifican mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C^{14} o H^{3}) de la invención, la administración del mismo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0.5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, conejillo de Indias, mono, o al hombre, que permita suficiente tiempo para que ocurra su metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y el aislamiento de sus productos de conversión a partir de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente debido a que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que se conservan en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma manera que en los estudios convencionales del metabolismo de fármacos que conocen bien los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren de cualquier otra manera *in vivo,* son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad contra el cáncer por sí mismos.

Las recetas y los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en las secreciones gastrointestinales sustitutas se conocen. En la presente descripción los compuestos se definen como estables en el sistema gastrointestinal cuando menos de aproximadamente el 50 por ciento en mol de los grupos protegidos se desprotegen en el jugo intestinal sustituto o gástrico tras la incubación durante 1 hora a 37 °C. Simplemente porque los compuestos sean estables en el sistema gastrointestinal no significa que no puedan ser hidrolizados *in vivo.*

En una modalidad de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, el término "aislado y purificado" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo sangre, tejido, células, etcétera). En una modalidad específica de la invención, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 50 % en peso libre de materiales biológicos; en otra modalidad específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 75 % en peso libre de materiales biológicos; en otra modalidad específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 90 % en peso libre de materiales biológicos; en otra modalidad específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 98 % en peso libre de materiales biológicos; y en otra modalidad, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 99 % en peso libre de materiales biológicos. En otra modalidad específica, la invención proporciona un compuesto o conjugado de la invención que se ha preparado sintéticamente (por ejemplo, ex vivo).

La actividad contra el cáncer de un compuesto puede determinarse mediante el uso de modelos farmacológicos que se conocen bien en la técnica, o mediante el uso de la Prueba A descrita más adelante.

Prueba A: Ensayo citostático de cultivo de células (GI_{50})

Este ensayo se basa en la cuantificación de conteos celulares mediante una detección colorimétrica de las proteínas asociadas a las células. El ensayo se fundamenta en la capacidad de la sulforhodamina B (SRB) para unirse a componentes proteicos de las células que se han fijado a las placas de cultivo de tejidos mediante ácido tricloroacético (TCA). SRB es un colorante aminoxanteno de color rosado brillante con dos grupos sulfónicos que se unen a residuos de aminoácidos básicos en condiciones ácidas ligeras, y se disocia en condiciones básicas. Como la unión del SRB es estequiométrica, la cantidad de colorante extraído de las células teñidas es directamente proporcional a la masa celular.

Líneas celulares: Todas las líneas celulares se obtienen de ATCC (Manassas, VA). Los medios de cultivo que contienen Glutamax, y tripsina se adquieren de Invitrogen (Carlsbad, CA). La doxorrubicina, clofarabina, TCA y SRB son de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). La gemcitabina se obtiene de Moravek Biochemicals (Brea, CA)

Protocolo de ensayo:

1. Mantener las líneas celulares en los medios mencionados en la tabla 1. Tripsinizar las células subconfluentes, contarlas, y ajustar las concentraciones de células de acuerdo con los conteos celulares mencionados en la tabla 1.
2. Distribuir las células en las placas de 96 pocillos en 150 µl de medios. Incubar las placas durante la noche en incubadora de CO_2 humidificada a 37 °C.
3. Fijar una placa de cada línea celular con TCA. Descartar los medios de cultivo de las placas con un giro suave y añadir 100 µl de TCA al frío 10 % (vol/vol) a cada pocillo. Incubar las placas en un refrigerador de 4 grados durante 1 hora. Descartar el TCA de las placas con un giro suave. Enjuagar las placas cuatro veces en un lavabo que contiene agua corriente. Almacenar las placas a temperatura ambiente. Estas placas representan los conteos celulares en el día cero.
4. Preparar un conjunto de soluciones de medios que contienen diversas concentraciones de los compuestos analizados mediante la obtención de diluciones en serie en 5 veces en placa de 96 pocillos. Añadir 50 µl de los compuestos diluidos por pocillo. Incluir controles con células no tratadas y células tratadas con doxorrubicina, clofarabina y gemcitabina.
5. Incubar las placas durante 5 días a 37 °C.
6. Fijar las placas con TCA. Descartar los medios de cultivo de las placas mediante un giro suave y añadir 100 µl de TCA frío al 10 % (vol/vol) para cada pocillo. Incubar las placas en un refrigerador de 4 grados durante 1 hora. Descartar el TCA de las placas mediante un giro suave. Enjuagar las placas cuatro veces en un lavabo que contiene agua corriente.
7. Eliminar el exceso de agua dando pequeños golpes a las placas hacia abajo, suavemente sobre una toalla de papel. Dejar que las placas se sequen al aire a temperatura ambiente.
8. Añadir 100 µl de solución de SRB a 0.057 % en ácido acético al 1 % (vol/vol) a cada pocillo de las placas fijadas con TCA en el día cero y cinco. Dejar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
9. Girar las placas suavemente para eliminar el SRB. Enjuagar las placas cuatro veces con ácido acético al 1 % (vol/vol).
10. Almacenar las placas en incubadora a 37° para facilitar un secado más rápido.
11. Una vez que las placas estén completamente secas, añadir 200 µl de solución base de Tris 10 mM (pH 10.5) a cada pocillo. Dejar a temperatura ambiente durante 30 minutos para que el SRB se solubilice.
12. Medir la OD a 500 nm en un lector de microplacas.
13. Calcular el porcentaje de inhibición del crecimiento celular mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\%\ \text{del crecimiento celular control} = 100 \times (OD_{\text{muestra}} - OD_{\text{día 0}}\ \text{media})/(OD_{\text{control neg}} - OD_{\text{día 0}}\ \text{media})$$

Para la determinación de GI_{50}, realizar un gráfico de curvas de dosis-respuesta entre la concentración del compuesto y el por ciento de inhibición del crecimiento. Los valores de GI_{50} pueden derivarse mediante ajuste de las curvas de dosis-respuesta con el uso de una ecuación sigmoidea de dosis respuesta.

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

Los compuestos representativos de la invención típicamente tienen actividad contra una o más de las líneas celulares anteriores con una GI_{50} de menos de aproximadamente 20 µm. Algunos compuestos representativos de la invención tienen actividad contra una o más de las líneas celulares anteriores con una GI_{50} de menos de aproximadamente 1 µm. Aún otros compuestos representativos de la invención tienen actividad contra una o más de las líneas celulares anteriores con una GI_{50} de menos de aproximadamente 0.1 µm.

Los datos de la Prueba A para los compuestos representativos de la invención se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1

G150 (µM)							
Pulmón		Próstata		Colon		Mama	
	A549	**NCIH23**	**DU145**	**PC3**	**HCT116**	**HCT15**	**Hs578**
Ejemplo 1	4.404		1.242		2.560		4.684
Ejemplo 2	>20		15.708		>20		>20
Ejemplo 3	>20		1.306		>20		>20
Ejemplo 4	>20		0.729		>20		2.522
Ejemplo 5	0.088	4.198	0.007	0.091	0.078	0.020	0.049
Ejemplo 6	0.045	4.100	0.009	0.067	0.049	0.078	0.101
Ejemplo 7	>20	2.505	0.630	1.275	>20	2.436	1.275
Ejemplo 8	0.409	4.389	0.019	0.104	0.484	0.208	0.294
Ejemplo 9	2.594	2.490	0.094	0.194	3.690	0.224	1.942
Ejemplo 10	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
Ejemplo 11	0.252	0.028	0.030	0.052	0.447	0.030	0.053
Ejemplo 12	0.073	0.697	0.036	0.150	0.092	0.086	0.264
Ejemplo 13	0.627	4.240	0.032	0.092	0.216	0.098	0.711
Ejemplo 14	0.365	2.319	0.030	0.384	0.500	0.163	0.442
Ejemplo 15	0.230	2.518	0.028	0.012	0.342	0.005	0.290

Ejemplo 16	3.251	3.226	0.409	0.560	7.314	1.061	3.937
Ejemplo 17	6.233	5.226	0.075	0.427	5.685	0.674	3.056
Ejemplo 18	4.858		0.387		>20		>20
Ejemplo 19	12.854		0.581		>20		19.150
Ejemplo 20	0.109	4.302	0.005	0.075	0.039	0.057	0.175
Ejemplo 21	0.061	4.700	0.009	0.083	0.009	0.018	0.132
Ejemplo 22	0.195	2.607	0.009	0.176	0.453	0.111	0.315
Ejemplo 23	0.060	4.637	0.005	0.087	0.018	0.039	0.177
Ejemplo 24	0.379	2.950	0.066	0:105	0.145	0.179	0.813
Ejemplo 25	0.902	4.983	0.024	0.175	1.265	0.361	0.566
Ejemplo 26	>20	7.620	0.887	2.113	>20	3.591	2.113
Ejemplo 27	0.126	1.597	0.010	0.060	0.255	0.065	0.356
Ejemplo 28	2.468	5.016	0.138	0.263	1.417	0.290	13.175
Ejemplo 29	15.190	13.230	10.000	>20	>20	8.146	>20
Ejemplo 30	0.375	2.016	0.013	0.035	0.275	0.081	1.643
Ejemplo 31	1.052	5.259	0.054	1.203	1.961	0.632	1.582
Ejemplo 32	0.378	4.538	0.018	0.118	0.101	0.148	0.109

Se ha encontrado además que los compuestos representativos de la invención inhiben la adenosina quinasa de Mycobacterium. En consecuencia, en una modalidad, la invención proporciona, además, un método para inhibir una adenosina quinasa (por ejemplo una adenosina quinasa de Mycobacterium) que comprende poner en contacto la adenosina quinasa con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la descripción proporciona, además, el uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método para tratar una enfermedad asociada con una actividad adenosina quinasa en un animal, que comprende administrar a un animal (por ejemplo un mamífero tal como un ser humano) con necesidad de dicha terapia, una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que inhibe eficazmente la adenosina quinasa. Las enfermedades asociadas con la actividad adenosina quinasa pueden incluir inflamación, sepsis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades autoinmunitarias, quemaduras, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, conjuntivitis, iridociclitis, isquemia, daño por reperfusión, enfermedad vascular periférica, pancreatitis, ateroesclerosis, meningitis, vasculitis, dermatitis, miositis, inflamación renal, sepsis, septicemia (por ejemplo endotoxemia), y choque séptico (por ejemplo choque endotóxico).

En otra modalidad, la descripción proporciona, además, el uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método para tratar la tuberculosis en un animal (por ejemplo un mamífero tal como un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este al animal.

En otra modalidad, la descripción proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este para preparar un medicamento para inhibir una adenosina quinasa en un animal (por ejemplo un mamífero tal como un ser humano).

En otra modalidad, la descripción proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este para preparar un medicamento para tratar una enfermedad asociada con una actividad adenosina quinasa en un animal (por ejemplo un mamífero tal como un ser humano).

En otra modalidad, la descripción proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este para preparar un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis en un animal (por ejemplo un mamífero tal como un ser humano).

Abreviaturas

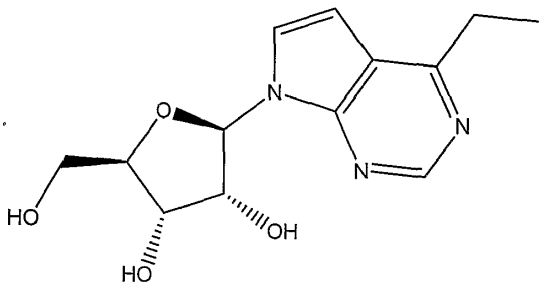
AcOEt acetato de etilo
Boc *terc*-butoxicarbonilo
bd doblete amplio

bs	singlete amplio
Bu	butilo
Bz	benzoilo
calcd	calculado
cat.	catalizador
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doblete de tripletes
Et	etilo
EDTA:	ácido etilendiaminotetraacético
FAB	bombardeo rápido de átomos
gem	geminal
HR	alta resolución
I	ipso
IR	espectroscopía infrarroja
m	multiplete
m	meta
Me	metilo
MeOH	metanol
MeONa	metóxido de sodio
MS	Espectrometría de masa
v	número de onda
NMR	resonancia magnética nuclear
o	orto
p	para
Ph	fenilo
PPh_3	trifenilfosfina
Py	piridilo
pirr	pirrolilo
q	cuarteto
rel.	relativo
RT	temperatura ambiente
s	singlete
sat.	saturada
sol.	solución
t	triplete
TBS	*terc*-butildimetilsililo
td	triplete de dobletes
TDA-1	tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TPPTS	trisulfonato de sodio trifenilfosfina
Tr	tritilo, trifenilmetilo
vic	vicinal

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

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

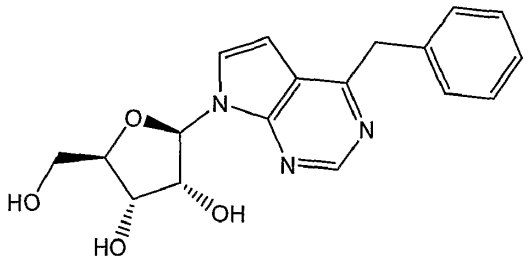


El compuesto **2a** (149 mg, 0.34 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (3.5 %→ 4 % MeOH en $CHCl_3$) produce el nucleósido **3a** (100 mg, cuantitativo) como un sólido incoloro vidrioso. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 1.30 (t, 3H, J_{vic} = 7.6, C**H**$_3$CH$_2$); 2.99 (q, 2H, J_{vic} = 7.6, C**H**$_2$CH$_3$); 3.54 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.8, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.63 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.91 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.11 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.8, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.43 (td, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.5, $J_{2',1'}$ = 6.3, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.13 (t, 1H, $J_{OH,5'}$= 5.8, 5.3, OH-5'); 5.19 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.8, OH-3'); 5.35 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.5, OH-2'); 6.18 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.3, H-1'); 6.77 (dd, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, $J_{5,2}$ = 0.4, H-5); 7.78 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.69 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 12.93 (CH_3CH_2); 27.97 (CH_2CH_3); 61.87 (CH_2-5'); 70.87 (CH-3'); 74.18 (CH-2'); 85.38 (CH-4'); 87.02 (CH-1'); 100.09 (CH-5); 117.38 (C-4a); 126.78 (CH-6); 150.73 (C-7a); 151.15 (CH-2); 163.77 (C-4). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 149 (45), 280 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{13}H_{18}N_3O_4$ [M+H] 280.1297, encontrado 280.1293.

El compuesto intermediario **2a** se prepara de la siguiente manera.

a. 4-Etil-7-{2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2a). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina protegido **1** (200 mg, 0.454 mM), trietilaluminio (sol. de 1 M en THF, 910 µl 0.91 mM) y Pd(PPh$_3$)$_4$ (26 mg, 0.022 mM) en THF (5 ml) se agita a 70 °C durante 20 horas. La mezcla se diluye con hexano (30 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 10 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con hexano (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 10:1 → 6:1) para producir el producto **2a** como un aceite incoloro (162 mg, 82 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.046 y 0.053 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.90 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.39 (q, 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 1.393 (t, 3H, J_{vic} = 7.7, C**H**$_3$CH$_2$); 1.65 (q, 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.04 (q, 2H, J_{vic} = 7.7, C**H**$_2$CH$_3$); 3.79 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.87 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.8, H-5'a); 4.33 (m, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, 3.8, $J_{4',3'}$ = 3.1, $J_{4',2'}$ = 0.4, H-4'); 4.98 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.3, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.5, H-3'); 5.13 (ddd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 3.1, $J_{2',4'}$ = 0.4, H-2'); 6.41 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.1, H-1'); 6.58 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.43 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.81 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): - 5.50 y -5.40 (CH_3Si); 12.87 (**C**H$_3$CH$_2$); 18.37 (**C**(CH$_3$)$_3$); 25.47 ((**C**H$_3$)$_2$C); 25.90 ((CH$_3$)$_3$**C**); 27.34 ((**C**H$_3$)$_2$C); 28.61 (**C**H$_2$CH$_3$); 63.37 (CH_2-5'); 80.94 (CH-3'); 84.80 (CH-2'); 85.96 (CH-4'); 90.17 (CH-1'); 100.09 (CH-5); 114.11 (**C**(CH$_3$)$_2$); 117.70 (C-4a); 125.60 (CH-6); 150.39 (C-7a); 151.64 (CH-2); 164.25 (C-4).

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



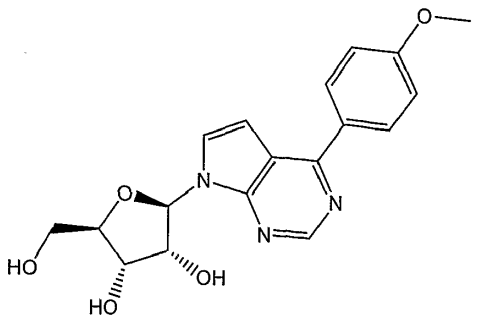
El compuesto **2b** (183 mg, 0.37 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (MeOH al 3 % en $CHCl_3$) produce el nucleósido **3b** (107 mg, 85 %) como un sólido incoloro vidrioso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.55 y 3.63 (2 × dd, 2H, J_{gem} = 11.9, $J_{5',4'}$ = 3.9, H-5'); 3.93 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 4.11 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.0, $J_{3',4'}$ = 3.2, H-3'); 4.42 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.0, H-2'); 4.43 (s, 2H, CH_2Ph); 4.7-5.3 (bs, 3H, OH-2',3',5'); 6.21 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 6.90 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.22 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7.29 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7.38 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7.94 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.87 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): 39.91 (CH_2Ph); 61.67 (CH_2-5'); 70.78 (CH-3'); 74.32 (CH-2'); 85.60 (CH-4'); 87.11 (CH-1'); 101.30 (CH-5); 117.64 (C-4a); 126.92 (CH-*p*-Ph); 128.48 (CH-6); 128.76 (CH-*m*-Ph); 129.25 (CH-*o*-Ph); 137.66 (C-*i*-Ph); 149.22 (CH-2); 151.01 (C-7a); 159.30 (C-4). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 210 (100), 342 (85)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{18}H_{20}N_3O_4$ [M+H] 342.1454, encontrado 342.1467.

El compuesto intermediario **2b** se prepara de la siguiente manera.

a. 4-Benzil-7-{2,3-*O*-isopropilideno-5-O-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2b). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina protegido **1** (191 mg, 0.43 mM), bromuro de bencilzinc (sol. de 0.5 M en THF, 1.75 ml, 0.875 mM) y Pd(PPh$_3$)$_4$ (25 mg, 0.022 mM) en THF (5 ml) se agita a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se diluye con hexano (25 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 10 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con hexano (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) para producir el producto **2b** como un aceite incoloro (201 mg, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.02 y 0.04 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.88 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.38 (q, 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 1.64 (q, 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.77 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.86 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.8, H-5'a); 4.31 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, 3.8, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.35 (s, 2H, CH_2Ph); 4.96 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.3, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.10 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 3.1, H-2'); 6.39 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.1, H-1'); 6.43 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.21 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7.25-7.33 (m, 4H, H-*o*,*m*-Ph); 7.39 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): - 5.50 y -5.40 (CH_3Si); 18.37 (**C**(CH$_3$)$_3$); 25.47 ((**C**H$_3$)$_2$C); 25.90 ((CH$_3$)$_3$**C**); 27.34 ((**C**H$_3$)$_2$C); 42.27 (CH_2Ph); 63.38 (CH_2-5'); 80.96 (CH-3'); 84.79 (CH-2'); 85.99 (CH-4'); 90.21 (CH-1'); 100.37 (CH-5); 114.15 (**C**(CH$_3$)$_2$); 118.28 (C-4a); 126.00 (CH-6); 126.60 (CH-*p*-Ph); 128.57 y 129.07 (CH-*o*,*m*-Ph); 138.11 (C-*i*-Ph); 150.81 (C-7a); 151.65 (CH-2);

161.14 (C-4). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 210 (30), 292 (10), 496 (95)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{27}H_{38}N_3O_4Si$ [M+H] 496.2632, encontrado 496.2636.

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

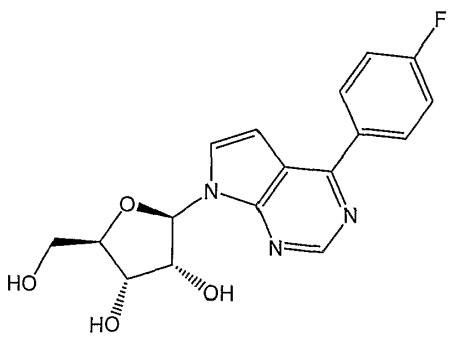


El compuesto **2d** (463 mg, 0.90 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (1 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (5 %→ 6 % MeOH en $CHCl_3$) produce el nucleósido crudo **3d** (405 mg, 125 %), que se purifica de nuevo mediante cromatografía en fase inversa para proporcionar el producto deseado (200 mg, 62 %) como un sólido incoloro vidrioso. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.57 y 3.66 (2 × dd, 2H, J_{gem} = 11.9, $J_{5',4'}$ = 4.0, H-5'); 3.87 (s, 3H, CH_3O); 3.94 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.14 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.46 (dd, 1H, $J_{2,1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 6.28 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.03 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.16 (m, 2H, H-*m*-C_6H_4OMe); 7.97 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.17 (m, 2H, H-*o*-C_6H_4OMe); 8.86 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 55.58 (CH_3O); 61.73 (CH_2-5'); 70.77 (CH-3'); 74.29 (CH-2'); 85.42 (CH-4'); 86.97 (CH-1'); 101.43 (CH-5); 114.59 (CH-*m*-C_6H_4OMe); 114.94 (C-4a); 128.16 (CH-6); 129.38 (C-*i*-C_6H_4OMe); 150.59 (CH-2); 152.00 (C-7a); 155.47 (C-4); 161.39 (C-*p*-C_6H_4OMe). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 226 (100), 240 (30), 268 (20), 358 (15)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{18}H_{20}N_3O_5$ [M+H] 358.1403, encontrado 358.1414.

