

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 050**

51 Int. Cl.:

C07H 19/23 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2017 PCT/CZ2017/050031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018 WO18024265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2017 E 17768661 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3494122**

54 Título: **Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina sustituidos para uso terapéutico**

30 Prioridad:

02.08.2016 CZ 20160465

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2020

73 Titular/es:

**USTAV ORGANICKE CHEMIE A BIOCHEMIE AV
CR, V.V.I. (50.0%)**

Flemingovo namesti 542/2

16610 Praha 6, CZ y

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI (50.0%)

72 Inventor/es:

HOCEK, MICHAL;

TOKARENKO, ANNA;

SMOLEN, SABINA;

HAJDUCH, MARIAN y

DZUBAK, PETR

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 761 050 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina sustituidos para uso terapéutico

5 Campo de la invención

La invención proporciona un nuevo tipo de compuestos con actividad anticancerígena así como su uso terapéutico.

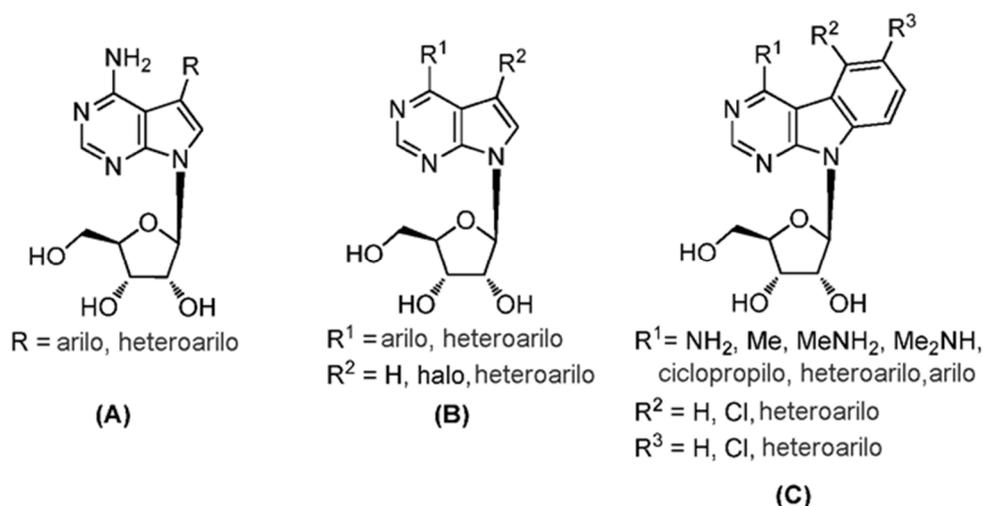
Antecedentes de la invención

10 A pesar de la existencia de decenas de fármacos antiproliferativos aprobados, el tratamiento de muchos tipos de leucemia y otros cánceres aún no tiene mucho éxito. Además, los fármacos actuales a menudo tienen efectos adversos significativos. Por tanto, se necesita el desarrollo de un nuevo tipo de compuesto con propiedades anticancerígenas.

15 Recientemente, nuestro grupo ha descubierto, patentado y publicado dos nuevas clases de compuestos citostáticos, 7-(het)aril-7-deaza-adenosinas (fórmula A, documento WO2010121576; Bourderioux, A. *et al.*, J. Med. Chem. 2011, 54, 5498-5507) y ribonucleósidos de 6-hetaril-7-deaza-purina que porta hidrógeno o flúor en la posición 7 (fórmula B, documento WO2009089804; Naus, P. *et al.*, J. Med. Chem. 2010, 53, 460-470).

20 Los ribonucleósidos de pirimidoindol y ribonucleósidos de 8H-tieno[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina preparados son los únicos tipos conocidos de nucleósidos de deaza-purina anulados (fórmula C, ref.: Tichý, M. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 6123-6133; Tichý, M. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 5362-5372; Tichý, M. *et al.*, J. Med. Chem. 2017, 60, 2411-2424).

25

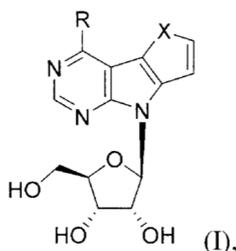


Sumario de la invención

30 Esta invención describe nuevos ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I, presentando efectos citostáticos y citotóxicos fuertes sobre líneas celulares preferiblemente de origen tumoral y sobre amplio espectro de cánceres de diversos orígenes histogenéticos.