El compuesto intermediario **2d** se prepara de la siguiente manera.

a. 7-{2,3-*O*-Isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-4-(4-metoxifenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2d). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1** (415 mg, 0.94 mM), ácido 4-metoxifenilborónico (215 mg, 1.41 mM), K_2CO_3 (195 mg, 1.4 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0.047 mM) en tolueno (5 ml) se agita a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 7:1) para producir el producto **2d** como un aceite amarillento (482 mg, 100 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.06 y 0.07 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.90 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.40 y 1.67 (2 × q, 2 × 3H, *J*= 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.81 (dd, 1H, J_{gem} = 11.1, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.90 (dd, 1H, J_{gem} = 11.1, $J_{5'a,4'}$ = 3.8, H-5'a); 3.90 (s, 3H, CH_3O); 4.35 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, 3.8, $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 5.00 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.3, $J_{3',4'}$ = 3.2, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.15 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 3.0, H-2'); 6.48 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.0, H-1'); 6.83 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.07 (m, 2H, H-*m*-C_6H_4OMe); 7.53 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.09 (m, 2H, H-*o*-C_6H_4OMe); 8.93 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.48 y -5.37 (CH_3Si); 18.39 (**C**$(CH_3)_3$); 25.49 ((**C**$H_3)_2$C); 25.92 ((**C**$H_3)_3$C); 27.36 ((**C**$H_3)_2$C); 55.40 (CH_3O); 63.39 (CH_2-5'); 80.93 (CH-3'); 84.93 (CH-2'); 86.03 (CH-4'); 90.22 (CH-1'); 101.51 (CH-5); 114.13 (**C**$(CH_3)_2$); 114.18 (CH-*m*-C_6H_4OMe); 115.85 (C-4a); 126.38 (CH-6); 130.32 (CH-*o*-C_6H_4OMe); 130.65 (C-*i*-C_6H_4OMe); 151.59 (C-7a); 151.66 (CH-2); 157.21 (C-4); 161.23 (C-*p*-C_6H_4OMe). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 226 (25), 512 (45)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{27}H_{38}N_3O_5Si$ [M+H] 512.2581, encontrado 512.2575.

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



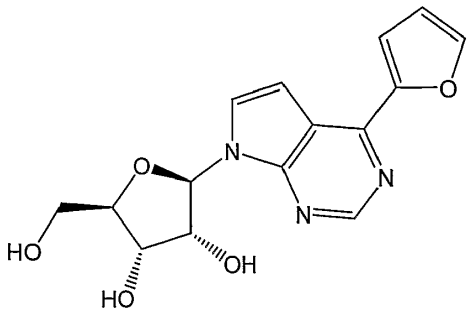
El compuesto **2e** (328 mg, 0.66 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (5 %→ 6 % MeOH en $CHCl_3$) produce el nucleósido **3e** (214 mg, 94 %) como un sólido blanco. El compuesto se cristaliza a partir de

MeOH/cloroformo. H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.6, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.95 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.14 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3',OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.46 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$=5.1, H-2'); 5.09 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.6, 5.4, OH-5'); 5.19 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.39 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.29 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.02 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.43 (m, 2H, H-*m*-C_6H_4F); 7.98 (d, 1H, $J_{6,5}$= 3.8, H-6); 8.25 (m, 2H, H-*o*-C_6H_4F); 8.89 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 61.73 (CH_2-5'); 70.76 (CH-3'); 74.25 (CH-2'); 85.39 (CH-4'); 86.92 (CH-1'); 100.98 (CH-5); 115.38 (C-4a); 116.09 (d, $J_{C,F}$ = 22, CH-*m*-C_6H_4F); 128.33 (CH-6); 131.13 (d, $J_{C,F}$ = 9, CH-*o*-C_6H_4F); 134.15 (d, $J_{C,F}$ = 3, *C-i*-C_6H_4F); 151.13 (CH-2); 152.17 (C-7a); 155.10 (C-4); 163.55 (d, $J_{C,F}$ = 248, C-*p*-C_6H4F). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6): -111.14. IR (KBr): v= 1627, 1606, 1568, 1515, 1460, 1357, 1235, 1098, 1049 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 214 (100), 346 (35)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{17}H_{17}FN_3O_4$ [M+H] 346.1203, encontrado 346.1212.

El compuesto intermediario 2e se prepara de la siguiente manera.

a. 4-(4-Fluorofenil)-7-{2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2e). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1** (409 mg, 0.93 mM), ácido 4-fluorofenilborónico (195 mg, 1.39 mM), K_2CO_3 (192 mg, 1.39 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (54 mg, 0.047 mM) en tolueno (5 ml) se agita a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 10:1 → 7:1) para producir el producto **2e** como un aceite incoloro (356 mg, 77 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.07 y 0.08 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.91 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.41 (q, 3H, *J* = 0.7, $(CH_3)_2C$); 1.67 (q, 3H, *J* = 0.7, $(CH_3)_2C$); 3.82 (dd, 1H, J_{gem} = 11.3, $J_{5'b,4'}$ = 3.8, H-5'b); 3.91 (dd, 1H, J_{gem} = 11.3, $J_{5'a,4'}$ = 3.6, H-5'a); 4.37 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.8, 3.6, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 5.00 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.2, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.13 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 3.1, H-2'); 6.50 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.1, H-1'); 6.80 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.25 (m, 2H, H-*m*-C_6H_4F); 7.59 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.11 (m, 2H, H-*o*-C_6H_4F); 8.96 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.51 y -5.38 (CH_3Si); 18.38 (**C**$(CH_3)_3$); 25.45 ((**C**$H_3)_2$C); 25.89 ((**C**$H_3)_3$C); 27.35 ((**C**$H_3)_2$C); 63.38 (CH_2-5'); 80.85 (CH-3'); 84.96 (CH-2'); 85.95 (CH-4'); 90.18 (CH-1'); 101.15 (CH-5); 114.16 (**C**$(CH_3)_2$); 115.85 (d, $J_{C,F}$ = 22, CH-*m*-C_6H_4F); 116.11 (C-4a); 126.84 (CH-6); 130.73 (d, $J_{C,F}$ = 9, CH-*o*-C_6H_4F); 134.17 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-*i*-C_6H_4F); 151.60 (C-7a); 151.63 (CH-2); 156.42 (C-4); 163.93 (d, $J_{C,F}$ = 250, C-*p*-C_6H_{4F}). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): - 111.16. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 214 (20), 500 (30)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{26}H_{35}FN_3O_4Si$ [M+H] 500.2381, encontrado 500.2366.

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



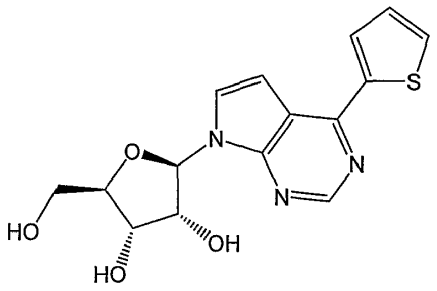
El compuesto **2f** (276 mg, 0.58 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/AcOEt para producir el producto **3f** como un polvo de color beige (117 mg, 63 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.57 y 3.66 (2 × dd, 2H, J_{gem} = 11.9, $J_{5',4'}$ = 4.0, H-5'); 3.94 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.13 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.45 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$= 5.1, H-2'); 6.25 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 6.80 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 1.7, H-4-furil); 7.08 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.50 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{3,5}$= 0.7, H-3-furil); 7.95 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.07 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.7, $J_{5,3}$ = 0.7, H-5-furil); 8.78 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): 61.74 (CH_2-5'); 70.76 (CH-3'); 74.24 (CH-2'); 85.40 (CH-4'); 86.88 (CH-1'); 101.41 (CH-5); 112.79 (C-4a); 112.89 (CH-4-furil); 113.62 (CH-3-furil); 128.32 (CH-6); 146.36 (C-4); 146.60 (CH-5-furil); 151.00 (CH-2); 152.24 (C-7a); 152.43 (C-2-furil). IR (KBr): v= 1675, 1601, 1564, 1462, 1353, 1237, 1207, 1188, 1099, 1051, 1016 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 186 (100), 318 (10)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_4$[M+H] 318.1090, encontrado 318.1089.

El compuesto intermediario **2f** se prepara de la siguiente manera.

f. 4-(Furan-2-il)-7-{2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2f). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1** (294 mg, 0.67 mM), 2-(tributilstannil)furano (252 µl, 0.80 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (24 mg, 0.03 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 → 10:1) produce el producto **2f** como una espuma incolora (293 mg, 93 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.069 y 0.074 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.91 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.40 y 1.67 (2 × q, 2 × 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.81 (dd, 1H, Jg_{em} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 3.90 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.5, H-5'a); 4.36 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.5, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.99 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.3, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.12 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 3.1, H-2'); 6.47 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.1, H-1'); 6.64 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 1.7, H-4-furil); 7.05 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.41 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{3,5}$ = 0.8, H-3-furil); 7.56

(d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 7.72 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.7, $J_{5,3}$ = 0.8, H-5-furil); 8.87 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.50 y -5.38 (CH_3Si); 18.38 (**C**$(CH_3)_3$); 25.45 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 25.90 (($\mathbf{C}H_3)_3C$); 27.33 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 63.36 (CH_2-5'); 80.85 (CH-3'); 84.92 (CH-2'); 85.94 (CH-4'); 90.04 (CH-1'); 102.11 (CH-5); 112.36 (CH-4-furil); 112.97 (CH-3-furil); 113.55 (C-4a); 114.13 (**C**$(CH_3)_2$); 126.80 (CH-6); 145.11 (CH-5-furil); 147.12 (C-4); 151.41 (CH-2); 151.82 (C-7a); 152.95 (C-2-furil). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 186 (20), 472 (45)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{24}H_{34}N_3O_6Si$ [M+H] 472.2268, encontrado 472.2274.

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

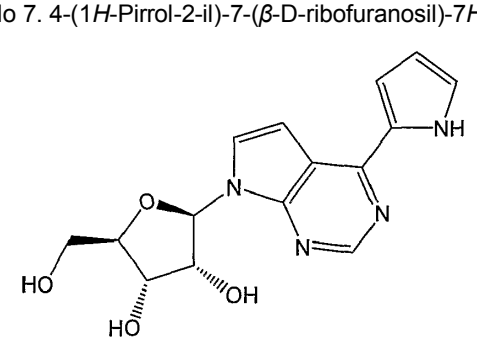


El compuesto **2g** (200 mg, 0.41 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. El residuo se cristaliza a partir de MeOH/AcOEt para producir el producto **3g** como un polvo amarillo (85 mg, 62 %). La cromatografía en fase inversa de los licores madre proporcionó 36 mg adicionales (26 %) del producto. Por lo tanto el rendimiento total del producto **3 g** es 88 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.57 y 3.66 (2 × dd, 2H, J_{gem}=11.9, $J_{5',4'}$ = 4.0, H-5'); 3.94 (q, 1H, $J_{4',6'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.14 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.0, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.45 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$= 5.0, H-2'); 6.25 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.18 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.31 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.1, $J_{4,3}$ = 3.8, H-4-tienil); 7.86 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.1, $J_{5,3}$ = 1.0, H-5-tienil); 7.97 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.18 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,5}$ = 1.0, H-3-tienil); 8.75 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): 61.70 (CH_2-5'); 70.72 (CH-3'); 74.26 (CH-2'); 85.36 (CH-4'); 86.95 (CH-1'); 100.95 (CH-5); 113.12 (C-4a); 128.40 (CH-6); 129.23 (CH-4-tienil); 129.72 (CH-3-tienil); 130.88 (CH-5-tienil); 142.56 (C-2-tienil); 150.23 (C-4); 150.91 (CH-2); 152.18 (C-7a). IR (KBr): v= 1628, 1569, 1513, 1451, 1414, 1355, 1099, 1051 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z*(rel. %): 202 (45), 334 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}N_3O_4S$ [M+H] 334.0862, encontrado 334.0869.

El compuesto intermediario **2g** se prepara de la siguiente manera.

a. 7-{2,3-*O*-Isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-4-(tiofen-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2g). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1**(208 mg, 0.47 mM), 2-(tributilstannil)tiofeno (165 µl, 0.52 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (17 mg, 0.02 mM) en DMF (2 ml) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 50:1 → 15:1) produce el producto **2g** como una espuma incolora (219 mg, 95 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.070 y 0.074 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.91 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.40 y 1.67 (2 × q, 2 × 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.82 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.8, H-5'b); 3.91 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.6, H-5'a); 4.36 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.8, 3.6, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.99 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.3, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.13 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 3.0, H-2'); 6.47 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.0, H-1'); 6.91 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.24 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,3}$ = 3.8, H-4-tienil); 7.57 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,3}$ = 1.1, H-5-tienil); 7.59 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 7.97 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,5}$ = 1.1, H-3-tienil); 8.87 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.50 y -5.37 (CH_3Si); 18.38 (**C**$(CH_3)_3$); 25.45 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 25.90 (($\mathbf{C}H_3)_3C$); 27.34 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 63.37 (CH_2-5'); 80.87 (CH-3'); 84.98 (CH-2'); 86.05 (CH-4'); 90.24 (CH-1'); 101.02 (CH-5); 114.00 (C-4a); 114.13 (**C**$(CH_3)_2$); 126.92 (CH-6); 128.36 (CH-4-tienil); 128.72 (CH-3-tienil); 129.56 (CH-5-tienil); 142.77 (C-2-tienil); 151.04 (C-4); 151.40 (CH-2); 151.70 (C-7a). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 202 (25), 488 (43)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{24}H_{34}N_3O_4SSi$ [M+H] 488.2039, encontrado 488.2032.

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



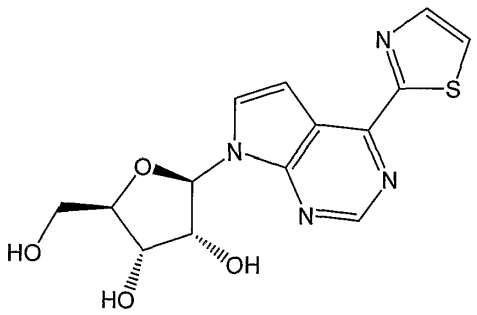
El compuesto **2h** (385 mg, 0.67 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. El residuo ha cristalizado después de la adición de poco MeOH para producir el producto **3h** como cristales amarillos (67 mg, 31 %). La cromatografía en fase

inversa de los licores madre proporciona producto **3h** adicional (112 mg, 52 %). El rendimiento total es 83 %. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.8, $J_{5'b,OH}$ = 5.6, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.8, $J_{5',a,OH}$ = 5.0, $J_{5',a,4'}$ = 4.2, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.2, 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.0, H-4'); 4.13 (bddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 4.0, $J_{3,OH}$ = 3.7, $J_{3',4'}$ = 3.0, H-3'); 4.45 (bddd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',OH}$ = 4.9, $J_{2',3'}$ = 4.0, H-2'); 5.12 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.6, 5.0, OH-5'); 5.16 (bd, 1H, $J_{OH,3'}$ = 3.7, OH-3'); 5.35 (bd, 1H, $J_{OH,2'}$ = 4.9, OH-2'); 6.21 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 6.30 (dt, 1H, $J_{4,3}$ = 3.8, $J_{4,5}$ = $J_{4,NH}$ = 2.4, H-4-pirr); 7.037 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.041 (ddd, 1H, $J_{5,NH}$ = 2.8, $J_{5,4}$= 2.4, $J_{5,3}$ = 1.3, H-5-pirr); 7.18 (ddd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,NH}$ = 2.5, $J_{3,5}$ = $J_{H,F}$ = 1.3, H-3-pirr); 7.82 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.68 (s, 1H, H-2); 11.80 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 61.82 (CH_2-5'); 70.79 (CH-3'); 74.15 (CH-2'); 85.30 (CH-4'); 87.01 (CH-1'); 101.04 (CH-5); 112.13 (C-4a); 112.19 (CH-4-pirr); 113.20 (CH-3-pirr); 122.86 (CH-5-pirr); 127.02 (CH-6); 129.11 (C-2-pirr); 148.99 (C-4); 150.85 (CH-2); 151.66 (C-7a). IR(KBr): v= 1578, 1560, 1515, 1458, 1271, 1132, 1110, 1058, 1017 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 317 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{17}N_4O_4$ [M+H] 317.1250, encontrado 317.1248. Anal. Calculado para $C_{15}H_{16}N_4O_4$: C, 56.96; H, 5.10; N 17.71. Encontrado: C, 56.54; H, 5.10; N 17.60.

El compuesto intermediario **2h** se prepara de la siguiente manera.

a. 4-{1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il)-7-{2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2h). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1** (403 mg, 0.92 mM), ácido 1-*N*-(Boc)-pirrol-2-borónico (289 mg, 1.37 mM), K_2CO_3 (253 mg, 1.83 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (53 mg, 0.05 mM) en dimetoxietano (4 ml)/H_2O (1 ml) se agita a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 18:1 → 17:1) para producir el producto **2h** como una espuma rojiza (397 mg, 76 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.057 y 0.063 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.90 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$); 1.28 (s, 9H, $(CH_3)_3CO$); 1.40 y 1.66 (2 × q, 2 × 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.79 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.89 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'3,4'}$ = 3.9, H-5'a); 4.33 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 4.99 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.5, $J_{3,4'}$ = 3.2, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.13 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.5, $J_{2',1'}$ = 2.9, H-2'); 6.33 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.4, $J_{4,5}$ = 3.2, H-4-pirrol); 6.44 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 2.9, H-1'); 6.56 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 6.67 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.4, $J_{3,5}$ = 1.7, H-3-pirrol); 7.46 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 3.2, $J_{5,3}$ = 1.7, H-5-pirrol); 7.49 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.88 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): -5.47 y -5.37 (CH_3Si); 18.38 ($SiC(CH_3)_3$); 25.51 ($(CH_3)_2C$); 25.91 ($(CH_3)_3CSi$); 27.37 ($(CH_3)_2C$); 27.41 ($(CH_3)_3CO$); 63.37 (CH_2-5'); 80.94 (CH-3'); 84.07 (O**C**$(CH_3)_3$); 84.95 (CH-2'); 86.01 (CH-4'); 90.23 (CH-1'); 101.25 (CH-5); 110.94 (CH-4-pirrol); 114.15 (**C**$(CH_3)_2$); 117.35 (C-4a); 117.80 (CH-3-pirrol); 124.98 (CH-5-pirrol); 126.39 (CH-6); 130.83 (C-2-pirrol); 149.07 (CO); 150.93 (C-7a); 151.16 (CH-2); 152.05 (C-4). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 471 (15), 515 (25), 571 (30)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{29}H_{43}N_4O_6Si$ [M+H] 571.2952, encontrado 571.2957.

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



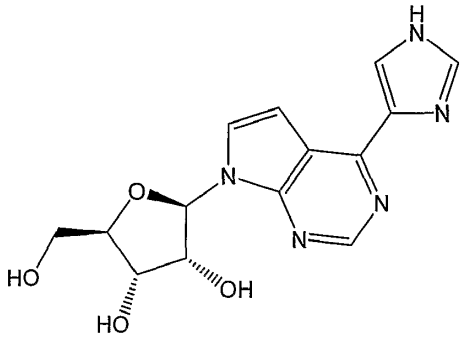
El compuesto **2i** (459 mg, 0.94 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (1 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (4 % MeOH en $CHCl_3$) produce el nucleósido 3i (268 mg, 85 %) como un sólido amarillo. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.58 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{6'b,OH}$ = 5.6, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 3.9, H-5'a); 3.96 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9 $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.14 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.0, $J_{3',OH}$ = 4.8, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.46 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.0, H-2'); 5.12 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.6, 5.3, OH-5'); 5.24 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.8, OH-3'); 5.44 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-5'); 6.28 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.30 (dd, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, $J_{5,2}$ = 0.4, H-5); 8.03 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.05 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 3.1, H-5-tiazolil); 8.21 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 3.1, H-4-tiazolil); 8.88 (s, 1H, H-2). ^{13}CNMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.80 (CH_2-5'); 70.87 (CH-3'); 74.43 (CH-2'); 85.56 (CH-4'); 86.94 (CH-1'); 102.21 (CH-5); 113.87 (C-4a); 124.27 (CH-5-tiazolil); 129.82 (CH-6); 145.80 (CH-4-tiazolil); 148.24 (C-4); 151.10 (CH-2); 152.92 (C-7a); 167.50 (C-2-tiazolil). IR (KBr): v= 1631, 1574, 1510, 1453, 1403, 1121, 1088, 1034 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 203 (70), 335 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{14}H_{15}N_4O_4S$ [M+H] 335.0814, encontrado 335.0824.