35 La estructura heterocíclica condensada específica unida en las posiciones 7 y 8 del esqueleto de deaza-purina, que porta heteroátomos en las posiciones de anillo específicas prepara tres compuestos diferentes de manera significativa de todos los derivados de 7-deaza-purina preparados anteriormente de fórmulas generales A y B así como de ribonucleósidos de pirimidoindol de fórmula general C. Los ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina presentados en el presente documento son una nueva clase de compuestos, que no se describió anteriormente. Estos compuestos se desconocen en la naturaleza y aún no se han sintetizado. Por lo tanto, su actividad biológica aún no se ha estudiado tampoco. Los ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina mencionados anteriormente son un nuevo y único tipo de nucleósidos con una base tricíclica rígida, lo que conduce a un nuevo tipo de interacción con sistemas biológicos y por lo tanto presumiblemente a un mecanismo de acción diferente que presentan otros nucleósidos de 7-sustituted 7-deaza-purina.

45 El objeto de la invención presentada es ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina sustituidos de fórmula general I:



en la que R se selecciona del grupo que comprende

- 5 - alquilo C1-C5, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5) amino;
- alquenilo C2-C6, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino;
- 10 - arilo C6-C12, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5, hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino;
- heteroarilo C4-12, que comprende al menos un átomo de O; opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5, hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino;
- 15 - amino,
- alquilamino C1-C5,
- di(alquilo C1-C5)amino,
- alcoxilo C1-C5,
- 25 - alquilsulfanilo C1-C5,
- halógeno;
- 30 -X- se selecciona de -O-, -NH- o grupo -N(alquilo C1-C5);

y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sus isómeros ópticos y mezclas de tales isómeros ópticos incluyendo mezclas racémicas.

- 35 En una realización preferida, R se selecciona del grupo que comprende grupo alquilo C1-C5, fenilo, naftilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, alquilsulfanilo C1-C5, amino, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino, alcoxilo C1-C5, halógeno.

- 40 Más preferiblemente, R se selecciona del grupo que comprende furan-2-ilo, furan-3-ilo, benzofuran-2-ilo, metilsulfanilo, metoxilo, amino, dimetilamino, metilo o cloro.

Tal como se describe en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, los sustituyentes individuales tienen los siguientes significados:

- 45 - alquilo es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número de carbonos indicado en el sitio de uso del término;
- alquenilo significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y que contiene el número de átomos de carbono indicado en el sitio de uso de ese término;
- 50 - arilo es una cadena de hidrocarburo que comprende al menos uno anillo aromático y que contiene el número de carbonos indicado en el sitio de uso del término. El arilo también puede contener más de un anillo aromático, entonces estos anillos pueden condensarse o no condensarse;
- 55 - heteroarilo es un grupo hidrocarburo que contiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo aromático; El número de carbonos y el número y tipo de heteroátomos se indica en el sitio de uso del término. Heteroarilo también puede contener más de un anillo aromático, entonces estos anillos pueden condensarse o no condensarse;

- hidroxilo indica -OH;

- sulfanilo indica -SH;

5 - amino indica -NH₂;

- alquilamino es un grupo formado por la sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno de un grupo amino por el alquilo definido anteriormente;

10 - dialquilamino es un grupo formado por la sustitución de los dos átomos de hidrógeno de un grupo amino por los dos grupos alquilo definidos anteriormente, que son iguales o diferentes;

- alcoxilo se refiere a un grupo -OR', en el que R' corresponde a la definición de alquilo;

15 - alquilsulfanilo representa un grupo -SR', en el que R' corresponde a la definición de alquilo;

- halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen las propiedades y efectividad biológica de los compuestos reivindicados de fórmula general I según esta invención, y que están dentro del juicio médico razonable adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, reacciones alérgicas, y similares, y tienen una relación beneficio/ riesgo aceptable. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos (por ejemplo, fenol o ácido hidroxámico). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de estas sales que se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de estas sales que se pueden derivar 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 de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de estas sales que se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; particularmente se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de estas sales que se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. De manera general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, o K hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. De manera general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, donde sea practicable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), que se incorpora en el presente documento como referencia.