El compuesto intermediario **2i** se prepara de la siguiente manera.

a. 7-{2,3-*O*-Isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-4-(tiazol-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2i).Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1** (455 mg, 1.03 mM), 2-(tributilstannil)tiazol (611 mg, 1.63 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (36 mg, 0.05 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 30:1 → 20:1) produce el producto **2i** como un aceite incoloro (454 mg, 90 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$):

0.07 y 0.08 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.91 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.40 y 1.67 (2 × q, 2 × 3H, J = 0.5, $(CH_3)_2C$); 3.82 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.8, H-5'b); 3.90 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.6, H-5'a); 4.36 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.8, 3.6, $J_{4',3'}$ = 3.0, H-4'); 4.99 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.4, $J_{3',4'}$ = 3.0, H-3'); 5.11 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.4 $J_{2',1'}$ = 3.1, H-2'); 6.50 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.1, H-1'); 7.41 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.31 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 3.1, H-5-tiazolil); 7.66 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.10 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 3.1, H-4-tiazolil); 8.92 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.49 y -5.37 (CH_3Si); 18.39 (**C**$(CH_3)_3$); 25.47 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 25.92 (($\mathbf{C}H_3)_3C$); 27.36 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 63.40 (CH_2-5'); 80.89 (CH-3'); 85.04 (CH-2'); 86.01 (CH-4'); 90.14 (CH-1'); 102.91 (CH-5); 114.17 (**C**$(CH_3)_2$); 114.69 (C-4a); 122.27 (CH-5-tiazolil); 128.28 (CH-6); 145.11 (CH-4-tiazolil); 148.89 (C-4); 151.18 (CH-2); 152.45 (C-7a); 168.05 (C-2-tiazolil). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 203 (45), 489 (80)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{23}H_{33}N_4O_4SSi$ [M+H] 489.1992, encontrado 489.1974.

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

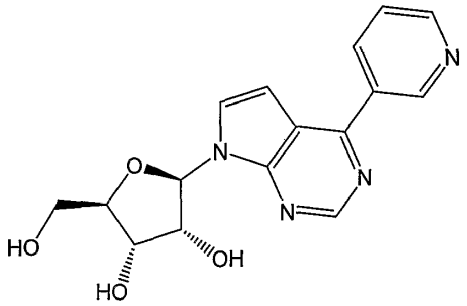


El compuesto **2j** (448 mg, 0.63 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (1 ml) durante 18 horas a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en columna de sílice (1.7 %→ 2 % NH_3 ac. [25 %], 9 %→ 12 % MeOH en $CHCl_3$) proporcionó el nucleósido **3j** (185 mg, 93 %) como un sólido blanco apenas soluble. El compuesto se cristaliza a partir de agua. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.8, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 4.1, H-5'b); 3.65 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.8, $J_{5'a,OH}$ = 5.5, $J_{5'a,4'}$ = 3.5, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 3.5, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.12 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.3, $J_{3,OH}$ = 4.4, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.45 (ddd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',OH}$ = 5.9, $J_{2',3'}$ = 5.3, H-2'); 5.13 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.18 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.4, OH-3'); 5.37 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 5.9, OH-2'); 6.22 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.33 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.0, H-5); 7.77 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.0, H-6); 7.91 (bs, 1H, H-2-imidazol); 8.03 (bs, 1H, H-5-imidazol); 8.68 (s, 1H, H-2); 12.60 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.88 (CH_2-5'); 70.87 (CH-3'); 74.15 (CH-2'); 85.31 (CH-4'); 86.86 (CH-1'); 103.05 (CH-5); 113.88 (C-4a); 119.09 (CH-5-imidazol); 126.68 (CH-6); 137.37 (CH-2-imidazol); 140.45 (C-4-imidazol); 151.06 (CH-2); 152.14 y 152.19 (C-4,7a). IR (KBr): v= 1593, 1569, 1455, 1396, 1251, 1191, 1102, 1064, 1036 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 318 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{14}H_{16}N_5O_4$ [M+H] 318.1202, encontrado 318.1191. Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}N_5O_4 \cdot 0.35H_2O$: C, 51.96; H, 4.89; N, 21.64. Encontrado: C, 51.74; H, 4.60; N, 21.78.

El compuesto intermediario **2j** se prepara de la siguiente manera.

a. 7-{2,3-*O*-Isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-4-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2j). Se añade bromuro de etilmagnesio (sol. de 1 M en THF, 2.3 ml, 2.3 mM) a una solución de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (872 mg, 2 mM) purgada con argón en THF seco (6 ml) y la solución resultante se agita durante 10 min a temperatura ambiente, seguido de la adición de una solución de $ZnCl_2$ (sol. de 1 M en THF, 4 ml, 4 mM). La mezcla se agita durante 2 horas a RT y la suspensión blanca espesa resultante se transfiere a un matraz purgado con argón con clorodesazapurina **1** (440 mg, 1 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0.05 mM) y se agita a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con EDTA acuoso (sat., 20 ml). La capa acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, se evaporan y se someten a cromatografía sobre sílice (hexanos-AcOEt, 2.5:1) para producir el producto **2j** (474 mg, 66 %) como una espuma rojiza. H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.053 y 0.056 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.90 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$); 1.39 y 1.66 (2 × bs, 2 × 3H, $(CH_3)_2C$); 3.79 (dd, 1H, J_{gem} = 11.1, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.87 (dd, 1H, J_{gem} = 11.1, $J_{5'a,4'}$ = 3.9, H-5'a); 4.32 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 4.99 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.4, $J_{3',4'}$ = 3.2, H-3'); 5.13 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 3.0, H-2'); 6.45 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.0, H-1'); 7.19-7.22 (m, 6H, H-*o*-Tr); 7.32-7.37 (m, 9H, H-*m,p*-Tr); 7.38 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.48 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 7.61 (d, 1H, $J_{2,5}$ = 1.4, H-2-imidazol); 7.90 (d, 1H, $J_{5,2}$ = 1.4, H-5-imidazol); 8.75 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): -5.48 y -5.36 (CH_3Si); 18.38 (Si**C**$(CH_3)_3$); 25.50 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 25.93 (($\mathbf{C}H_3)_3C$); 27.35 (($\mathbf{C}H_3)_2C$); 63.35 (CH_2-5'); 75.87 (C-Tr); 80.95 (CH-3'); 84.92 (CH-2'); 85.97 (CH-4'); 89.96 (CH-1'); 103.38 (CH-5); 114.06 (**C**$(CH_3)_2$); 114.81 (C-4a); 123.27 (CH-5-imidazol); 126.07 (CH-6); 128.19 (CH-*m,p*-Tr); 129.80 (CH-*o*-Tr); 140.17 (CH-2-imidazol); 140.51 (C-4-imidazol); 142.08 (C-*i*-Tr); 151.32 (CH-2); 151.83 (C-4); 151.92 (C-7a). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 243 (100), 434 (15), 714 (5)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{42}H_{48}N_5O_4Si$ [M+H] 714.3476, encontrado 714.3447.

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

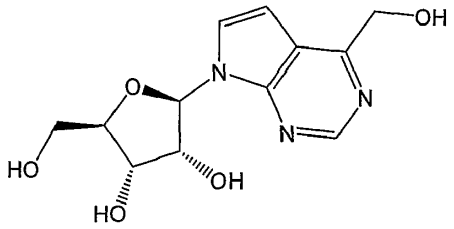


El compuesto **2k** (359 mg, 0.74 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (0.5 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (5 %→ 6 % MeOH en $CHCl_3$) proporcionó el nucleósido **3k** (270 mg, 110 %) como un sólido incoloro vidrioso. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano proporcionó un polvo blanco higroscópico (146 mg, 60 %). Los licores madre se purifican mediante cromatografía en fase inversa para producir una porción adicional del compuesto **3k** (57 mg, 23 %) como un polvo blanco después de la liofilización. El rendimiento total del producto **3k** es de 83 %. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.58 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.9, H-5'a); 3.95 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.15 (ddd, 1H, $J_{3,OH}$ = 4.7, $J_{3',2'}$ = 4.6, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.47 (ddd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',OH}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 4.6, H-2'); 5.13 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$= 5.5, 5.2, OH-5'); 5.25 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.7, OH-3'); 5.44 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.1, OH-2'); 6.30 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.08 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.63 (ddd, 1H, $J_{5,4}$ = 7.9, $J_{5,6}$ = 4.8, $J_{5,2}$ = 0.9, H-5-py); 8.02 (d, 1H, $J_{6,5}$= 3.8, H-6); 8.53 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 7.9, $J_{4,2}$ = 2.3, $J_{4,6}$ = 1.7, H-4-py); 8.76 (dd, 1H, $J_{6,5}$ = 4.8, $J_{6,4}$ = 1.7, H-6-py); 8.94 (s, 1H, H-2); 9.32 (dd, 1H, $J_{2,4}$ = 2.3, $J_{2,5}$ = 0.9, H-2-py). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.79 (CH_2-5'); 70.86 (CH-3'); 74.40 (CH-2'); 85.52 (CH-4'); 86.97 (CH-1'); 100.97 (CH-5); 115.98 (C-4a); 124.36 (CH-5-py); 128.84 (CH-6); 133.41 (C-3-py); 136.35 (CH-4-py); 149.49 (CH-2-py); 151.21 (CH-6-py); 151.36 (CH-2); 152.19 (C-7a); 153.89 (C-4). IR (KBr): v= 1679, 1566, 1517, 1457, 1420, 1206, 1132, 1087, 1045, 1030 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 329 (100)[M+H]; HR MS (FAB): calculado para $C_{16}H_{17}N_4O_4$ [M+H] 329.1250, encontrado 329.1238.

El compuesto intermediario **2k** se prepara de la siguiente manera.

a. 7-{2,3-*O*-Isopropilideno-5-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-*β*-D-ribofuranosil}-4-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2k). Una mezcla purgada con argón del ribósido de clorodesazapurina **1** (306 mg, 0.695 mM), ácido piridina-3-borónico (128 mg, 1.04 mM), K_2CO_3(192 mg, 1.39 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.03 mM) en dimetoxietano (3 ml)/H_2O(1 ml) se agita a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (3 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 2:1) para producir el producto **2k** como un aceite amarillento (318 mg, 95 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.07 y 0.08 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.91 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.41 y 1.67 (2 × q, 2 × 3H, *J* = 0.6, $(CH_3)_2C$); 3.82 (dd, 1H, J_{gem} = 11.3, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 3.92 (dd, 1H, J_{gem} = 11.3, $J_{5'a,4'}$ = 3.6, H-5'a); 4.38 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.6, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.99 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.2, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.13 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 3.0, H-2'); 6.51 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.0, H-1'); 6.84 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.50 (ddd, 1H, $J_{5,4}$ = 7.9, $J_{5,6}$ = 4.6, $J_{5,2}$ = 0.9, H-5-py); 7.65 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.43 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 7.9, $J_{4,2}$ = 2.2, $J_{4,6}$ = 1.7, H-4-py); 8.75 (dd, 1H, $J_{6,5}$ = 4.6, $J_{6,4}$ = 1.7, H-6-py); 9.01 (s, 1H, H-2); 9.33 (dd, 1H, $J_{2,4}$ = 2.2, $J_{2,5}$ = 0.9, H-2-py). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.49 y -5.38 (CH_3Si); 18.38 (**C**$(CH_3)_3$); 25.47 ((**C**$H_3)_2$C); 25.90 ((**C**$H_3)_3$C); 27.37 ((**C**$H_3)_2$C); 63.42 (CH_2-5'); 80.89 (CH-3'); 85.06 (CH-2'); 86.10 (CH-4'); 90.30 (CH-1'); 100.83 (CH-5); 114.20 (**C**$(CH_3)_2$); 116.54 (**C**-4a); 123.79 (CH-5-py); 127.48 (CH-6); 133.92 (C-3-py); 136.08 (CH-4-py); 149.81 (CH-2-py); 150.84 (CH-6-py); 151.65 (C-7a); 151.79 (CH-2); 154.63 (C-4). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (45), 196 (35), 483 (100)[M+H]; HR MS (FAB): calculado para $C_{25}H_{35}N_4O_4Si$ [M+H] 483.2428, encontrado 483.2433.

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



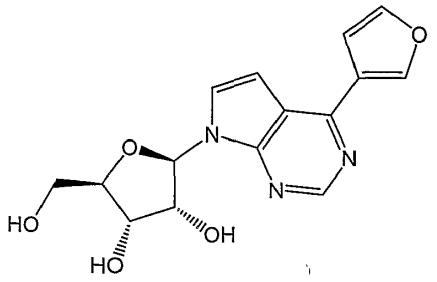
El compuesto **2l** (326 mg, 0.75 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (1 ml) durante 1 hora a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (7 %→ 10 % MeOH en $CHCl_3$) produce el nucleósido libre **3l** (194 mg, 92 %) como un sólido vidrioso amarillento. Después de la cromatografía en fase inversa el compuesto se cristaliza a partir de MeOH. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.55 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.7, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.63 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.92 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.11 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.8, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.42 (td, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 4.82 (d, 2H, $J_{CH2,OH}$ = 5.8, C**H$_2$**OH); 5.08 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.7, 5.3, OH-5'); 5.18 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.8, OH-3'); 5.35 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ =

6.4, OH-2'); 5.61 (d, 2H, $J_{OH,CH2}$ = 5.8, **H**OCH$_2$); 6.21 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 6.88 (dd, 1H, $J_{5,6}$= 3.7, $J_{5,2}$ = 0.4, H-5); 7.79 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.69 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.80 (CH$_2$-5'); 64.25 (CH$_2$OH); 70.80 (CH-3'); 74.20 (CH-2'); 85.30 (CH-4'); 86.84 (CH-1'); 101.24 (CH-5); 116.50 (C-4a); 126.71 (CH-6); 150.51 (CH-2); 151.49 (C-7a); 162.28 (C-4). IR (KBr): v= 1680, 1598, 1517, 1444, 1356, 1204, 1137, 1086 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 176 (90), 282 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{12}H_{16}N_3O_5$ [M+H] 282.1090, encontrado 282.1083. Anal. Calculado para $C_{12}H_{15}N_3O_5$: C, 51.24; H, 5.38; N, 14.94. Encontrado: C, 50.95; H, 5.40; N, 14.94.

El compuesto intermediario **2l** se prepara de la siguiente manera.

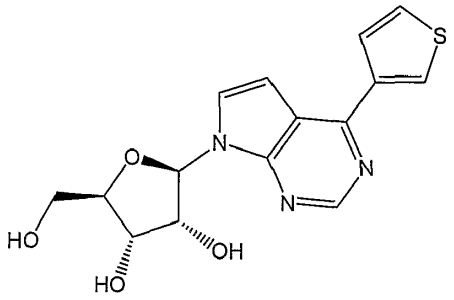
a. 4-(Benzoiloximetil)-7-[2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-*terc*-butildimetilsili-*β*-D-ribofuranosil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2l) y 4-hidroximetil-7-[2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-*terc*-butildimetilsili-*β*-D-ribofuranosil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2l'). A una mezcla purgada con argón del cloro ribósido **11** (440 mg, 1 mM) y Pd(PPh$_3$)$_4$ (58 mg, 0.05 mM) se añade una solución de yoduro de benzoiloximetilzinc 0.9 M en THF (3.33 ml, 3 mM). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y después se añade NH$_4$Cl saturado (20 ml) seguido de extracción con cloroformo (25 ml, 2 × 5 ml). Los extractos orgánicos se lavan con solución de EDTA, se secan sobre MgSO$_4$ y se evaporan. La cromatografía del residuo en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 8:1 → 2:1) produce 296 mg del compuesto **2l** (54 %) y 103 mg del compuesto **2l'** (23 %). El compuesto **2l** puede convertirse cuantitativamente al compuesto **2l'** mediante tratamiento con 1 M NaOMe/MeOH (10 % en mol) durante 2 horas seguido de neutralización con exceso de Dowex 50 (forma de piridinio) y evaporación. Compuesto **2l:** Aceite incoloro. ^{1}H NMR (600 MHz, CDCl$_3$): 0.03 y 0.04 (2 × s, 2 × 3H, CH$_3$Si); 0.87 (s, 9H, (CH$_3$)$_3$C); 1.39 (q, 3H, *J* = 0.6, (CH$_3$)$_2$C); 1.65 (q, 3H, *J* = 0.6, (CH$_3$)$_2$C); 3.79 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.87 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.7, H-5'a); 4.34 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, 3.7, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.97 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.5, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.11 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.5, $J_{2',1'}$ = 3.0, H-2'); 5.71 (s, 2H, CH$_2$O); 6.44 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.0, H-1'); 6.68 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.46 (m, 2H, H-m-Ph); 7.50 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 7. 59 (m, 1H, H-*p*-Ph); 8.12 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8.90 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl$_3$): -5.52 y -5.41 (CH$_3$Si); 18.35 (**C**(CH$_3$)$_3$); 25.45 ((**C**H$_3$)$_2$C); 25.87 ((**C**H$_3$)$_3$C); 27.33 ((**C**H$_3$)$_2$C); 63.36 (CH$_2$-5'); 65.90 (CH$_2$O); 80.88 (CH-3'); 84.92 (CH-2'); 86.12 (CH-4'); 90.26 (CH-1'); 100.32 (CH-5); 114.17 (**C**(CH$_3$)$_2$); 117.21 (C-4a); 126.99 (CH-6); 128.50 (CH-*m*-Ph); 129.54 (C-*i*-Ph); 129.87 (CH-o-Ph); 133.31 (CH-*p*-Ph); 151.15 (C-7a); 151.26 (CH-2); 155.99 (C-4); 166.13 (CO). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 540 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{28}H_{38}N_3O_6Si$ [M+H] 540.2530, encontrado 540.2545. Compuesto **2l':** Aceite amarillento. ^{1}H NMR (600 MHz, CDCl$_3$): 0.05 y 0.06 (2 × s, 2 × 3H, CH$_3$Si); 0.90 (s, 9H, (CH$_3$)$_3$C); 1.39 (q, 3H, *J* = 0.6, (CH$_3$)$_2$C); 1.66 (q, 3H, *J* = 0.6, (CH$_3$)$_2$C); 3.80 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.8, H-5'b); 3.88 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.6, H-5'a); 4.35 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.8, 3.6, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.97 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.3, $J_{3',4'}$ = 3.1, $J_{3',1'}$ = 0.4, H-3'); 5.01 (s, 2H, CH$_2$O); 5.09 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 3.1, H-2'); 6.45 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 3.1, H-1'); 6.57 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.53 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.86 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl$_3$): -5.50 y -5.39 (CH$_3$Si); 18.38 (**C**(CH$_3$)$_3$); 25.47 ((**C**H$_3$)$_2$C); 25.90 ((**C**H$_3$)$_3$C); 27.36 ((**C**H$_3$)$_2$C); 61.88 (CH$_2$O); 63.38 (CH$_2$-5'); 80.88 (CH-3'); 84.97 (CH-2'); 86.02 (CH-4'); 90.23 (CH-1'); 99.37 (CH-5); 114.20 (**C**(CH$_3$)$_2$); 115.41 (C-4a); 126.57 (CH-6); 150.27 (C-7a); 150.70 (CH-2); 159.27 (C-4).

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



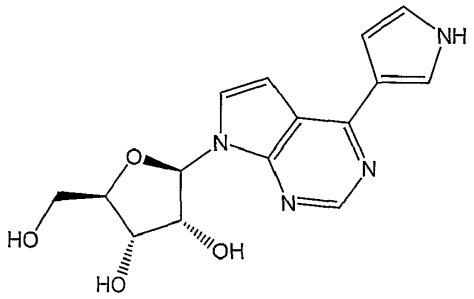
A una mezcla purgada con argón del ribósido libre **4** (226 mg, 0.79 mM), ácido furano-3-borónico (111 mg, 0.99 mM), $Cs_2(CO_3)_2$ (774 mg, 2.1 mM) se añade una solución preparada previamente de Pd(OAc)$_2$ (9 mg, 0.04 mM) y TPPTS (56 mg, 0.099 mM) en agua/CH$_3$CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M), se co-evapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (4.5 % MeOH en CHCl$_3$) para producir el producto **3m** (172 mg, 69 %) como un sólido amarillento. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/CHCl$_3$/hexano como un polvo blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.8, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.94 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.14 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3',OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.45 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.09 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.8, 5.3, OH-5'); 5.18 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.37 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.24 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.10 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.26 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 1.9, $J_{4,2}$ = 0.8, H-4-furil); 7.90 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.9, $J_{5,2}$ = 1.5, H-5-furil); 7.92 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.74 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 1.5, $J_{2,4}$ = 0.8, H-2-furil); 8.78 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 61.73 (CH$_2$-5'); 70.73 (CH-3'); 74.20 (CH-2'); 85.32 (CH-4'); 86.92 (CH-1'); 100.86 (CH-5); 109.55 (CH-4-furil); 114.65 (C-4a); 125.19 (C-3-furil); 127.77 (CH-6); 144.74 (CH-5-furil); 145.01 (CH-2-furil); 150.15 (C-4); 151.12 (CH-2); 151.73 (C-7a). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 217 (45), 318 (55)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}N_3O_5$ [M+H] 318.1090, encontrado 318.1086.

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



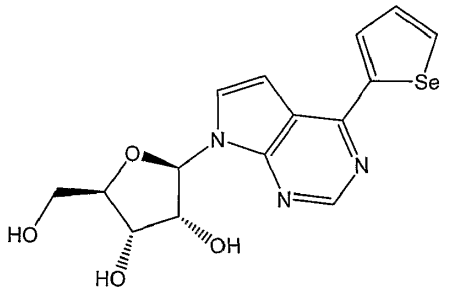
A una mezcla purgada con argón del ribósido libre **4** (226 mg, 0.79 mM), ácido tiofeno-3-borónico (168 mg, 0.99 mM), $Cs_2(CO_3)_2$ (774 mg, 2.1 mM) se añade una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0.04 mM) y TPPTS (56 mg, 0.099 mM) en agua/CH_3CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M), se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (4.5 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **3n** (176 mg, 67 %) como una espuma blanca. El compuesto se cristaliza a partir de agua como agujas finas blancas. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.7, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.94 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.14 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3',OH}$ = 4.8, $J_{3',4'}$= 3.3, H-3'); 4.46 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.11 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.7, 5.4, OH-5'); 5.20 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.8, OH-3'); 5.40 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.4, OH-2'); 6.26 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.16 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.75 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,2}$ = 2.9, H-5-tienil); 7.95 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 7.96 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,2}$ = 1.3, H-4-tienil); 8.55 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 2.9, $J_{2,4}$ = 1.3, H-2-tienil); 8.81 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 61.73 (CH_2-5'); 70.75 (CH-3'); 74.24 (CH-2'); 85.34 (CH-4'); 86.91 (CH-1'); 101.10 (CH-5); 114.68 (C-4a); 127.30 (CH-5-tienil); 127.60 (CH-6); 128.07 (CH-4-tienil); 128.70 (CH-2-tienil); 140.06 (C-3-tienil); 151.08 (CH-2); 151.59 (C-4); 152.19 (C-7a). IR (KBr): v= 1633, 1572, 1517, 1459, 1349, 1239, 1119, 1087, 1049 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 202 (55), 223 (40), 334 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}N_3O_4S$ [M+H] 334.0862, encontrado 334.0857. Anal. Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_4S \cdot 0.45H_2O$: C, 52.76; H, 4.69; N, 12.31. Encontrado: C, 52.54; H, 4.43; N, 12.10.

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



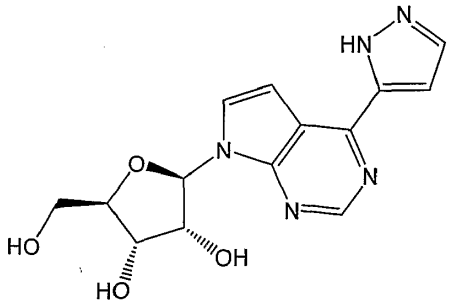
A una mezcla purgada con argón del ribósido libre **4** (100 mg, 0.35 mM), ácido 1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-borónico (112 mg, 0.42 mM), $Na_2(CO_3)_2$ (111 mg, 1.06 mM) se añade una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.018 mM) y TPPTS (25 mg, 0.044 mM) en agua/CH_3CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M) y se purifica mediante cromatografía en fase inversa para producir el producto **3o** (61 mg, 55 %) como un sólido blanco. El compuesto se cristaliza a partir de agua para proporcionar agujas finas blancas. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 2H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.9, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.65 (ddd, 2H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 3.9, H-5'a); 3.92 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.09 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.8, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.45 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.13 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.9, 5.3, OH-5'); 5.15 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.8, OH-3'); 5.34 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.4, OH-2'); 6.19 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 6.90 (td, 1H, $J_{4,5}$= $J_{4,NH}$ = 2.7, $J_{4,2}$ = 1.8, H-4-pirr); 6.92 (td, 1H, $J_{5,4}$ = $J_{5,NH}$ = 2.7, $J_{5,2}$ = 1.8, H-5-pirr); 7.01 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.76 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 7.77 (dt, 1H, $J_{2,NH}$ = 2.9, $J_{2,4}$ = $J_{2,5}$ = 1.8, H-2-pirr); 8.63 (s, 1H, H-2); 11.40 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 61.84 (CH_2-5'); 70.81 (CH-3'); 74.08 (CH-2'); 85.25 (CH-4'); 86.99 (CH-1'); 101.31 (CH-5); 108.11 (CH-4-pirr); 113.47 (C-4a); 119.72 (CH-5-pirr); 121.17 (CH-2-pirr); 122.39 (C-3-pirr); 126.48 (CH-6); 151.11 (CH-2); 151.57 (C-7a); 153.79 (C-4). IR (KBr): v= 1628, 1577, 1508, 1458, 1433, 1351, 1270, 1230, 1188, 1126, 1084, 1054, 1014 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 73 (100), 217 (45), 318 (55)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}N_3O_5$[M+H] 318.1090, encontrado 318.1086. Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}N_5O_4 \cdot 1.45H_2O$: C, 52.61; H, 5.56; N, 16.36. Encontrado: C, 52.79; H, 5.51; N, 16.21.

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



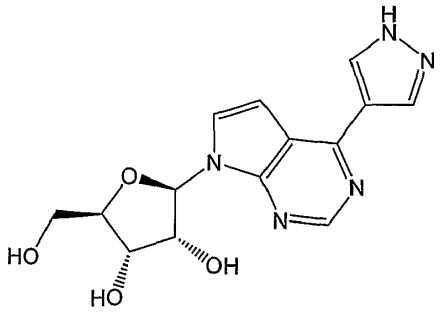
A una mezcla purgada con argón del ribósido libre **4** (219 mg, 0.77 mM), ácido selenofeno-2-borónico (168 mg, 0.96 mM), $Cs_2(CO_3)_2$ (750 mg, 2.3 mM) se añade una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0.04 mM) y TPPTS (54 mg, 0.095 mM) en agua/CH_3CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M), se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (4.5 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **3p** (188 mg, 64 %) como un sólido amarillo. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH para proporcionar cristales de color beige. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.8, $J_{5'b,4'}$ = 4.1, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'aOH}$ = 5.2, $J_{5'b,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.94 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.13 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3',OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.44 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 4.9, H-2'); 5.11 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.8, 5.2, OH-5'); 5.20 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.41 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.25 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.20 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.54 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.6, $J_{4,3}$ = 4.1, H-4-selenofenil); 7.97 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.38 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 4.1, $J_{3,5}$ = 1.0, H-3-selenofenil); 8.46 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.6, $J_{5,3}$ = 1.0, H-5-selenofenil); 8.72 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.73 (CH_2-5'); 70.77 (CH-3'); 74.30 (CH-2'); 85.40 (CH-4'); 86.96 (CH-1'); 101.07 (CH-5); 112.44 (C-4a); 128.52 (CH-6); 131.81 (CH-3-selenofenil); 131.99 (CH-4-selenofenil); 136.73 (CH-5-selenofenil); 149.41 (C-2-selenofenil); 151.08 (CH-2); 151.57 (C-4); 152.31 (C-7a). IR (KBr): v= 1566, 1509, 1448, 1420, 1350, 1244, 1211, 1131, 1098, 1051 cm^{-1}. MS FAB, *m/z* (rel. %): 382 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}N_3O_4Se$ [M+H] 382.0306, encontrado 382.0299. Anal. Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_4Se$: C, 47.38; H, 3.98; N, 11.05. Encontrado: C, 46.99; H, 3.99; N, 10.59.

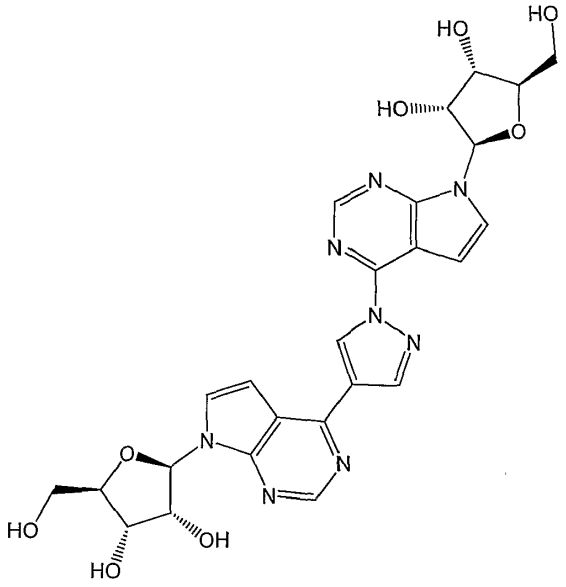
Ejemplo 16. 4-(1*H*-Pirazol-5-il)-7-(*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3q).



A una mezcla purgada con argón del ribósido libre **4** (100 mg, 0.35 mM), ácido 1*H*-pirazol-5-borónico (47 mg, 0.42 mM), $Na_2(CO_3)_2$ (111 mg, 1.06 mM) se añade una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.018 mM) y TPPTS (25 mg, 0.044 mM) en agua/CH_3CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M) y se purifica mediante cromatografía en fase inversa para producir el producto **3q** (71 mg, 64 %) como un sólido vidrioso amorfo. El compuesto se liofiliza. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.7, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.63 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.1, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.93 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.13 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.45 (td, 1H, $J_{2',1'}$ = $J_{2',OH}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.11 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.7, 5.1, OH-5'); 5.19 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.39 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.2, OH-2'); 6.24 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.07 (s, 1H, H-4-pirazolil); 7.21 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.5, H-5); 7.86 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.5, H-6); 7.93 (s, 1H, H-3-pirazolil); 8.79 (s, 1H, H-2); 13.40 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.83 (CH_2-5'); 70.84 (CH-3'); 74.23 (CH-2'); 85.35 (CH-4'); 86.87 (CH-1'); 102.79 (CH-5); 105.17 (CH-4-pirazolil); 114.28 (C-4a); 127.58 (CH-6); 130.02 (CH-3-pirazolil); 150.70 (C-5-pirazolil); 150.92 (C-4); 151.15 (CH-2); 152.10 (C-7a);. MS FAB, *m/z* (rel. %): 318 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{14}H_{16}N_5O_4$ [M+H] 318.1202, encontrado 318.1200. Anal. Calculado para $C_{14}H_{15}N_5O_4 \cdot H_2O$: C, 50.15; H, 5.11; N, 20.89. Encontrado: C, 50.04; H, 4.92; N, 20.55.

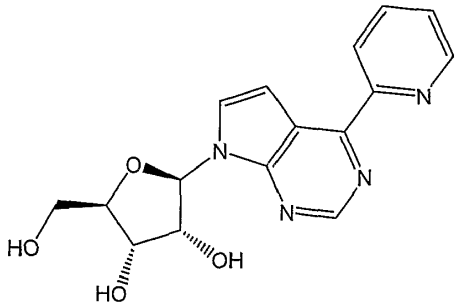
Ejemplo 17. 4-(1*H*-Pirazol-4-il)-7-(*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3r) y 1,4-Bis{7-(*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol (3r').





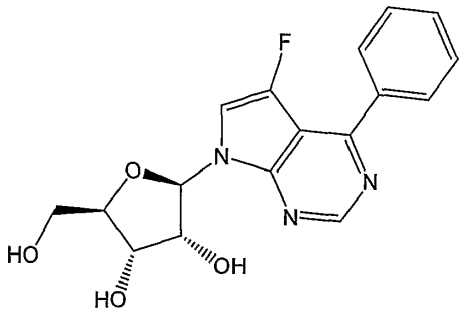
A una mezcla purgada con argón del ribósido libre **4** (226 mg, 0.77 mM), ácido pirazol-4-borónico (107 mg, 0.96 mM), $Cs_2(CO_3)_2$ (753 mg, 2.3 mM) se añade una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0.04 mM) y TPPTS (55 mg, 0.097 mM) en agua/CH_3CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 150 °C durante 20 minutos en horno de microondas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M) y se purifica mediante cromatografía en fase inversa para proporcionar el producto 4-pirazolil deseado **3r** (30 mg, 12 %) como un sólido incoloro vidrioso y el dímero **3r'**. (40 mg, 18 %) como un sólido incoloro. **3r:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.8, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.65 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.92 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.13 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.2, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.45 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',3'}$ = 5.2, H-2'); 5.12 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.8, 5.3, OH-5'); 5.18 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.38 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.4, OH-2'); 6.22 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.13 (dd, 1H, $J_{5,6}$= 3.8, $J_{5,1'}$ = 0.3, H-5); 7.86 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.35 y 8.67 (2 × bs, 2 × 1H, H-pirazol); 8.71 (s, 1H, H-2); 13.41 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.79 (CH_2-5'); 70.79 (CH-3'); 74.18 (CH-2'); 85.32 (CH-4'); 86.94 (CH-1'); 101.02 (CH-5); 113.93 (C-4a); 120.20 (C-2-pirazol); 127.22 (CH-6); 129.80 y 139.26 (CH-3,5-pirazol); 151.20 (CH-2); 151.21 (C-4); 151.65 (C-7a). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 318 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{14}H_{16}N_5O_4$ [M+H] 318.1202, encontrado 318.1195. **3r':** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.58 y 3.67 (2 × m, 2 × 2H, H-5'); 3.95 y 3.96 (2 × td, 2 × 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.7, H-4'); 4.15 (ddd, 2H, $J_{3',2'}$ = 5.0, $J_{3,OH}$ = 4.7, $J_{3',4'}$ = 3.7, H-3'); 4.46 y 4.47 (2 × ddd, 2 × 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.0, H-2'); 5.11 y 5.12 (2 × t, 2 × 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.21 y 5.24 (2 × d, 2 × 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.7, OH-3'); 5.42 y 5.45 (2 × d, 2 × 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.27 y 6.31 (2 × d, 2 × 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.25 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.8, H-5); 7.28 (dd, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, $J_{5,1'}$ = 0.4, H-5); 7.98 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.8, H-6); 8.00 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.81 y 8.84 (2 × s, 2 × 1H, H-2); 8.88 y 9.53 (2 × d, 2 × 1H, J = 0.8, H-pirazol). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.72 y 61.77 (CH_2-5'); 70.81 (CH-3'); 74.29 y 74.46 (CH-2'); 85.42 y 85.53 (CH-4'); 86.90 y 87.05 (CH-1'); 100.85 y 102.71 (CH-5); 107.04 y 114.70 (C-4a); 123.33 (C-2-pirazol); 128.18 y 128.23 (CH-6); 128.36 y 143.78 (CH-3,5-pirazol); 148.36 y 149.24 (C-4); 150.58 y 151.29 (CH-2); 151.95 y 153.84 (C-7a). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 567 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{25}H_{27}N_8O_8$ [M+H] 567.1952, encontrado 567.1958.

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



Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6-cloro-7-desaza-purina **4** (220 mg, 0.77 mM), 2-(tributilstannil)piridina (320 µl, 1.16 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (27 mg, 0.038 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 24 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH y tolueno. Una suspensión del residuo en $MeOH/CH_2Cl_2$ se coevapora con sílice y KF secado por atomización y luego una cromatografía en columna de sílice (7 % MeOH en $CHCl_3$) proporcionó el producto **3 s** (128 mg, 51 %) como un aceite amarillento. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/AcOEt como un polvo blanco. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.95 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.14 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3,OH}$ = 4.7, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.46 (ddd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.2, $J_{2',OH}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 4.7, H-2'); 5.10 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, 5.3, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.7, OH-3'); 5.41 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.1, OH-2'); 6.30 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.2, H-1'); 7.47 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 3.7, H-5); 7.56 (ddd, 1H, $J_{5,4}$ = 7.5, $J_{5,6}$ = 4.7, $J_{5,3}$ = 1.2, H-5-py); 7.96 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 3.7, H-6); 8.03 (ddd, 1H, $J_{4,3}$ = 7.9, $J_{4,5}$ = 7.5, $J_{4,6}$ = 1.8, H-4-py); 8.57 (ddd, 1H, $J_{3,4}$ = 7.9, $J_{3,5}$ = 1.2, $J_{3,6}$ = 0.9, H-3-py); 8.85 (ddd, 1H, $J_{6,5}$ = 4.7, $J_{6,4}$ = 1.8, $J_{6,3}$ = 0.9, H-6-py); 8.93 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.81 (CH_2-5'); 70.82 (CH-3'); 74.28 (CH-2'); 85.39 (CH-4'); 86.83 (CH-1'); 103.63 (CH-5); 115.94 (C-4a); 122.66 (CH-3-py); 125.28 (CH-5-py); 128.57 (CH-6); 137.50 (CH-4-py); 149.89 (CH-6-py); 150.86 (CH-2); 153.07 (C-7a); 153.69 (C-4); 155.97 (C-2-py). IR (KBr): v= 1632, 1577, 1569, 1559, 1453, 1214, 1107, 1100 cm^{-1}. MS FAB, *m/z* (rel. %): 329 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{16}H_{17}N_4O_4$ [M+H] 329.1250, encontrado 329.1243.

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



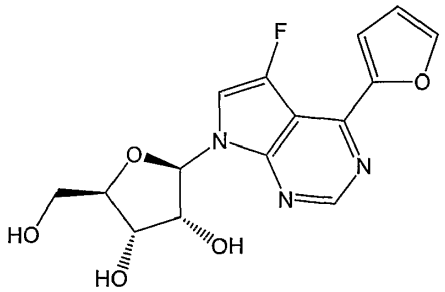
El compuesto **7a** (296 mg, 0.45 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (135 µl, 0.135 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (3 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8a** como un sólido cristalino (122 mg, 79 %). El compuesto se cristaliza a partir de MeOH/$CHCl_3$/hexano como hojas similar a la miel. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.65 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.5, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.94 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 4.12 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.2, H-3'); 4.39 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.10 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.23 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.44 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.35 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.8, H-1'); 7.55-7.61 (m, 3H, H-*m,p*-Ph); 7.97 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7.99 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.9, H-6); 8.93 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.66 (CH_2-5'); 70.71 (CH-3'); 74.34 (CH-2'); 85.51 (CH-4'); 86.41 (CH-1'); 106.16 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 110.57 (d, $J_{C,F}$ = 30, CH-6); 128.78 (CH-*m*-Ph); 129.42 (d, $J_{C,F}$ = 4, CH-*o*-Ph); 130.67 (CH-*p*-Ph); 136.98 (C-*i*-Ph); 141.58 (d, $J_{C,F}$ = 247, C-5); 147.60 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 152.04 (CH-2); 157.00 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4);. ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm):-161.30. IR (KBr): v= 1632, 1597, 1581, 1567, 14711379, 1224, 1085, 1047cm^{-1}. MS FAB, *m/z* (rel. %): 346 (100) [M+H], 368 (50) [M+Na]. HR MS (FAB): calculado para $C_{17}H_{17}FN_3O_4$ [M+H] 346.1203, encontrado 346.1207.

El compuesto intermediario **7a** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-fenil-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7a). Una mezcla purgada con argón del ribósido 6-cloro-7-fluorodeazapurina protegido **6** (329 mg, 0.53 mM), ácido fenilborónico (98 mg, 0.80 mM), K_2CO_3 (150 mg, 1.09 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.027 mM) en tolueno (4 ml) se agita a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) para producir el producto **7a** como una espuma incolora (325 mg, 93 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.8, H-5'b); 4.80 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.3, $J_{4',5'}$ =

3.8, 3.2, H-4'); 4.88 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.2, H-5'a); 6.11 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.9, $J_{3',4'}$ = 4.3, H-3'); 6.18 (t, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'}$ = 5.9, H-2'); 6.86 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.9, $J_{H,F}$ = 1.3, H-1'); 7.20 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.4, H-6); 7.36 y 7.42 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.47-7.56 (m, 6H, H-*m,p*-Bz y H-*m,p*-Ph); 7.59 y 7.60 (2 × m, 2 × 1H, H-*p*-Bz); 7.95 (m, 2H, H-*o*-Bz); 7.97 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8.02 y 8.14 (2 × m, 2 × 2H, H-*o*-Bz); 8.93 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): 63.75 (CH_2-5'); 71.46 (CH-3'); 73.76 (CH-2'); 80.30 (CH-4'); 85.69 (CH-1'); 106.53 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 108.46 (d, $J_{C,F}$ = 30, CH-6); 128.43 (C-*i*-Bz); 128.48, 128.50 y 128.54 (CH-*m*-Bz y CH-*m*-Ph); 128.72 y 129.33 (C-*i*-Bz); 129.42 (d, $J_{C,F}$ = 4, CH-*o*-Ph); 129.68, 129.82 y 129.84 (CH-*o*-Bz); 130.47 (CH-*p*-Ph); 133.52 y 133.73 (CH-*p*-Bz); 136.69 (C-*i*-Ph); 143.00 (d, $J_{C,F}$ = 253, C-5); 148.13 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 152.39 (CH-2); 158.46 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 165.12, 165.41 y 166.13 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -158.37. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 658 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{38}H_{29}FN_3O_7$ [M+H] 658.1990, encontrado 658.1991.