50 En una realización preferida, la presente invención proporciona Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I, que es:

4-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

55 4-metoxi-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,

60 4-(furan-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

4-(furan-3-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

65 4-(benzofuran-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

N,N-dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,

4,5-dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

5 4-metoxi-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

5-metil-4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

10 5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,

4-(furan-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

4-(furan-3-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

15 4-(benzofuran-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

N,N,5-trimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,

20 4-cloro-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina.

Adicionalmente, la presente invención proporciona ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I para su uso como medicamentos.

25 La presente invención proporciona ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I para su uso en la inhibición de proliferación celular patológica de origen tumoral/ no tumoral/ canceroso y para el tratamiento de enfermedad tumoral/ no tumoral/ cancerosa asociada con hiperproliferación celular.

30 La presente invención proporciona ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I para su uso en tratamiento de enfermedades tumorales/cancerosas, que cubre tumores de origen epitelial, mesenquimal y neuroectodermo.

35 La presente invención proporciona ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula I para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales/cancerosas, que cubre por ejemplo tumores de origen epitelial, mesenquimal y neuroectodermo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I y uno o más portadores, excipientes/ diluyentes farmacéuticamente aceptables.

40 La invención también proporciona la composición farmacéutica mencionada anteriormente para su uso en la inhibición de proliferación celular patológica de origen tumoral/ no tumoral/ canceroso y/o para el tratamiento de enfermedad tumoral/ no tumoral/ cancerosa asociada con hiperproliferación celular. Las Enfermedades cancerosas incluyen, pero no se limitan a, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón, carcinoma de colon, carcinomas de cabeza y cuello, cánceres GIT, cánceres hepáticos y pancreáticos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, 45 cáncer de hueso, tumores cerebrales, cánceres cervicales, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer de tejidos blandos, linfoma, melanoma, osteosarcoma, leucemias.

50 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto o fármaco que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un ser humano o mamífero. En el caso de tratamiento del cáncer la "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la proliferación de células cancerosas, reduce el tamaño del tumor primario/ cáncer, inhibe (es decir, en cierta medida ralentiza y preferiblemente detiene) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos, inhibe (es decir, en cierta medida ralentiza y preferiblemente detiene) la formación de metástasis tumoral, inhibe, en cierta medida, el crecimiento tumoral y/o alivia al menos en cierta medida uno o más síntomas asociados con tumor o cáncer. 55 Mientras que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o destruir células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico.

60 El término "composición farmacéutica" se refiere a la formulación de un compuesto y medio, de manera general aceptado en la técnica, para la administración de un compuesto biológicamente activo a un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Un medio de ese tipo incluye todos portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

65 El término "portador, diluyente o carga farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento incluye, sin limitación, cualquier excipiente, portador, deslizante, edulcorante, conservante, colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente dispersante, agente de suspensión, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que

ha sido aprobado para su uso en seres humanos o animales domésticos.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula I para su uso como un principio activo en una composición farmacológicamente aceptable que puede prepararse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, el principio activo puede ser en una mezcla con portadores orgánicos y/o inorgánicos farmacéuticamente aceptables inertes y/o con auxiliares o, cuando sea apropiado, unido a ellos.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula I para su uso como segunda u otras sustancias activas que tienen efecto sinérgico con otras sustancias activas en fármacos conocidos, o la administración de los compuestos de fórmula I junto con estos fármacos.

En una realización, la presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula I como profármacos u otras formas adecuadas que liberan el principio activo *in vivo*.

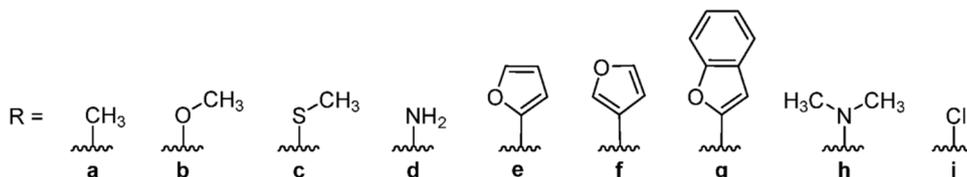
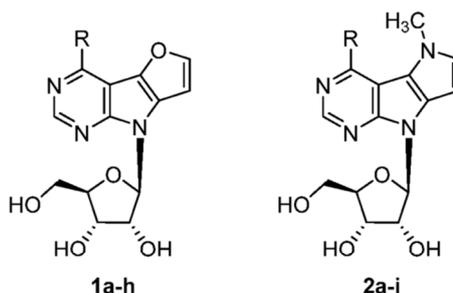
Ejemplos