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

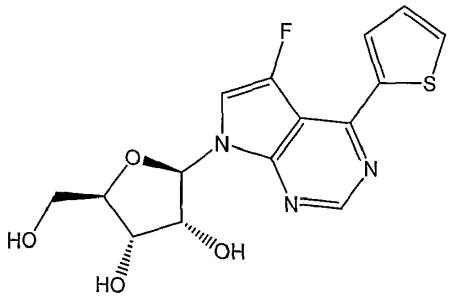


El compuesto **7b** (395 mg, 0.61 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (183 µl, 0.18 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (3 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8b** (160 mg, 78 %) como un sólido blanco. La cristalización a partir de MeOH proporcionó un polvo de color beige. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.64 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.5, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.92 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.11 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.36 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2'1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.10 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.43 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.31 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.8, H-1'); 6.80 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 1.7, H-4-furil); 7.48 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{3,5}$ = 0.8, H-3-furil); 7.96 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.9, H-6); 8.08 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.7, $J_{5,3}$ = 0.8, H-5-furil); 8.81 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.64 (CH_2-5'); 70.68 (CH-3'); 74.34 (CH-2'); 85.47 (CH-4'); 86.36 (CH-1'); 102.12 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 110.75 (d, $J_{C,F}$= 30, CH-6); 113.15 (CH-3-furil); 114.93 (d, $J_{C,F}$ = 6, CH-4-furil); 141.46 (d, $J_{C,F}$ = 249, C-5); 146.04 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 147.02 (CH-5-furil); 147.80 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 151.12 (C-2-furil); 151.81 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -161.79. IR (KBr): v= 1586, 1485, 1461, 1395, 1249,1209, 1101, 1046, 1021 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 204 (90), 336 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}FN_3O_5$ [M+H] 336.0996, encontrado 336.1003.

El compuesto intermediario **7b** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-(furan-2-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7b). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina **6** (377 mg, 0.61 mM), 2-(tributilstannil)furano (270 µl, 0.85 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21 mg, 0.03 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 12 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 → 10:1) produce el producto **7b** como una espuma amarillenta (395 mg, 100 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.69 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.80 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.1, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.1, H-4'); 4.88 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.09 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.9, $J_{3',4'}$ = 4.1, H-3'); 6.14 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'}$ = 5.9, H-2'); 6.63 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 1.7, H-4-furil); 6.84 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.9, $J_{H,F}$ = 1.3, H-1'); 7.199 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.4 H-6); 7.36 y 7.42 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.50 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{3,5}$ = 0.7, H-3-furil); 7.51 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.54, 7.60 y 7.62 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.71 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.7, $J_{5,3}$ = 0.7, H-5-furil); 7.93, 8.02 y 8.15 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.85 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.73 (CH_2-5'); 71.40 (CH-3'); 73.69 (CH-2'); 80.26 (CH-4'); 85.41 (CH-1'); 103.47 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 108.46 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 112.66 (CH-4-furil); 115.68 (d, $J_{C,F}$ = 11, CH-3-furil); 128.30 (C-*i*-Bz); 128.48 y 128.54 (CH-*m*-Bz); 128.60 (C-*i*-Bz); 128.72 (CH-*m*-Bz); 129.23 (C-*i*-Bz); 129.66, 129.81 y 129.82 (CH-*o*-Bz); 133.56 y 133.76 (CH-*p*-Bz); 142.79 (d, $J_{C,F}$ = 253, C-5); 145.84 (CH-5-furil); 147.07 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 148.16 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 150.45 (C-2-furil); 152.25 (CH-2); 165.11, 165.42 y 166.15 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -159.30. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 648 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}FN_3O_8$ [M+H] 648.1782, encontrado 648.1775.

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

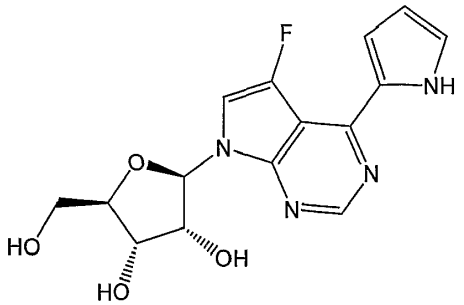


El compuesto **7c** (145 mg, 0.22 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (40 µl, 0.04 mM) en MeOH (4 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (2.5 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8c** (57 mg, 74 %) como un sólido de color similar al limón. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano proporcionó un polvo amarillento. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.65 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.11 (ddd, 1H, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',2'}$ = 4.8, $J_{3',4'}$ = 3.1, H-3'); 4.36 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.0, $J_{2',3'}$ = 4.8, H-2'); 5.10 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.44 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.32 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.0, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 7.31 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,3}$ = 3.8, H-4-tienil); 7.90 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,3}$ = 1.1, H-5-tienil); 8.01 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.8, H-6); 8.07 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,5}$ = 1.1, H-3-tienil); 8.78 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.61 (CH_2-5'); 70.64 (CH-3'); 74.37 (CH-2'); 85.48 (CH-4'); 86.46 (CH-1'); 102.44 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 110.70 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 129.39 (d, $J_{C,F}$= 2, CH-4-tienil); 130.31 (d, $J_{C,F}$ = 16, CH-3-tienil); 131.99 (CH-5-tienil); 141.53 (d, $J_{C,F}$ = 246, C-5); 141.98 (C-2-tienil); 147.73 (d, $J_{C,F}$= 3, C-7a); 150.25 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 151.71 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -160.86. IR (KBr): v= 1633, 1590, 1565, 1458, 1428, 1102, 1056 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 220 (100), 352 (20)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}FN_3O_4S$ [M+H] 352.0767, encontrado 352.0754.

El compuesto intermediario **7c** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-(tiofen-2-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7c). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina **6** (205 mg, 0.33 mM), 2-(tributilstannil)tiofeno (116 µl, 0.365 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (12 mg, 0.017 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 3 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 → 10:1) produce el producto **7c** como una espuma amarillenta (164 mg, 74 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.69 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.80 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.1, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.0, H-4'); 4.88 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.0, H-5'a); 6.09 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.9, $J_{3',4'}$ = 4.1, H-3'); 6.14 (dd, 1H, $J_{2',1'}$= 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.9, H-2'); 6.86 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.4, H-1'); 7.199 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.2, H-6); 7.202 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,3}$ = 3.8, H-4-tienil); 7.36, 7.42 y 7.51 (3 × m, 3 × 2H, H-*m*-Bz); 7.54 (m, 1H, H-*p*-Bz); 7.58 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,3}$ = 1.1, H-5-tienil); 7.59 y 7.63 (2 × m, 2 × 1H, H-*p*-Bz); 7.94 y 8.02 (2 × m, 2 × 2H, H-*o*-Bz); 8.10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.9, $J_{3,5}$ = 1.1, H-3-tienil); 8.15 (m, 2H, H-*o*-Bz); 8.79 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.77 (CH_2-5'); 71.43 (CH-3'); 73.67 (CH-2'); 80.30 (CH-4'); 85.32 (CH-1'); 103.85 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 108.23 (d, $J_{C,F}$ = 32, CH-6); 128.30 (C-*i*-Bz); 128.40 y 128.54 (CH-*m*-Bz); 128.60 (C-*i*-Bz); 128.72 (CH-*m*-Bz); 128.82 (d, $J_{C,F}$ = 2, CH-4-tienil); 129.23 (C-*i*-Bz); 129.66, 129.81 y 129.82 (CH-*o*-Bz); 130.63 (d, $J_{C,F}$ = 17, CH-3-tienil); 130.84 (CH-5-tienil); 133.57 y 133.75 (CH-*p*-Bz); 141.92 (C-2-tienil); 142.93 (d, $J_{C,F}$ = 251, C-5); 148.96 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 152.94 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 152.08 (CH-2); 165.10, 165.41 y 166.13 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -158.00. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 664 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}FN_3O_7S$ [M+H] 664.1554, encontrado 664.1542.

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



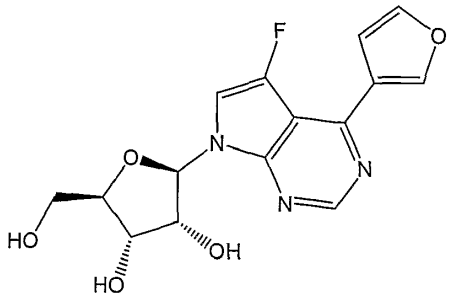
El compuesto **7d** (166 mg, 0.257 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (77 µl, 0.077 mM) en MeOH (4 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (4 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8d** (76 mg, 89 %) como un sólido beige. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.64 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.91 (td, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.11 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.35 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.08 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, 5.4, OH-5'); 5.17 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.38 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.2, OH-2'); 6.27 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 6.30 (ddd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.7, $J_{4,5}$ = 2.5, $J_{4,NH}$ = 2.3, H-4-pirr); 7.08 (ddd, 1H, $J_{5,NH}$ = 2.9, $J_{5,4}$ = 2.5, $J_{5,3}$ = 1.3, H-5-pirr); 7.17 (ddt, 1H, $J_{3,4}$= 3.7, $J_{3,NH}$ = 2.5, $J_{3,5}$ = $J_{H,F}$ = 1.3, H-3-pirr); 7.83

(d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.9, H-6); 8.70 (s, 1H, H-2); 11.85 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): 61.67 (CH_2-5'); 70.65 (CH-3'); 74.23 (CH-2'); 85.35 (CH-4'); 86.38 (CH-1'); 101.32 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 109.18 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 110.86 (d, $J_{C,F}$ = 2, CH-4-pirr); 114.06 (d, $J_{C,F}$ = 18, CH-3-pirr); 123.82 (CH-5-pirr); 128.30 (C-2-pirr); 141.81 (d, $J_{C,F}$ = 246, C-5); 147.42 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 148.56 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 151.65 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -161.47. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 335 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}FN_4O_4$ [M+H] 335.1156, encontrado 335.1161. Anal. Calculado para $C_{15}H_{15}FN_4O_4 \cdot ½H_2O$: C, 52.48; H, 4.70; N, 16.32. Encontrado: C, 52.66; H, 4.53; N, 16.05.

El compuesto intermediario **7d** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-(pirrol-2-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7d). El pirrol (242 µl, 3.5 mM) se añade por goteo a una suspensión de NaH (55 % en aceite mineral, 153 mg, 3.5 mM) en THF (4 ml) y la mezcla se agita durante 30 min a RT, seguido de la adición de una solución de $ZnCl_2$ (sol. de 1 M en THF, 3.8 ml, 3.8 mM). La suspensión espesa resultante se agita durante otras 2 horas y después se transfiere *por medio de* una cánula a un matraz purgado con argón con el ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina **6** (431 mg, 0.7 mM), $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.035 mM) y la mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con EDTA acuoso (sat., 20 ml). La capa acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, se evaporan y se someten a cromatografía sobre sílice (hexanos-AcOEt, 5:1) para producir el producto **7d** (188 mg, 42 %) como una espuma amarillenta. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4.68 (dd, 1H, J_{gem}= 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.8, H-5'b); 4.78 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.3, $J_{4',5'}$ = 3.8, 3.2, H-4'); 4.86 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.2, H-5'a); 6.09 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 4.3, H-3'); 6.15 (t, 1H, $J_{2',1'}$ = $J_{2',3'}$ = 5.8, H-2'); 6.39 (dt, 1H, $J_{4,3}$ = 3.8, $J_{4,5}$ = $J_{4,NH}$ = 2.6, H-4-pirrol); 6.80 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.8, $J_{H,F}$ = 1.5, H-1'); 7.04 (td, 1H, $J_{5,4}$ = $J_{5,NH}$ = 2.6, $J_{5,3}$ = 1.3, H-5-pirrol); 7.11 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.4, H-6); 7.45 (ddd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,NH}$ = 2.4, $J_{3,5}$ = 1.3, H-3-pirrol); 7.35, 7.40 y 7.49 (3 × m, 3 × 2H, H-*m*-Bz); 7.53, 7.59 y 7.60 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.94, 8.00 y 8.14 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.66 (s, 1H, H-2); 9.97 (bs, 1HNH). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): 63.79 (CH_2-5'); 71.47 (CH-3'); 73.74 (CH-2'); 80.19 (CH-4'); 85.51 (CH-1'); 102.76 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 107.26 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 111.65 ($J_{C,F}$ = 3, CH-4-pirrol); 114.64 ($J_{C,F}$ = 17, CH-3-pirrol); 123.38 (CH-5-pirrol); 128.50 (CH-*m*-Bz); 128.50 (C-2-pirrol); 128.52 (CH-*m*-Bz); 128.65 (C-*i*-Bz); 128.69 (CH-*m*-Bz); 128.75 y 129.37 (C-*i*-Tol); 129.70, 129.83 y 129.85 (CH-*o*-Bz); 133.49 y 133.68 (CH-*p*-Tol); 143.24 (d, $J_{C,F}$ = 251, C-5); 148.05 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-7a); 148.82 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 152.05 (CH-2); 165.11, 165.41 y 166.15 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$, ref(C_6F_6) = -163 ppm): -158.88. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 203 (100), 279 (100), 647 (75)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{28}FN_4O_7$ [M+H] 647.1942, encontrado 647.1915.

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



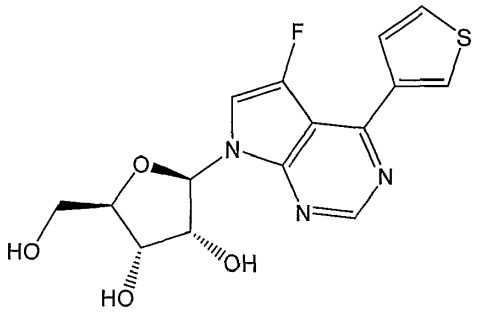
El compuesto **7e** (132 mg, 0.20 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (40 µl, 0.04 mM) en MeOH (4 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (3 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8e** (53 mg, 78 %) como un sólido incoloro. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano proporciona un polvo blanco. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.64 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.5, $J_{5'a,4'}$ = 4.2, H-5'a); 3.92 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.2, 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.1, H-4'); 4.11 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.1, H-3'); 4.36 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.09 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.43 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.31 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 7.17 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 1.8, $J_{4,2}$ = 0.7, H-4-furil); 7.90 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.8, $J_{5,2}$ = 1.6, H-5-furil); 7.96 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.8, H-6); 8.48 (dt, 1H, $J_{2,5}$ = 1.6, $J_{2,4}$ = $J_{H,F}$ = 0.7, H-2-furil); 8.82 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.64 (CH_2-5'); 70.67 (CH-3'); 74.32 (CH-2'); 85.46 (CH-4'); 86.39 (CH-1'); 104.03 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 109.97 (d, $J_{C,F}$ = 6, CH-4-furil); 110.27 (d, $J_{C,F}$ = 30, CH-6); 124.52 (C-3-furil); 141.53 (d, $J_{C,F}$ = 246, C-5); 144.91 (CH-5-furil); 145.49 (d, $J_{C,F}$ = 13, CH-2-furil); 147.43 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 149.68 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 152.02 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) =-163 ppm): -163.20. IR (KBr): v= 1630, 1589, 1463, 1250, 1220, 1161, 1083, 1052 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 204 (100), 336 (25)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}FN_3O_5$ [M+H] 336.0996, encontrado 336.0991.

El compuesto intermediario **7e** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-(furan-3-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7e). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina protegido **6** (216 mg, 0.35 mM), ácido furano-3-borónico (49 mg, 0.44 mM), K_2CO_3 (72 mg, 0.52 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.017 mM) en tolueno (2 ml) se agita a 100 °C durante 10 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) para producir el producto **7e** como una espuma incolora (151 mg, 66 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.68 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.80

(ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.1, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.0 H-4'); 4.88 (dd, 1H, J_{gem} = 12.1, $J_{5'a,4'}$ = 3.0, H-5'a); 6.09 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 4.1, H-3'); 6.14 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.8, H-2'); 6.84 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.3, H-1'); 7.17 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.2, H-6); 7.18 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 1.8, $J_{H,F}$ = 0.7, H-4-furil); 7.36, 7.42 y 7.51 (3 × m, 3 × 2H, H-*m*-Bz); 7.54 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.8, $J_{5,2}$ = 1.6, H-5-furil); 7.54, 7.60 y 7.63 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.93, 8.02 y 8.15 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.32 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 1.6, $J_{H,F}$ = 0.7, H-2-furil); 8.83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.76 (CH_2-5'); 71.42 (CH-3'); 73.64 (CH-2'); 80.25 (CH-4'); 85.34 (CH-1'); 105.29 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 108.01 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 109.75 (d, $J_{C,F}$ = 6, CH-4-furil); 124.39 (C-3-furil); 128.30 (C-*i*-Bz); 128.47 y 128.54 (CH-*m*-Bz); 128.60 (C-*i*-Bz); 128.72 (CH-*m*-Bz); 129.23 (C-*i*-Bz); 129.66, 129.81 y 129.82 (CH-*o*-Bz); 133.57 y 133.76 (CH-*p*-Bz); 142.88 (d, $J_{C,F}$ = 251, C-5); 143.76 (CH-5-furil); 145.53 (d, $J_{C,F}$ = 15, CH-2-furil); 147.95 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 150.99 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 152.38 (CH-2); 165.11, 165.42 y 166.14 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -160.62. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 648 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}FN_3O_8$ [M+H] 648.1782, encontrado 648.1807.

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

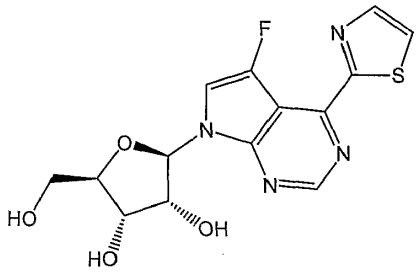


El compuesto **7f** (136 mg, 0.20 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (40 µl, 0.04 mM) en MeOH (4 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (3 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8f** (58 mg, 81 %) como un sólido incoloro. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano proporcionó un polvo blanco. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.5, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.64 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.5, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.11 (ddd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.37 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 5.10 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.43 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.33 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 7.74 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.1, $J_{5,2}$ = 2.9, H-5-tienil); 7.83 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,2}$ = 1.4, $J_{H,F}$ = 0.8, H-4-tienil); 7.98 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.8, H-6); 8.36 (ddd, 1H, $J_{2,5}$ = 2.9, $J_{2,4}$ = 1.4, $J_{H,F}$ = 0.6, H-2-tienil); 8.85 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.65 (CH_2-5'); 70.68 (CH-3'); 74.33 (CH-2'); 85.47 (CH-4'); 86.38 (CH-1'); 104.16 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 110.43 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 127.31 (CH-5-tienil); 128.03 (d, $J_{C,F}$ = 6, CH-4-tienil); 129.56 (d, $J_{C,F}$= 11, CH-2-tienil); 139.09 (C-3-tienil); 141.58 (d, $J_{C,F}$ = 247, C-5); 147.73 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 151.74 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 151.94 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -161.15. IR (KBr): v= 1631, 1571, 1462, 1110, 1079, 1049 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 220 (100), 352 (60)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}FN_3O_4S$ [M+H] 352.0767, encontrado 352.0770.

El compuesto intermediario **7f** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-(tiofen-3-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7f). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina protegido **6** (216 mg, 0.35 mM), ácido tiofeno-3-borónico (56 mg, 0.44 mM), K_2CO_3 (72 mg, 0.52 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.017 mM) en tolueno (2 ml) se agita a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) para producir el producto **7f** como una espuma amarillenta (155 mg, 67 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4.69 (dd, 1H, J_{gem} = 12.1, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.79 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.2, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.1, H-4'); 4.88 (dd, 1H, J_{gem} = 12.1, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.10 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.0, $J_{3',4'}$ = 4.2, H-3'); 6.16 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.0, $J_{2',1'}$ = 5.9, H-2'); 6.85 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.9, $J_{H,F}$ = 1.4, H-1'); 7.19 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.3, H-6); 7.36 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.42 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.1, $J_{5,2}$ = 3.0, H-5-tienil); 7.42 y 7.50 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.54, 7.59 y 7.62 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.87 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.1, $J_{4,2}$ = 1.2, $J_{H,F}$ = 0.8, H-4-tienil); 7.94, 8.01 y 8.15 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.23 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 3.0, $J_{2,4}$ = 1.2, H-2-tienil); 8.86 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): 63.77 (CH_2-5'); 71.47 (CH-3'); 73.74 (CH-2'); 80.30 (CH-4'); 85.53 (CH-1'); 105.49 (d, $J_{C,F}$ = 15, C-4a); 108.23 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 125.89 (CH-5-tienil); 128.08 (d, $J_{C,F}$ = 6, CH-4-tienil); 128.41 (C-*i*-Bz); 128.47, 128.54 y 128.71 (CH-*m*-Bz); 129.13 (d, $J_{C,F}$ = 11, CH-2-tienil); 129.33 (C-*i*-Bz); 129.69, 129.83 y 129.84 (CH-*o*-Bz); 133.53 y 133.73 (CH-*p*-Bz); 139.02 (C-3-tienil); 142.97 (d, $J_{C,F}$ = 251, C-5); 148.31 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 152.35 (CH-2); 152.94 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 165.11, 165.41 y 166.14 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -154.62. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 664 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}FN_3O_7S$ [M+H] 664.1554, encontrado 664.1552.

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

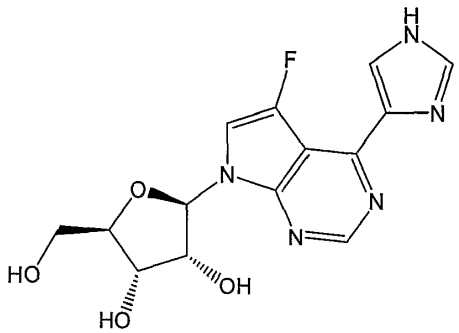


El compuesto **7g** (317 mg, 0.48 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (143 µl, 0.14 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (3 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8g** como un sólido amarillo (115 mg, 68 %). El compuesto ha cristalizado a partir de MeOH como cristales amarillos. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.65 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.12 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.37 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 4.9, H-2'); 5.11 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, OH-5'); 5.23 (d, 1H, $J_{OH,3'}$= 4.9, OH-3'); 5.46 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.2, OH-2'); 6.34 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.7, H-1'); 8.05 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.2, H-6); 8.08 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 3.1, H-5-tiazolil); 8.20 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 3.1, H-4-tiazolil); 8.90 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.58 (CH_2-5'); 70.65 (CH-3'); 74.43 (CH-2'); 85.54 (CH-4'); 86.49 (CH-1'); 103.01 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 112.27 (d, $J_{C,F}$ = 29, CH-6); 125.00 (CH-5-tiazolil); 141.60 (d, $J_{C,F}$ = 252, C-5); 145.80 (CH-4-tiazolil); 148.28 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 148.87 (d, $J_{C,F}$ = 5, C-4); 151.49 (CH-2); 166.49 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-2-tiazolil). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -157.84. IR (KBr): v= 1632, 1589, 1565, 1454, 1415, 1221, 1108, 1018 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 221 (60), 353 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{14}H_{14}FN_4O_4S$ [M+H] 353.0720, encontrado 353.0713.

El compuesto intermediario **7g** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-4-(tiazol-2-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7g). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina **6** (376 mg, 0.61 mM), 2-(tributilstannil)tiazol (361 mg, 0.96 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (22 mg, 0.03 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 15:1 → 6:1) produce el producto **7g** como una espuma amarilla (347 mg, 86 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.81 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.1, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.0, H-4'); 4.89 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.0, H-5'a); 6.10 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 4.1, H-3'); 6.16 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.0, $J_{2',3'}$= 5.8, H-2'); 6.86 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.0, $J_{H,F}$ = 1.2, H-1'); 7.29 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.7 H-6); 7.36, 7.42 y 7.50 (3 × m, 3 × 2H, H-*m*-Bz); 7.54 y 7.59 (2 × m, 2 × 1H, H-*p*-Bz); 7.59 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 3.1, H-5-tiazolil); 7.61 (m, 1H, H-*p*-Bz); 7.93 y 8.02 (2 × m, 2 × 2H, H-*o*-Bz); 8.13 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 3.1, H-4-tiazolil); 8.15 (m, 2H, H-*o*-Bz); 8.86 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.69 (CH_2-5'); 16, C-4a); 110.17 (d, $J_{C,F}$ = 30, CH-6); 123.27 (CH-5-tiazolil); 128.29 (C-*i*-71.42 (CH-3'); 73.75 (CH-2'); 80.37 (CH-4'); 85.61 (CH-1'); 104.51 (d, $J_{C,F}$ = Bz); 128.46 y 128.53 (CH-*m*-Bz); 128.59 (C-*i*-Bz); 128.73 (CH-*m*-Bz); 129.18 (C-*i*-Bz); 129.63, 129.79 y 129.80 (CH-*o*-Bz); 133.57 y 133.74 (CH-*p*-Bz); 142.94 (d, $J_{C,F}$ = 257, C-5); 145.48 (CH-4-tiazolil); 148.71 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 149.94 (d, $J_{C,F}$ = 5, C-4); 151.69 (CH-2); 165.03, 165.38 y 166.14 (CO); 166.65 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-2-tiazolil). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -155.97. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 665 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{35}H_{26}FN_4O_7S$ [M+H] 665.1506, encontrado 665.1531.

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



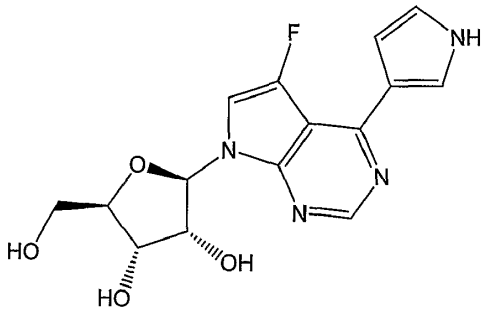
El compuesto **7h** (230 mg, 0.26 mM) en piridina (2 ml) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (800 µl, 0.8 mM) durante 1 hora a RT. La solución resultante se desaliniza mediante Dowex 50 (forma de piridinio) y los compuestos volátiles se evaporan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH/tolueno y después se trata con TFA acuoso al 90 % (1 ml) durante 18 horas a RT. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en fase inversa produce el nucleósido **8h** (61 mg, 70 %) como un sólido blanco apenas soluble. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 + DCl): 3.54 (dd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,4'}$= 3.9, H-5'b); 3.61 (dd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 4.11 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.1, $J_{3',4'}$ = 3.2, H-3'); 4.35 (dd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 5.1, H-2'); 6.30 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 8.08 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.9, H-6); 8.24 (d, 1H, $J_{5,2}$ = 1.2, H-5-imidazol); 8.94 (s, 1H, H-2); 9.30 (d, 1H, $J_{2,5}$ = 1.2, H-2-imidazol). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6 + DCl): 61.67 (CH_2-5'); 70.79 (CH-3');

74.65 (CH-2'); 85.85 (CH-4'); 86.84 (CH-1'); 103.75 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 112.11 (d, $J_{C,F}$ = 30, CH-6); 121.87 (d, $J_{C,F}$ = 18, CH-5-imidazol); 129.59 (C-4-imidazol); 137.01 (CH-2-imidazol); 141.26 (d, $J_{C,F}$ = 247, C-5); 143.82 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 147.63 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 151.59 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6 + DCl): -163.29.

El compuesto intermediario **7h** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Fluoro-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-4-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7h). Se añade bromuro de etilmagnesio (sol. de 1 M en THF, 1.84 ml, 1.84 mM) a una solución purgada con argón de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (696 mg, 1.6 mM) en THF seco (6 ml) y la solución resultante se agita durante 10 min a temperatura ambiente, seguido de la adición de solución de $ZnCl_2$ (sol. de 1 M en THF, 3.2 ml, 3.2 mM). La mezcla se agita durante 2 horas a RT y la suspensión blanca espesa resultante se transfiere a un matraz purgado con argón con el ribósido de 6-cloro-7-fluorodesazapurina **6** (493 mg, 0.8 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0.04 mM) y se agita a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con EDTA acuoso (sat., 20 ml). La capa acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, se evaporan y se someten a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 2:1) para producir el producto **7h** (386 mg, 54 %) como una espuma de color naranja. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.67 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 4.77 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$= 3.9, 3.2, $J_{4',3'}$ = 3.7, H-4'); 4.84 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.2, H-5'a); 6.04 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 3.7, H-3'); 6.07 (t, 1H, $J_{2',1'}$= $J_{2',3'}$ = 5.8, H-2'); 6.84 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.8, $J_{H,F}$ = 1.0, H-1'); 7.13 (bs, 1H, H-6); 7.16-7.20 (m, 6H, H-*o*-Tr); 7.32-7.38 (m, 11H, H-*m,p*-Tr y H-*m*-Bz); 7.41 y 7.48 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.53, 7.58 y 7.59 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.69 (bs, 1H, H-2-imidazol); 7.84 (d, 1H, $J_{5,2}$ = 1.3, H-5-imidazol); 7.90, 8.01 y 8.12 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.81 (CH_2-5'); 71.46 (CH-3'); 73.71 (CH-2'); 76.42 (C-Tr); 80.36 (CH-4'); 85.25 (CH-1'); 104.39 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 108.13 (b, CH-6); 125.70 (d, $J_{C,F}$ = 16, CH-5-imidazol); 128.28, 128.46, 128.53 (CH-*m*-Bz y CH-*m,p*-Tr); 128.67 (C-*i*-Bz); 128.70 (CH-*m*-Bz); 129.27 (C-*i*-Bz); 129.65, 129.72 y 129.81 (CH-*o*-Bz y CH-*o*-Tr); 133.49 y 133.72 (CH-*p*-Bz); 137.17 (C-4-imidazol); 140.21 (CH-2-imidazol); 141.64 (C-*i*-Tr); 143.02 (d, $J_{C,F}$ = 251, C-5); 148.11 (C-4 y C-7a); 152.22 (CH-2); 165.09, 165.40 y 166.11 (CO). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$): -158.87.

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



A una mezcla purgada con argón del ribósido no protegido **9** (177 mg, 0.58 mM), ácido 1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-borónico (195 mg, 0.73 mM), $Cs_2(CO_3)_2$ (570 mg, 1.75 mM) se añade una solución preparada previamente de $Pd(OAc)_2$ (6.5 mg, 0.029 mM) y TPPTS (41 mg, 0.07 mM) en agua/CH_3CN (2:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se neutraliza mediante la adición de HCl acuoso (sol. de 3 M), se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (5 %→7 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **8i** (141 mg, 73 %) como un sólido blanco. El compuesto se cristaliza a partir de MeOH para proporcionar un polvo blanco. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.55 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.6, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.63 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.90 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 4.0, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.09 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.35 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.4, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 4.9, H-2'); 5.09 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.6, 5.4, OH-5'); 5.19 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.40 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.4, OH-2'); 6.27 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 6.88 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 2.9, $J_{4,NH}$ = 2.4, $J_{4,2}$ = 2.0, H-4-pirr); 6.92 (ddd, 1H, $J_{5,4}$ = 2.9, $J_{5,NH}$ = 2.7, $J_{5,2}$ = 1.5, H-5-pirr); 7.69 (ddd, 1H, $J_{2,NH}$ = 2.9, $J_{2,4}$ = 2.0, $J_{2,5}$ = 1.5, H-2-pirr); 7.80 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 1.7, H-6); 8.66 (s, 1H, H-2); 11.42 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.70 (CH_2-5'); 70.69 (CH-3'); 74.18 (CH-2'); 85.30 (CH-4'); 86.27 (CH-1'); 102.66 (d, $J_{C,F}$ = 16, C-4a); 108.58 (d, $J_{C,F}$ = 8, CH-4-pirr); 108.80 (d, $J_{C,F}$ = 31, CH-6); 119.85 (CH-5-pirr); 121.51 (C-3-pirr); 122.07 (d, $J_{C,F}$ = 13, CH-2-pirr); 142.09 (d, $J_{C,F}$ = 246, C-5); 147.45 (d, $J_{C,F}$ = 3, C-7a); 151.94 (CH-2); 153.47 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -161.58. IR (KBr): v= 1572, 1547, 1465, 1427, 1062, 1024 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z*(rel. %): 203 (100), 335 (35)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{16}FN_4O_4$ [M+H] 335.1156, encontrado 335.1156.

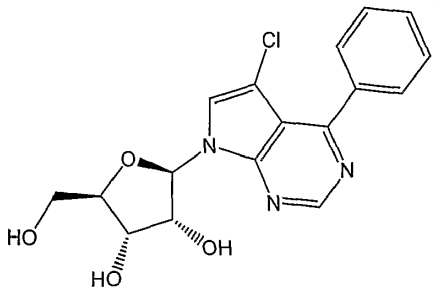
El compuesto intermediario **9** se prepara de la siguiente manera.

a. 4-Cloro-5-fluoro-7-[2,3-*O*-isopropilideno-5-O-*terc*-butildimetilsili-*β*-D-ribofuranosil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (12). Tris(dimetilamino)-fosfina (706 µl, 3.9 mM) se añadió por goteo a una solución agitada de 2,3-*O*-isopropilideno-5-*O*-*terc*-butildimetilsili-*β*-D-ribofaranosa (914 mg, 3 mM) y tetracloruro de carbono (468 µl, 4.5 mM) en tolueno (5 ml) durante 35 min a -30 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se lava con salmuera fría (5 ml), se seca sobre $MgSO_4$ y se añade a una mezcla agitada de 4-cloro-5-fluoropirrolo[2,3-d]pirimidina **10** (343 mg, 2 mM), KOH en polvo (253 mg, 4.5 mM) y TDA-1 (320 µl, 1 mM) en tolueno (5 ml). La mezcla se agita durante 24 horas y después se añade NH_4Cl saturado (20 ml) y la mezcla se extrae con cloroformo (30 ml, después 2×5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, se evaporan y se someten a cromatografía sobre sílice (hexanos-AcOEt,

22:1) para producir el producto **12** (390 mg, 43 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 0.10 y 0.11 (2 × s, 2 × 3H, CH_3Si); 0.92 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1.38 (q, 3H, *J* = 0.5, $(CH_3)_2C$); 1.65 (q, 3H, *J* = 0.5, $(CH_3)_2C$); 3.81 (dd, 1H, J_{gem} = 11.4, $J_{5'b,4'}$ = 3.2, H-5'b); 3.91 (dd, 1H, J_{gem} = 11.4, $J_{5'a,4'}$ = 2.9, H-5'a); 4.38 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.2, 2.9, $J_{4',3'}$ = 2.4, H-4'); 4.91 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.2, $J_{3',4'}$ = 2.4, H-3'); 4.93 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 2.6, H-2'); 6.47 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 2.6, $J_{H,F}$ = 1.5, H-1'); 7.44 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.5, H-6); 8.65 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): -5.33 y -5.44 (CH_3Si); 18.38 (**C**$(CH_3)_3$); 25.41 ((**C**$H_3)_2$C); 25.87 ((**C**$H_3)_3$C); 27.33 ((**C**$H_3)_2$C); 63.53 (CH_2-5'); 80.73 (CH-3'); 85.32 (CH-2'); 86.19 (CH-4'); 90.16 (CH-1'); 107.56 (d, $J_{C,F}$ = 14, C-4a); 107.62 (d, $J_{C,F}$ = 27, CH-6); 114.24 (**C**$(CH_3)_2$); 141.49 (d, $J_{C,F}$ = 253, C-5); 146.50 (d, $J_{C,F}$ = 1, C-7a); 150.54 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 151.66 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, $CDCl_3$, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -168.82.

b. 4-Cloro-5-fluoro-7-*β*-D-ribofuranosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (9). El nucleósido protegido **12** (350 mg, 0.76 mM) se trata con TFA acuoso al 90 % (1 ml) durante 2 horas. Los compuestos volátiles se evaporan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con MeOH. La cromatografía en sílice (4 % MeOH en $CHCl_3$) produce el nucleósido libre **9** (198 mg, 85 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.56 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.64 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.4, $J_{5'-a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.93 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.10 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3,OH}$ = 5.0, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.33 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 5.9, $J_{2',3'}$ = 5.0, H-2'); 5.09 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 5.0, OH-3'); 5.44 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.2, OH-2'); 6.25 (dd, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.9, $J_{H,F}$ = 1.9, H-1'); 8.02 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 2.0, H-6); 8.70 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.48 (CH_2-5'); 70.55 (CH-3'); 74.53 (CH-2'); 85.66 (CH-4'); 86.98 (CH-1'); 106.55 (d, $J_{C,F}$ = 14, C-4a); 111.42 (d, $J_{C,F}$ = 27, CH-6); 140.45 (d, $J_{C,F}$ = 249, C-5); 146.97 (d, $J_{C,F}$ = 1, C-7a); 149.09 (d, $J_{C,F}$ = 4, C-4); 151.65 (CH-2). ^{19}F NMR (470.3 MHz, DMSO-d_6, ref (C_6F_6) = -163 ppm): -169.72.

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

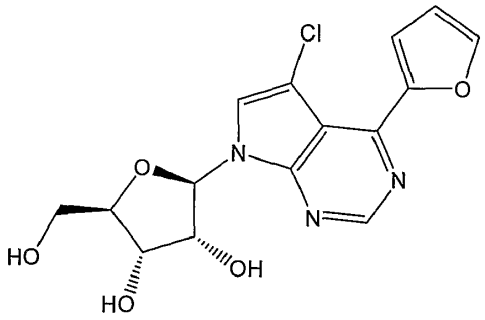


El compuesto **14a** (409 mg, 0.61 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (185 µl, 0.185 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (3 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **15a** (200 mg, 91 %) como un sólido incoloro. La cristalización a partir de MeOH/AcOEt/hexano proporcionó un polvo blanco. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.58 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'b,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 11.9, $J_{5'a,OH}$ = 5.2, $J_{5'a,4'}$ = 4.1, H-5'a); 3.95 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.3, H-4'); 4.13 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.3, H-3'); 4.43 (ddd, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.3, $J_{2',1}$ = 6.1, $J_{2',3'}$ = 4.9, H-2'); 5.13 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, 5.2, OH-5'); 5.24 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.47 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.3, OH-2'); 6.36 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.53-7.58 (m, 3H, H-*m,p*-Ph); 7.76 (m, 2H, H-*o*-Ph); 8.17 (s, 1H, H-6); 8.94 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.57 (CH_2-5'); 70.68 (CH-3'); 74.42 (CH-2'); 85.64 (CH-4'); 86.74 (CH-1'); 103.36 (C-5); 113.01 (C-4a); 125.46 (CH-6); 128.07 (CH-*m*-Ph); 130.04 (CH-*p*-Ph); 130.36 (CH-*o*-Ph); 136.54 (C-*i*-Ph); 150.71 (C-7a); 151.74 (CH-2); 158.81 (C-4). IR (KBr): v= 1560, 1460, 1441, 1343, 1199, 1124, 1103, 1084, 1075, 1044, 984 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 230 (100), 362 (15)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{17}H_{17}ClN_3O_4$ [M+H] 362.0908, encontrado 362.0922.

El compuesto intermediario **14a** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Cloro-4-fenil-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14a). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6,7-dicloro-7-desaza-purina protegido **13** (394 mg, 0.62 mM), ácido fenilborónico (91 mg, 0.75 mM), K_2CO_3 (172 mg, 1.25 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0.031 mM) en tolueno (3 ml) se agita a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 7:1) para producir el producto **14a** (398 mg, 95 %) como una espuma amarillenta. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.71 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.82 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.6, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.1, H-4'); 4.90 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.14 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.9, $J_{3',4'}$ = 4.6, H-3'); 6.21 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 5.9, $J_{2',1'}$ = 5.5, H-2'); 6.81 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.5, H-1'); 7.37 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.40 (s, 1H, H-6); 7.41 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.47-7.52 (m, 5H, H-*m,p*-Ph y H-*m*-Bz); 7.55, 7.59 y 7.60 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.77 (m, 2H, H-o-Ph); 7.96, 8.01 y 8.14 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.94 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.57 (CH_2-5'); 71.37 (CH-3'); 73.94 (CH-2'); 80.35 (CH-4'); 86.15 (CH-1'); 106.44 (C-5); 114.15 (C-4a); 123.36 (CH-6); 127.87 (CH-*m*-Ph); 128.41 (C-*i*-Bz); 128.50 y 128.53 (CH-*m*-Bz); 128.66 (C-*i*-Bz); 128.71 (CH-*m*-Bz); 129.30 (C-*i*-Bz); 129.69, 129.81 y 129.84 (CH-*o*-Bz); 129.88 (CH-*p*-Ph); 130.25 (CH-*o*-Ph); 133.51, 133.73 y 133.76 (CH-*p*-Bz); 136.22 (C-*i*-Ph); 150.88 (C-7a); 152.05 (CH-2); 160.10 (C-4); 165.11, 165.38 y 166.14 (CO). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 674 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{38}H_{29}ClN_3O_7$ [M+H] 674.1694, encontrado 674.1695.

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

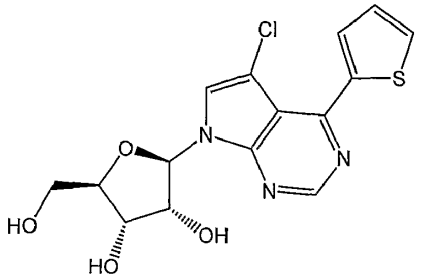


El compuesto **14b** (197 mg, 0.30 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (60 µl, 0.06 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se desaliniza con Dowex 50 en forma de piridinio y la cristalización del residuo a partir de MeOH/$CHCl_3$ proporciona un polvo amarillento y la cromatografía en fase inversa de los licores madre proporciona una porción adicional del producto deseado. El rendimiento total del producto **15b** es de 91 mg (86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.58 y 3.66 (2 × ddd, 2H, J_{gem} = 12.0, $J_{5',OH}$ = 5.4, $J_{5',4'}$ = 3.9, H-5'); 3.94 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.9, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.12 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.0, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.40 (td, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.2, $J_{2',1'}$= 6.0, $J_{2',3'}$ = 5.0, H-2'); 5.12 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, OH-5'); 5.21 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.45 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.2, OH-2'); 6.29 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.0, H-1'); 6.79 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 1.7, H-4-furil); 7.43 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{3,5}$ = 0.8, H-3-furil); 8.06 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.7, $J_{5,3}$ = 0.8, H-5-furil); 8.17 (s, 1H, H-6); 8.84 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): 61.48 (CH_2-5'); 70.57 (CH-3'); 74.38 (CH-2'); 85.55 (CH-4'); 86.67 (CH-1'); 103.40 (C-5); 110.67 (C-4a); 112.76 (CH-4-furil); 115.42 (CH-3-furil); 125.95 (CH-6); 146.47 (CH-5-furil); 147.15 (C-4); 150.86 (C-2-furil); 151.26 (C-7a); 151.41 (CH-2). IR (KBr): ν= 1627, 1586, 1556, 1454, 1335, 1105, 1060, 984 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 220 (60), 352 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}ClN_3O_5$ [M+H] 352.0700, encontrado 352.0698.