Numeración de compuestos

Se usa la siguiente numeración de compuestos, cuando

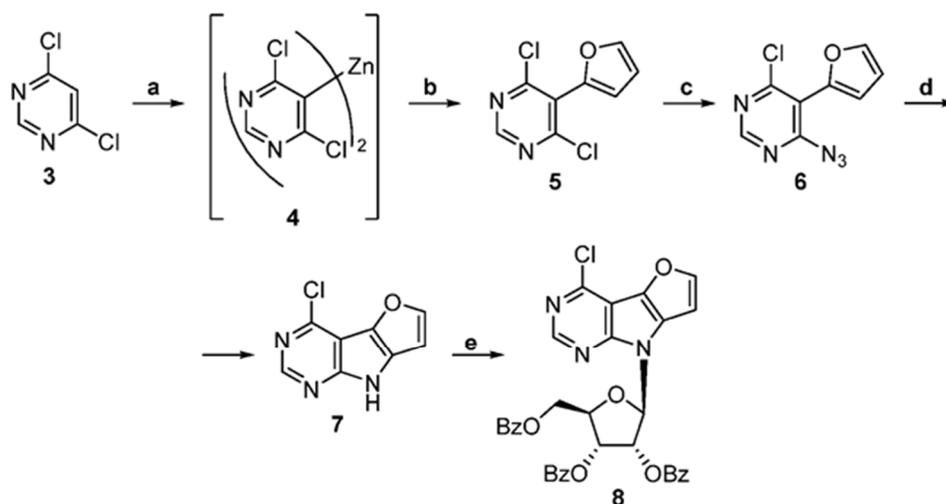
los ribonucleósidos que tienen X = O están designados como 1a-h,

los ribonucleósidos que tienen X = un grupo =N-CH₃ están designados como 2a-i:



Síntesis de los compuestos

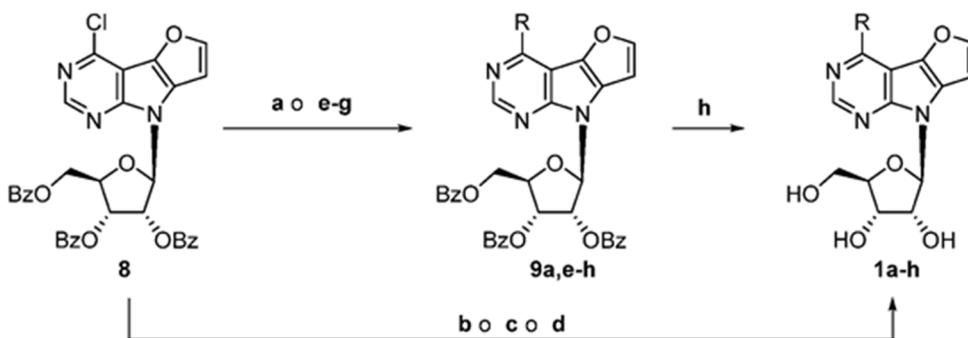
Se sintetizó el ribonucleósido de 4-clorofuopirrolpirimidina benzoilado clave en una síntesis de 5 etapas (Esquema 1), partiendo de 4,6-dicloropirimidina (3), que se trató con cinc (el compuesto 4 no estaba aislado) (Mosrin, M.; Knochel; Chem. Eur. J. 2009, 15, 1468-1477) y entonces se acopló con 2-yodofurano proporcionando 4,6-dicloro-5-(furan-2-il)pirimidina (5) en un buen rendimiento (el 46%). Se preparó 2-yodofurano según el procedimiento publicado (L. Brandsma, H. Verkrujse Preparative Polar Organometallic Chemistry, Springer, Berlín 1987, vol. 1, pág. 135-136). A continuación, se introdujo el grupo azido en la posición 4 del compuesto 5 mediante sustitución nucleófila con NaN₃. La fotociclización de 4-azido-6-cloro-5-(furan-2-il)pirimidina obtenida (6) condujo a la formación de fuopirrolpirimidina 7. Entonces se convirtió la nucleobase tricíclica 7 en nucleósido 8 en condiciones de Vorbrüggen.



a: $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$, THF, 0 °C, 1h, luego ta , 1h; b: 2-yodofurano $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, 65 °C, 16h; c: NaN_3 , LiCl, DMF, ta ; d: TFA, UV, ta , 2 días; e: BSA, MeCN, 60 °C, 30 min; luego 1-O- acetil -2,3,5-tri-O- benzoil - β -D-ribofuranosa, TMSOTf, 60 °C, 4 h.