El compuesto intermediario **14b** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Cloro-4-(furan-2-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14b). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6,7-dicloro-7-desaza-purina protegido **13** (207 mg, 0.327 mM), 2-(tributilstannil)furano (125 µl, 0.40 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (12 mg, 0.02 mM) en DMF (2 ml) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 10:1 → 6:1) produce el producto **14b** (215 mg, 99 %) como una espuma amarilla. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.80 (dt, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.4, $J_{4',5'}$= 3.7, 3.1, H-4'); 4.89 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.11 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 4.4, H-3'); 6.16 (t, 1H, $J_{2',3'}$ = 5.8, $J_{2',1'}$ = 5.5, H-2'); 6.62 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.5, $J_{4,5}$ = 1.8, H-4-furil); 6.79 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.6, H-1'); 7.36 y 7.41 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.42 (s, 1H, H-6); 7.47 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.5, $J_{3,5}$ = 0.8, H-3-furil); 7.50 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.54, 7.58 y 7.61 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.71 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.8, $J_{5,3}$ = 0.8, H-5-furil); 7.94, 8.00 y 8.14 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.85 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): 63.60 (CH_2-5'); 71.42 (CH-3'); 73.99 (CH-2'); 80.40 (CH-4'); 86.01 (CH-1'); 106.28 (C-5); 111.89 (C-4a); 112.22 (CH-4-furil); 116.15 (CH-3-furil); 123.75 (CH-6); 128.45 (C-*i*-Bz); 128.48, 128.53 y 128.73 (CH-*m*-Bz); 129.34 (C-*i*-Bz); 129.70, 129.82 y 129.85 (CH-*o*-Bz); 133.49 y 133.71 (CH-*p*-Bz); 145.42 (CH-5-furil); 148.41 (C-4); 150.54 (C-2-furil); 151.49 (C-7a); 151.82 (CH-2); 165.08, 165.37 y 166.14 (CO). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 175 (100), 664 (65)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}ClN_3O_8$[M+H] 664.1487, encontrado 664.1495.

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



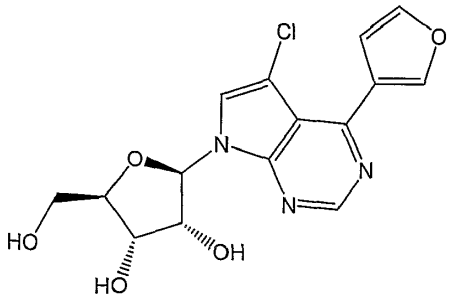
El compuesto **14c** (183 mg, 0.27 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (60 µl, 0.06 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se desaliniza con Dowex 50 en forma de piridinio y la cristalización del residuo a partir de MeOH/$CHCl_3$ proporciona un polvo blanco y la cromatografía en fase inversa de los licores madre proporciona una porción adicional del producto deseado. El rendimiento total del producto **15c** es de 93 mg (94 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.58 y 3.67 (2 × ddd, 2H, J_{gem} = 12.0, $J_{5',OH}$ = 5.5, $J_{5',4'}$ = 3.8, H-5'); 3.95 (q, 1H, $J_{4',5'}$ = 3.8, $J_{4',3'}$ = 3.4, H-4'); 4.13 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.0, $J_{3,OH}$ = 4.9, $J_{3',4'}$ = 3.4, H-3'); 4.41 (td, 1H, $J_{2',OH}$ = 6.2, $J_{2',1'}$ = 6.0, $J_{2',3'}$ = 5.0, H-2'); 5.12 (t, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.5, OH-5'); 5.22 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.9, OH-3'); 5.46 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6.2, OH-2'); 6.30 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.0, H-1'); 7.29 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,3}$ = 3.8, H-4-tienil); 7.89 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,3}$ = 1.1, H-5-tienil); 8.06 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,5}$ = 1.1, H-3-tienil); 8.19 (s, 1H, H-6); 8.83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): 61.48 (CH_2-5'); 70.56 (CH-3'); 74.41 (CH-2'); 85.57 (CH-4'); 86.79 (CH-1'); 102.94 (C-5); 111.24 (C-4a); 125.85 (CH-6); 128.46 (CH-4-tienil); 131.30 (CH-5-tienil); 132.36 (CH-3-tienil); 140.54 (C-2-

tienil); 151.15 (C-7a); 151.31 (CH-2); 151.70 (C-4). %): 236 (75), 368 (100)[M+H]. IR (KBr): v= 1556, 1454, 1351, 1282, 1098, 1035, 975 cm^{-1}. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}ClN_3O_4S$ [M+H] 368.0472, encontrado 368.0480. Anal. Calculado para $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$: C, 48.98; H, 3.84; N, 11.42. Encontrado: C, 48.68; H, 3.76; N, 11.13.

El compuesto intermediario **14c** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Cloro-4-(tiofen-2-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14c). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6,7-dicloro-7-desaza-purina protegido **13** (207 mg, 0.327 mM), 2-(tributilstannil)tiofeno (127 µl, 0.40 mM) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (12 mg, 0.02 mM) en DMF (3 ml) se agita a 100 °C durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se coevapora varias veces con tolueno. La cromatografía en columna de sílice (hexanos-AcOEt, 20:1 → 6:1) produce el producto **14c** (198 mg, 89 %) como una espuma. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (dd, 1H, J_{gem}= 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.81 (dt, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.4, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.1, H-4'); 4.89 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.11 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 4.4, H-3'); 6.16 (t, 1H, $J_{2',3'}$ = 5.8, $J_{2',1'}$ = 5.6, H-2'); 6.80 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.6, H-1'); 7.18 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.1, $J_{4,3}$ = 3.8, H-4-tienil); 7.36 y 7.41 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.42 (s, 1H, H-6); 7.50 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.54 (m, 1H, H-*p*-Bz); 7.57 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.1, $J_{5,3}$ = 1.1, H-5-tienil); 7.58 y 7.61 (2 × m, 2 × 1H, H-*p*-Bz); 7.94 y 8.11 (2 × m, 2 × 2H, H-*o*-Bz); 8.03 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3.8, $J_{3,5}$ = 1.1, H-3-tienil); 8.14 (m, 2H, H-*o*-Bz); 8.83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): 63.63 (CH_2-5'); 71.45 (CH-3'); 73.99 (CH-2'); 80.46 (CH-4'); 86.02 (CH-1'); 106.00 (C-5); 112.57 (C-4a); 123.52 (CH-6); 127.88 (CH-4-tienil); 128.45 (C-*i*-Bz); 128.49 y 128.54 (CH-*m*-Bz); 128.71 (C-*i*-Bz); 128.74 (CH-*m*-Bz); 129.34 (C-*i*-Bz); 129.70, 129.83 y 129.86 (CH-*o*-Bz); 130.27 (CH-5-tienil); 132.47 (CH-3-tienil); 133.51, 133.72 y 133.73 (CH-*p*-Bz); 140.50 (C-2-tienil); 151.41 (C-7a); 151.72 (CH-2); 153.19 (C-4); 165.09, 165.38 y 166.14 (CO). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 680 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}ClN_3O_7S$ [M+H] 680.1258, encontrado 680.1264.

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

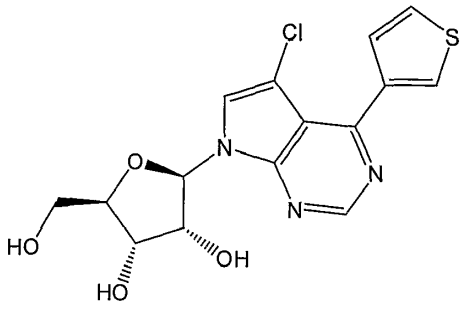


El compuesto **14d** (366 mg, 0.55 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (165 µl, 0.165 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (4 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **15d** (155 mg, 80 %) como un sólido blanco. La cristalización a partir de MeOH/$CHCl_3$ produce cristales blancos. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 3.9, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$ = 4.0, H-5'a); 3.94 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.0, 3.9 $J_{4',3'}$ = 3.2, H-4'); 4.12 (ddd, 1H, $J_{3',OH}$ = 4.8, $J_{3',2'}$ = 4.7, $J_{3',4'}$ = 3.2, H-3'); 4.40 (ddd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',OH}$ = 5.8, $J_{2',3'}$ = 4.7, H-2'); 5.14 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, 5.3, OH-5'); 5.24 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.8, OH-3'); 5.47 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 5.8, OH-5'); 6.29 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.08 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 1.9, $J_{4,2}$ = 0.8, H-4-furil); 7.86 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.9, $J_{5,2}$ = 1.6, H-5-furil); 8.14 (s, 1H, H-6); 8.37 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 1.6, $J_{2,4}$ = 0.8, H-2-furil); 8.86 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.59 (CH_2-5'); 70.68 (CH-3'); 74.46 (CH-2'); 85.63 (CH-4'); 86.72 (CH-1'); 103.11 (C-5); 111.71 (CH-4-furil); 112.67 (C-4a); 123.30 (C-3-furil); 125.38 (CH-6); 143.95 (CH-5-furil); 145.67 (CH-2-furil); 150.74 (C-7a); 151.39 (C-4); 151.75 (CH-2). IR (KBr): v= 1562, 1461, 1426, 1105, 1040, 984 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 352 (100)[M+H]. HRMS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}ClN_3O_5$ [M+H] 352.0700, encontrado 352.0715.

El compuesto intermediario **14d** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Cloro-4-(furan-3-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14d). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6,7-dicloro-7-desaza-purina protegido **13** (506 mg, 0.8 mM), ácido furano-3-borónico (117 mg, 1.04 mM), K_2CO_3 (221 mg, 1.60 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0.04 mM) en tolueno (5 ml) se agita a 100 °C durante 10 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 7:1) para producir el producto **14d** (457 mg, 86 %) como una espuma amarillenta. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.81 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.4, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.1, H-4'); 4.89 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.12 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 5.8, $J_{3',4'}$ = 4.4, H-3'); 6.17 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 5.8, $J_{2',1'}$ = 5.6, H-2'); 6.79 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.6, H-1'); 7.06 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 1.9, $J_{4,2}$ = 0.8, H-4-furil); 7.37 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.39 (s, 1H, H-6); 7.41 y 7.50 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.53 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1.9, $J_{5,2}$ = 1.5, H-5-furil); 7.54, 7.58 y 7.61 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.94, 8.00 y 8.14 (3 × m, 3 × 2H, H-o-Bz); 8.18 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 1.5, $J_{2,4}$ = 0.8, H-2-furil); 8.86 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.60 (CH_2-5'); 71.40 (CH-3'); 73.93 (CH-2'); 80.38 (CH-4'); 85.97 (CH-1'); 105.89 (C-5); 111.32 (CH-4-furil); 113.70 (C-4a); 123.13 (C-3-furil); 123.25 (CH-6); 128.39 (C-*i*-Bz); 128.49 y 128.54 (CH-*m*-Bz); 128.65 (C-*i*-Bz); 128.73 (CH-*m*-Bz); 129.29 (C-*i*-Bz); 129.69, 129.82 y 129.84 (CH-o-Bz); 133.53, 133.74 y 133.75 (CH-*p*-Bz); 143.01 (CH-5-furil); 145.42 (CH-2-furil); 150.92 (C-7a); 152.02 (CH-2); 152.54 (C-4); 165.10, 165.39 y 166.14 (CO). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 445 (50), 664 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}ClN_3O_8$ [M+H] 664.1487, encontrado 664.1467.

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



El compuesto **14e** (480 mg, 0.71 mM) se trata con 1 M NaOMe/MeOH (212 µl, 0.212 mM) en MeOH (5 ml) durante 12 horas a RT. La mezcla se coevapora con sílice y se somete a cromatografía en columna de sílice (4 % MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto **15e** (225 mg, 87 %) como un sólido incoloro. La cristalización a partir de MeOH proporciona prismas de color beige fuerte. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 3.57 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'b,OH}$ = 5.4, $J_{5'b,4'}$ = 4.0, H-5'b); 3.66 (ddd, 1H, J_{gem} = 12.0, $J_{5'a,OH}$ = 5.3, $J_{5'a,4'}$= 4.1, H-5'a); 3.94 (ddd, 1H, $J_{4',5'}$ = 4.1, 4.0 $J_{4',3'}$ = 2.9, H-4'); 4.12 (ddd, 1H, $J_{3',OH}$ = 4.6, $J_{3',2'}$ = 4.3, $J_{3',4'}$ = 2.9, H-3'); 4.41 (ddd, 1H, $J_{2',1'}$ = 6.1, $J_{2',OH}$ = 5.4, $J_{2',3'}$ = 4.3, H-2'); 5.14 (dd, 1H, $J_{OH,5'}$ = 5.4, 5.3, OH-5'); 5.24 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4.6, OH-3'); 5.47 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 5.4, OH-5'); 6.30 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.1, H-1'); 7.61 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,2}$ = 1.3, H-4-tienil); 7.69 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,2}$ = 2.9, H-5-tienil); 8.12 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 2.9, $J_{2,4}$ = 1.3, H-2-tienil); 8.15 (s, 1H, H-6); 8.88 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): 61.60 (CH_2-5'); 70.70 (CH-3'); 74.46 (CH-2'); 85.65 (CH-4'); 86.73 (CH-1'); 103.33 (C-5); 112.74 (C-4a); 125.46 (CH-6); 126.26 (CH-5-tienil); 129.35 (CH-4-tienil); 129.94 (CH-2-tienil); 138.02 (C-3-tienil); 150.87 (C-7a); 151.69 (CH-2); 153.90 (C-4). IR (KBr): v= 1632, 1579, 1568, 1463, 1447, 1437, 1195, 1131, 1124, 1090, 1069, 1037, 1026, 996, 987 cm^{-1}. MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 236 (80), 368 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{15}H_{15}ClN_3O_4S$ [M+H] 368.0472, encontrado 368.0471. Anal. Calculado para $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot 1.35CH_3OH$: C, 47.77; H, 4.76; N, 10.22. Encontrado: C, 47.74; H, 4.70; N, 10.28.

El compuesto intermediario **14e** se prepara de la siguiente manera.

a. 5-Cloro-4-(tiofen-3-il)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-*β*-D-ribofuranosil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14e). Una mezcla purgada con argón del ribósido de 6,7-dicloro-7-desaza-purina protegido **13** (506 mg, 0.8 mM), ácido tiofeno-3-borónico (133 mg, 1.04 mM), K_2CO_3 (221 mg, 1.60 mM) y $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0.04 mM) en tolueno (5 ml) se agita a 100 °C durante 10 horas. La mezcla se diluye con cloroformo (20 ml) y se lava con NH_4Cl acuoso (sat., 20 ml), la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre $MgSO_4$, los compuestos volátiles se eliminan *al vacío* y el residuo se somete a cromatografía en sílice (hexanos-AcOEt, 6:1) para producir el producto **14e** (500 mg, 92 %) como una espuma amarillenta. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 4.70 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'b,4'}$ = 3.7, H-5'b); 4.81 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 4.5, $J_{4',5'}$ = 3.7, 3.1, H-4'); 4.90 (dd, 1H, J_{gem} = 12.2, $J_{5'a,4'}$ = 3.1, H-5'a); 6.13 (dd, 1H, $J_{3',2'}$ = 6.0, $J_{3',4'}$ = 4.5, H-3'); 6.19 (dd, 1H, $J_{2',3'}$ = 6.0, $J_{2',1'}$ = 5.6, H-2'); 6.80 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 5.6, H-1'); 7.37 (m, 2H, H-*m*-Bz); 7.40 (s, 1H, H-6); 7.41 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 5.0, $J_{5,2}$ = 3.0, H-5-tienil); 7.41 y 7.50 (2 × m, 2 × 2H, H-*m*-Bz); 7.55, 7.57 y 7.61 (3 × m, 3 × 1H, H-*p*-Bz); 7.64 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,2}$ = 1.3, H-4-tienil); 7.95 (dd, 1H, $J_{2,5}$ = 3.0, $J_{2,4}$ = 1.3, H-2-tienil); 7.95, 8.01 y 8.14 (3 × m, 3 × 2H, H-*o*-Bz); 8.89 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 63.59 (CH_2-5'); 71.39 (CH-3'); 73.95 (CH-2'); 80.38 (CH-4'); 86.05 (CH-1'); 106.20 (C-5); 113.79 (C-4a); 123.88 (CH-6); 125.23 (CH-5-tienil); 128.40 (C-*i*-Bz); 128.50 y 128.54 (CH-*m*-Bz); 128.66 (C-*i*-Bz); 128.73 (CH-*m*-Bz); 129.10 (CH-4-tienil); 129.30 (C-*i*-Bz); 129.40 (CH-2-tienil); 129.69, 129.82 y 129.85 (CH-*o*-Bz); 133.53, 133.74 y 133.76 (CH-*p*-Bz); 137.71 (C-3-tienil); 151.04 (C-7a); 151.94 (CH-2); 154.89 (C-4); 165.10, 165.39 y 166.14 (CO). MS FAB, *m*/*z* (rel. %): 680 (100)[M+H]. HR MS (FAB): calculado para $C_{36}H_{27}ClN_3O_7S$ [M+H] 680.1258, encontrado 680.1247.

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

La línea de células linfoides T humanas CCRF-CEM se trata con los compuestos de prueba durante 72 horas a la concentración correspondiente al valor de CC_{50} de cada compuesto. Al final de la incubación, las células se cosechan mediante centrifugación, se lavan, y fijan en etanol. Las células fijadas se tiñen con yoduro de propidio en un tampón que contiene RNasaA y el análisis de distribución del ciclo celular se realiza mediante citometría de flujo con el uso de un instrumento BD FACSAria. Los datos se procesan mediante el uso del programa informático BD FACSDiva v4.1 y se presentan como porcentaje de la población celular analizada en Fase G1, S, y G2/M. La distribución del ciclo celular se determina en paralelo para las células no tratadas y tratadas y se calcula el cambio relativo para cada fase del ciclo celular.

Los resultados de los compuestos representativos se resumen en la tabla 2. Los datos representan cambios en la frecuencia de cada fase del ciclo celular en las células tratadas respecto del control no tratado (la fracción relativa de cada fase del ciclo celular analizada en el control no tratado tiene el valor de 1).

Los datos primarios se muestran en la tabla 3, donde los valores representan el porcentaje de distribución de cada fase del ciclo celular en la población celular total.

Tabla 2

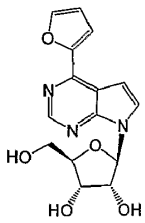
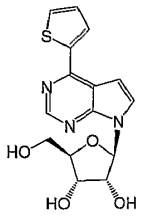
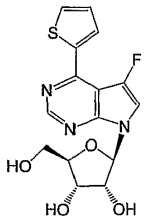
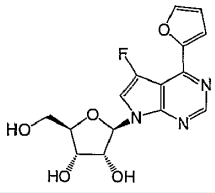
Compuesto	Estructura	Cambio relativo en la fase del ciclo celular en comparación con el control no tratado*		
		G1	S	G2/M
Ejemplo 5		0.57	1.38	1.19
Ejemplo 6		0.52	1.34	1.54
Ejemplo 21		0.74	1.12	1.38
Ejemplo 20		0.61	1.06	2.00

Tabla 3

Ejemplo 5	G1 %	S %	G2/M %
Control 1	42.93	44.94	12.14
Control 2	45.11	43.26	11.62
0.3 µM 1	26.14	61.98	11.89
0.3 µM 2	23.61	59.99	16.41
Ejemplo 6	**G1 %**	**S %**	**G2/M %**
Control 1	42.93	44.94	12.14
Control 2	45.11	43.26	11.62
0.3 µM 1	30.82	54.65	14.53
0.3 µM 2	14.66	63.29	22.05

Ejemplo 21	**G1 %**	**S %**	**G2/M %**
Control 1	43.11	41.14	15.74
Control 2	43.06	39.19	17.75
0.3 µM 1	30.83	46.37	22.80
0.3 µM 2	32.73	43.74	23.53
Ejemplo 20	**G1 %**	**S %**	**G2/M %**
Control 1	42.72	43.77	13.51
Control 2	41.49	44.36	14.15
1.5 µM 1	22.32	47.49	30.19
1.5 µM 2	28.81	45.95	25.24

El tratamiento con cada uno de los compuestos de prueba afecta la distribución del ciclo celular en células linfoides T humanas. Los compuestos representativos disminuyen la fracción de células en fase G1 y correspondientemente aumentan la fracción de células en las fases S y G2/M, lo que indica que los compuestos pueden bloquear la progresión de la proliferación celular y/o inhibir el crecimiento de las células tumorales a través de múltiples fases del ciclo celular.

Ejemplo 34. Inducción de apoptosis por los compuestos de la presente invención

La línea de células linfoides T humanas CCRF-CEM se trata con los compuestos de prueba durante 72 horas a numerosas concentraciones basadas en el valor de CC_{50} de cada compuesto. Al final de la incubación, las células se cosechan mediante centrifugación, se lavan y se resuspenden en el tampón que contiene calcio suplementado con un conjugado anexina V-FITC y yoduro de propidio (PI). Después de finalizar la incubación las células se lavan de nuevo e inmediatamente se analizan mediante citometría de flujo con el uso del instrumento BD FACSAria. Los datos se procesan mediante el uso del programa informático FlowJo v7.2.5 y se presentan como porcentaje de la población celular analizada que se considera como saludable (doble negativa), apoptótica temprana (positiva para anexina V, negativa para PI), apoptótica tardía/necrótica (doble positiva) o puramente necrótica (positiva para PI, negativa para anexina V). Las células no tratadas sirven como un control negativo que se refiere a la apoptosis de curso natural en el cultivo celular.