Esquema 1: Síntesis de nucleósido de furopirrolopirimidina benzoilado

Se prepararon ribonucleósidos de furopirrolopirimidina 4-sustituidos deseados usando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd o sustituciones nucleófilas (Esquema 2). Se sintetizó derivado de 4-metilo 9a mediante reacción catalizada por Pd de nucleósido 4-halogenado 8 con trimetilaluminio; la posterior desprotección de Zemplén proporcionó ribonucleósido 4-metilfuropirrolopirimidina libre 1a. Se obtuvieron compuestos 1b-d a través de la sustitución nucleófila en la posición 4 con metóxido de sodio, tiometóxido de sodio o amoníaco. En todos los casos, la desbenzoilación simultánea se produce en condiciones de reacción que permiten nucleósidos libres. Se prepararon ribonucleósidos de 4-(het)arilfuropirrolopirimidina 9e-g a través de las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille o Suzuki-Miyaura. Se sintetizó derivado de dimetilamino 9h mediante sustitución nucleófila con dimetilamina. La desprotección de compuestos 9e-h mediante tratamiento con MeONa en MeOH condujo a nucleósidos objetivo 1e-h.



a: Me_3Al , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, 70 °C, 16 h; b: MeONa , MeOH, ta , 12 h; c: MeSNa , MeOH, ta , 12 h; d: NH_3 (ac), dioxano, 120 °C, 16 h; e: 2-tributilestanilfurano, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMF, 100 °C, 1 h; f: R- ácido borónico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , tolueno, 100 °C, 6h; g: Me_2NH en THF, propan-2-ol/EtOH 1:1, ta , 16 h; h: 1M MeONa en MeOH, MeOH, ta , 24 h.

Esquema 2: Síntesis de nucleósidos de furopirrolopirimidina 4-sustituidos 9a, e-h y 1a-h

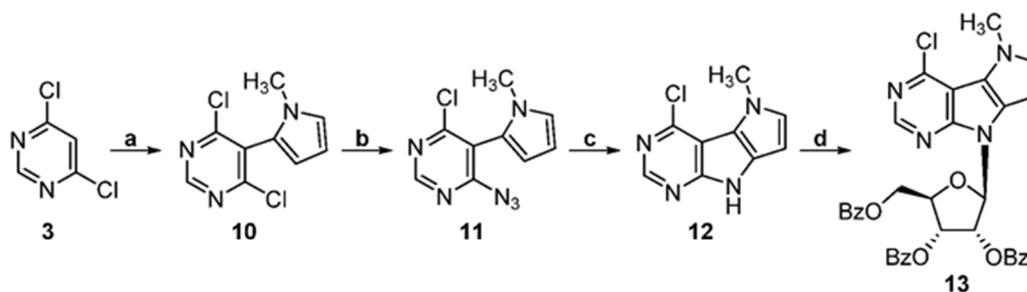
15

Se presentan los resultados en la tabla 1.

Tabla 1: Síntesis de nucleósidos de furopirrolopirimidina 4-sustituidos 9a, e-h y 1a-h

Entrada	Condiciones	R	Nucleósido protegido	Rendimiento [%]	Nucleósido libre	Rendimiento [%]
1	a	Me	9a	-	1a	50
2	b	OMe	-	-	1b	77
3	c	SMe	-	-	1c	50
4	d	NH ₂	-	-	1d	64
5	e	2-furilo	9e	81	1e	77
6	f	3-furilo	9f	92	1f	81
7	f	2-benzofurilo	9g	81	1g	69
8	g	NMe ₂	9h	61	1h	67

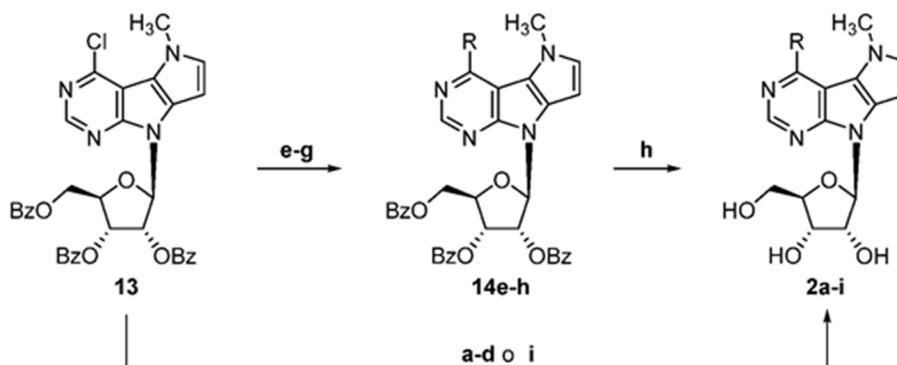
Se sintetizó el ribonucleósido de 4-cloro-5-metilpirrolopirrolopirimidina benzoilado intermedio clave partiendo de 4,6-dicloropirimidina (3), que se trató con cinc y posteriormente se acopló con 2-yodo-1-metilpirrol proporcionando 4,6-dicloro-5-(1-metilpirrol-2-il)pirimidina (10) (Esquema 3). Se preparó 2-yodo-1-metilpirrol mediante litación y posterior yodinación de 1-metilpirrol según el procedimiento publicado (Mal'kina, A. G. *et al.*; Síntesis 1996, 5, 589-590). A continuación, se sometió el compuesto 10 a sustitución nucleófila mediante un equivalente de azida de sodio en DMF proporcionando el correspondiente derivado de azido 11, que luego se ciclizó térmicamente a la 5-metilpirrolopirrolopirimidina 12 deseada. La glicosilación de Vorbrüggen de 12 dio nucleósido de 4-cloro-5-metilpirrolopirrolopirimidina benzoilado 13.



a: 1) (TMP)₂Zn·MgCl₂·2LiCl, THF, 1 h a 0 °C, luego 1 h a ta ; 2) 2-yodo-1- metilpirrol , Pd(PPh₃)₄, THF, 65 °C, 16h; b: NaN₃, LiCl, DMF, ta , 16 h; c: 1,4- dibromobenceno , 180 °C, 30 min; d: 1) BSA, MeCN, ta , 30 min; 2) 1-O- acetil -2,3,5-tri-O-benzoil -β-D-ribofuranosa , TMSOTf, 80 °C, 3 h.

Esquema 3: Síntesis de nucleósido de 4-cloro-5-metilpirrolopirrolopirimidina benzoilado

Se prepararon nucleósidos 4-sustituídos objetivo usando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio o sustituciones nucleófilas (Esquema 4). Se sintetizó el derivado de metilo 2a mediante alquilación catalizada por paladio con trimetilaluminio y posterior desprotección usando metóxido de sodio en metanol. Se introdujeron metoxilo, metilsulfanilo y grupo aminos mediante reacciones de sustitución nucleófila, y, en condiciones de reacción, se retiraron grupos benzoílo proporcionando nucleósidos libres 2b-d, respectivamente. Se sintetizaron derivados de 4-hetarilo 14e-g usando reacciones de acoplamiento cruzado de Stille o Suzuki-Miyaura. Se preparó ribonucleósido de 4-dimetilamino 14h mediante reacción de sustitución nucleófila con dimetilamina. Se desprotegieron los compuestos 14e-h mediante metóxido de sodio proporcionando nucleósidos libres 2eh, respectivamente. Se obtuvo ribonucleósido de 4-cloro-pirrolopirrolopirimidina libre 2i mediante tratamiento de 13 con amoníaco acuoso durante 1 hora.



a: Me_3Al , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, 70 °C, 3 h; luego h; b: MeONa , MeOH, ta, 12 h; c: MeSNa , MeOH, ta, 12 h; d: NH_3 (ac.), dioxano, 120 °C, 12 h; e: 2-tributylestaniilfurano, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMF, 100 °C, 3 h; f: R- ácido borónico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , tolueno, 100 °C, 3 h; g: Me_2NH THF, isopropanol/THF 2:1, 50 °C, 24 h; h: MeONa , MeOH, ta, 3 h; i: NH_3 (ac.), dioxano, 100 °C, 1 h.