Los resultados de los compuestos representativos se resumen en la tabla 4, donde los valores representan el porcentaje de distribución de las subpoblaciones teñidas diferencialmente como se mencionó anteriormente.

Tabla 4

		Distribución celular (%)			
	Concentración (µM)	Saludable	Apoptótica temprana	Apoptótica tardía / Necrótica	Necrótica
Control sin tratar		89	4	4	3
	0.2	40	14	40	6
	0.2	60	8	28	4
	0.4	33	11	49	7

El tratamiento con cada uno de los compuestos de prueba da como resultado la inducción de apoptosis en células linfoides T humanas. Este efecto es dependiente de la concentración.

Ejemplo 35. Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para su uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Tableta 1	mg/tableta
Compuesto X =	100.0
Lactosa	77.5
Povidona	15.0
Croscarmelosa de sodio	12.0
Celulosa microcristalina	92.5
Estearato de magnesio	3.0
	300.0
(ii) Tableta 2	mg/tableta
Compuesto X =	20.0
Celulosa microcristalina	410.0
Almidón	50.0
Glicolato sódico de almidón	15.0
Estearato de magnesio	5.0
	500.0

(iii) Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X =	10.0
Dióxido de silicio coloidal	1.5
Lactosa	465.5
Almidón pregelatinizado	120.0
Estearato de magnesio	3.0
	600.0
(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	mg/ml
Compuesto X= (forma de ácido libre)	1.0
Fosfato sódico dibásico	12.0
Fosfato sódico monobásico	0.7
Cloruro de sodio	4.5
solución de hidróxido de sodio 1.0 N	
(pH ajustado a 7.0 – 7.5)	q.s.
Agua para inyección	q.s. ad 1 ml

(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	mg/ml
Compuesto X= (forma de ácido libre)	10.0
Fosfato sódico monobásico	0.3
Fosfato sódico dibásico	1.1
Polietilenglicol 400	200.0
Solución de hidróxido de sodio 01 N (ajuste del pH a 7.0-7.5)	q.s.
Agua para inyección	q.s. ad 1 ml
(vi) Aerosol	mg/envase

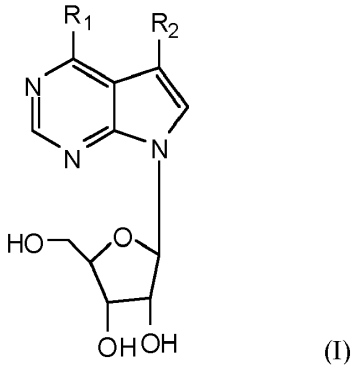
Compuesto X =	20.0
Ácido oleico	10.0
Tricloromonofluorometano	5,000.0
Diclorodifluorometano	10,000.0
Diclorotetrafluoroetano	5,000.0

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

La invención se ha descrito con referencia a varias modalidades y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones dentro del alcance de la invención.

Una lista no exhaustiva de aspectos de la descripción se proporciona en las siguientes cláusulas numeradas.

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:
R_1 es (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo, o halo, en donde cada arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluoro, trifluorometilo, o hidroxi; y
R_2 es hidrógeno, heteroarilo, halo, o arilo que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alquiltio, halo, amino, nitro, ciano, trifluoro, trifluorometilo, o hidroxi;
o una sal de este;
siempre que cuando R_1 sea un fenilo no sustituido, R_2 no sea hidrógeno.
2. El compuesto de la cláusula 1, en donde R_1 es heteroarilo.
3. El compuesto de la cláusula 1, en donde R_1 es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazoilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo.
4. El compuesto de la cláusula 1, en donde R_1 es un heteroarilo de 5 miembros, o hidroxil-(C_1-C_4)alquilo, R_2 es hidrógeno, o halo; o una sal de estos.
5. El compuesto de la cláusula 1, en donde R_1 es furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazoilo, imidazolilo, piridilo, selenofenilo, o pirazolilo, R_2es hidrógeno o halo, o una sal de estos.
6. El compuesto de la cláusula 5, en donde R_2 es hidrógeno.
7. El compuesto de la cláusula 5, en donde R_2 es halo.
8. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método de inhibición del crecimiento de un tumor/cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de acuerdo con la cláusula 1.
9. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método de inhibición de la proliferación celular en células tumorales/cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de acuerdo con la cláusula 1.
10. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método de tratamiento de una enfermedad de proliferación celular en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de acuerdo con la cláusula 1.
11. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método para tratar una enfermedad neoplásica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de acuerdo con la cláusula 1.
12. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para usar en un método de tratamiento de un tumor o cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de acuerdo con la cláusula 1.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la cláusula 1 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con la cláusula 1 o 2 o 4 o 5 o 6 o 7 para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento de un tumor/cáncer en un sujeto.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con la cláusula 1 o 2 o 4 o 5 o 6 o 7 para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular en células tumorales/cancerosas en un sujeto.

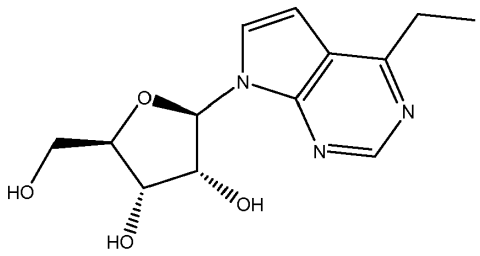
16. Uso de un compuesto de acuerdo con la cláusula 1 o 2 o 4 o 5 o 6 o 7 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad de proliferación celular en un sujeto.

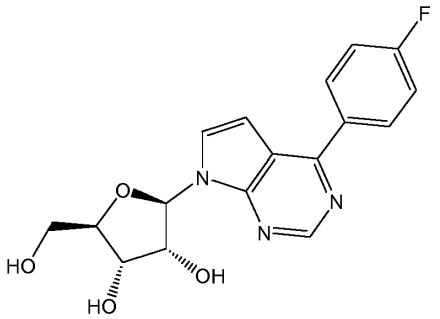
17. Uso de un compuesto de acuerdo con la cláusula 1 o 2 o 4 o 5 o 6 o 7 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neoplásica en un sujeto.

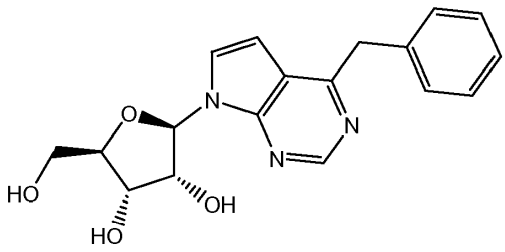
18. Uso de un compuesto de acuerdo con la cláusula 1 o 2 o 4 o 5 o 6 o 7 para la preparación de un medicamento para tratar un tumor o cáncer en un sujeto.

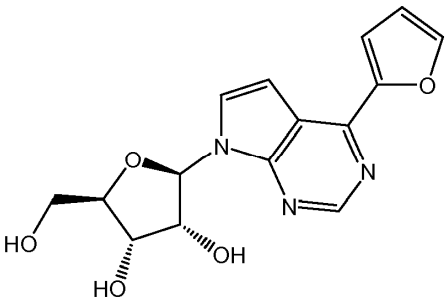
Reivindicaciones

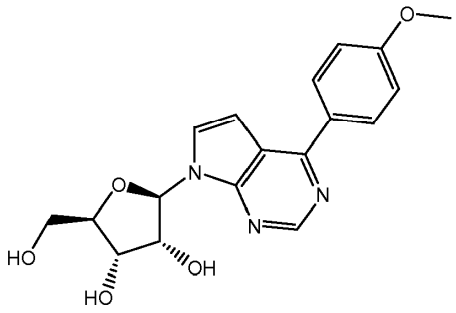
1. Un compuesto seleccionado de:

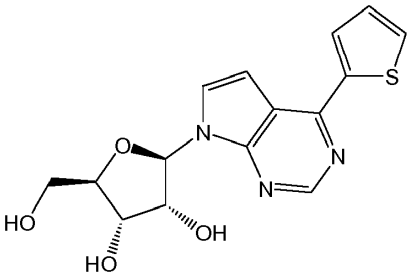


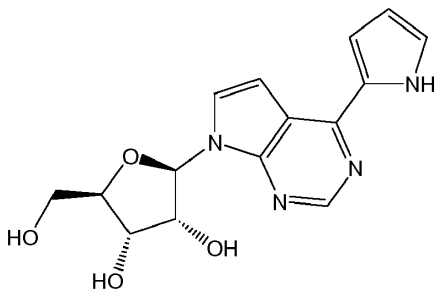


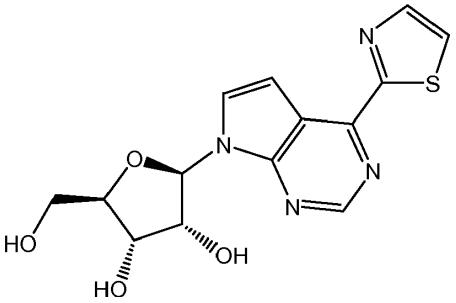


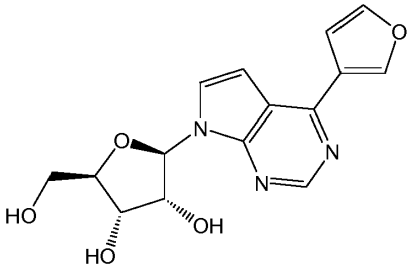


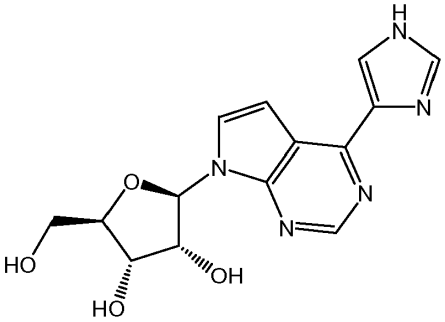


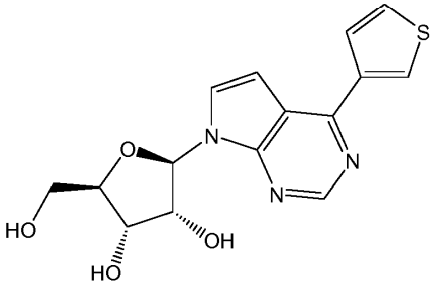


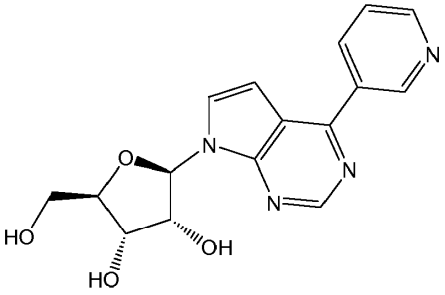


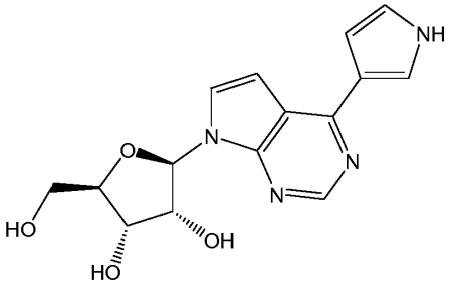


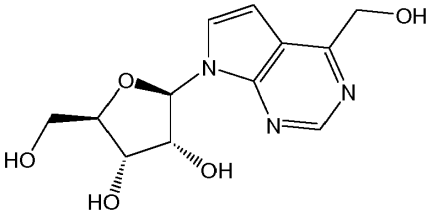


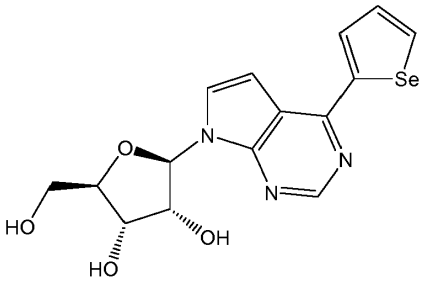


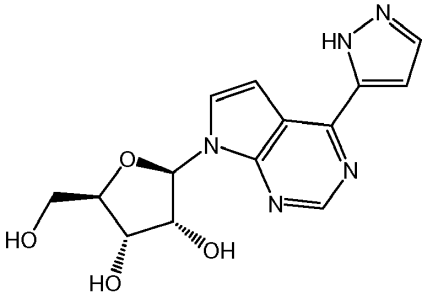


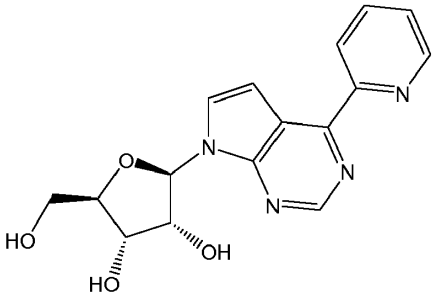


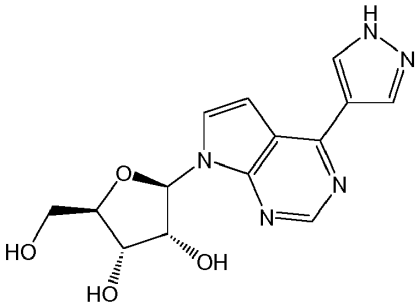


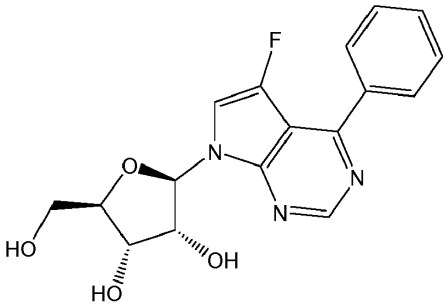


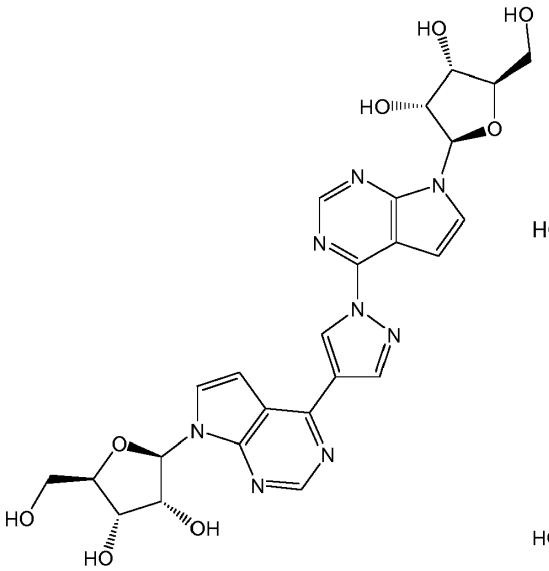


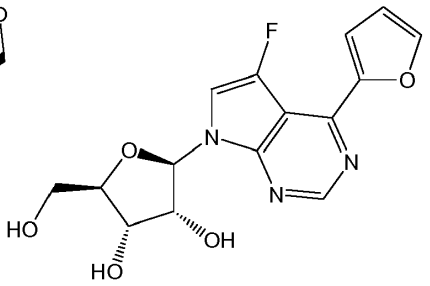


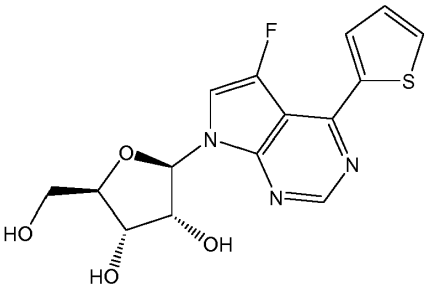


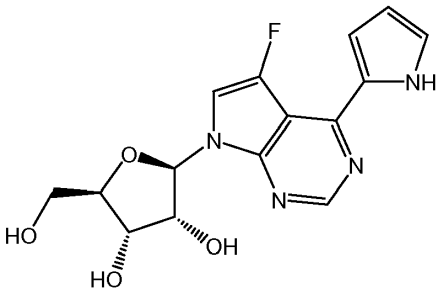


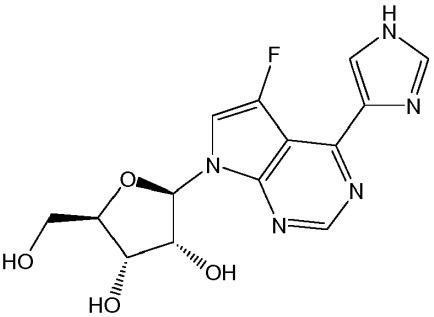


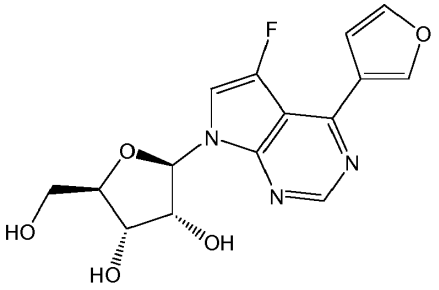


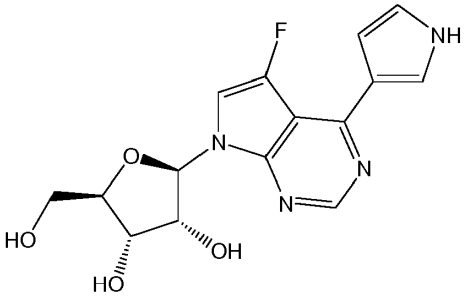


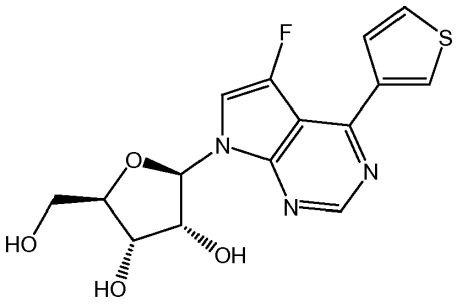


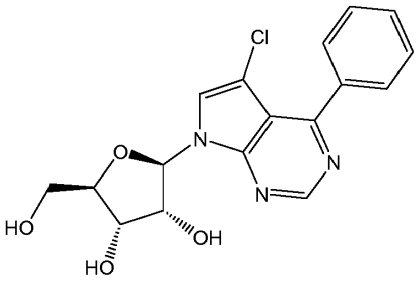


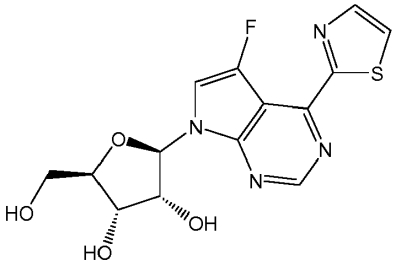


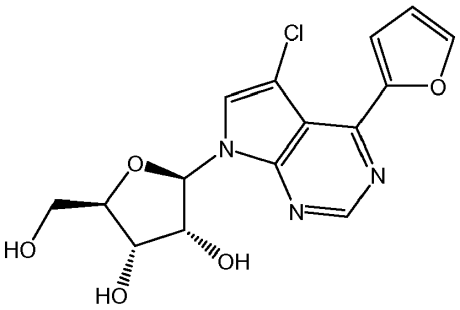


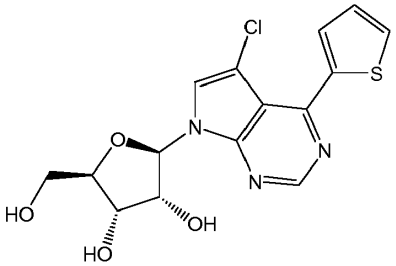


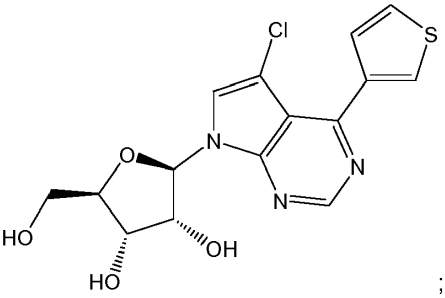




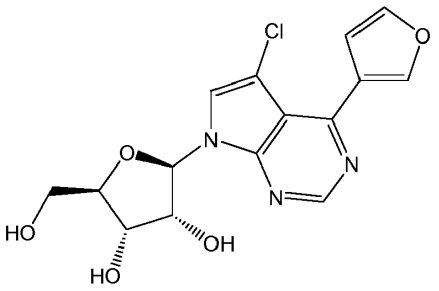








;



y,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento de un tumor/cáncer en un sujeto.

3. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular en células tumorales/cancerosas en un sujeto.

4. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad de proliferación celular en un sujeto.

5. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neoplásica en un sujeto.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar un tumor o cáncer en un sujeto.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en un método de inhibición del crecimiento de un tumor/cáncer en un sujeto.

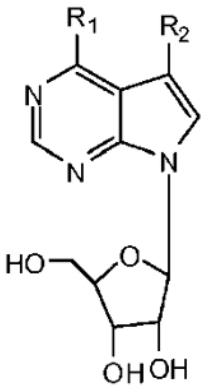
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en un método de inhibición de la proliferación celular en células tumorales/cancerosas en un sujeto.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad de proliferación celular en un sujeto.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un sujeto.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en un método de tratamiento de un tumor o cáncer en un sujeto.

Figura 1



(I)