Esquema 4: Síntesis de nucleósidos de 5-metilpirrolopirrolopirimidina 4-sustituidos 14e-h y 2a-i

Se presentan los resultados en la tabla 2.

5 Tabla 2: Síntesis de nucleósidos de 5-metilpirrolopirrolopirimidina 4-sustituidos 14e-h y 2a-i

Entrada	Condiciones	R	Nucleósido protegido	Rendimiento [%]	Nucleósido libre	Rendimiento [%]
1	a	Me	-	-	2a	89
2	b	OMe	-	-	2b	83
3	c	SMe	-	-	2c	77
4	d	NH_2	-	-	2d	75
5	e	2-furilo	14e	95	2e	92
6	f	3-furilo	14f	85	2f	83
7	f	2-benzofurilo	14g	86	2g	90
8	g	NMe_2	14h	75	2h	72
9	i	Cl	-	-	2i	65

Ejemplos

10 Lista de abreviaturas

APCI ionización química a presión atmosférica

ac. acuoso

15

bd doblete ancho

bq cuartete ancho

20

sa singlete ancho

bt triplete ancho

btd triplete ancho de dobletes

25

Bz benzóilo

	calcd calculado
5	d doblete
	dd doblete de dobletes
	ddd doblete de doblete de dobletes
10	DMF N,N-dimetilformamida
	DMSO dimetilsulfóxido
15	dt doblete de triplete
	EI impacto de electrones
	eq. equivalente
20	ESI ionización por electropulverización
	EtOH etanol
25	HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución
	HR alta resolución
	iPr isopropilo
30	m multiplete
	Me metilo
35	MeCN acetonitrilo
	MeOH metanol
	MeONa metóxido de sodio
40	MeSNa tiometóxido de sodio
	p.f. punto de fusión
45	EM espectrometría de masas
	RMN resonancia magnética nuclear
	Ph fenilo
50	q cuartete
	ta temperatura ambiente
55	s singlete
	SiO ₂ gel de sílice como fase estacionaria
	t triplete
60	td triplete de dobletes
	TMSOTf trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
65	TFA ácido trifluoroacético
	THF tetrahidrofurano

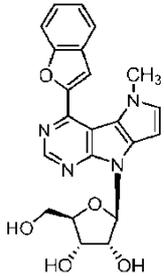
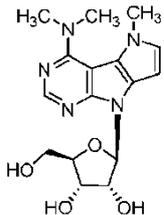
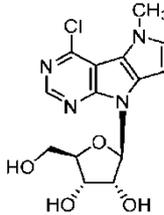
(TMP)₂Zn bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)cinc

- 5 Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro de 400 MHz (¹H a 400 MHz, ¹³C a 100,6 MHz) o en un espectrómetro de 500 MHz (¹H a 500 MHz, ¹³C a 125,7 MHz). Se determinaron puntos de fusión en un aparato Stuart SMP40 y están sin corregir. Se usó bulbo UV germicida, modelo EUV-13B para reacciones de fotociclización. Se midieron rotaciones ópticas a 25°C, y se proporcionan valores de $[\alpha]_D^{20}$ en 10⁻¹ deg cm² g⁻¹. Se midieron Espectros de masas de alta resolución usando técnicas de ESI, EI o APCI. Se confirmó la pureza de todos los compuestos sometidos a prueba mediante análisis de HPLC y fue del > 95%.
- 10

Tabla 3: Lista de compuestos en los ejemplos

Ejemplo	Compuesto	Estructura	Nombre sistemático
5	1a		4-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
6	1b		4-metoxi-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
7	1c		4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
8	1d		8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
10	1e		4-(furan-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
12	1f		4-(furan-3-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo [2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
14	1g		4-(benzofuran-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Ejemplo	Compuesto	Estructura	Nombre sistemático
16	1h		N,N-dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
21	2a		4,5-dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
22	2b		4-metoxi-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
23	2c		5-metil-4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
24	2d		5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
26	2e		4-(furan-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
28	2f		4-(furan-3-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Ejemplo	Compuesto	Estructura	Nombre sistemático
30	2g		4-(benzofuran-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina
32	2h		N,N,5-trimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
33	2i		4-cloro-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina

Procedimiento general A (Acoplamiento de Suzuki-Miyaura):

5 Se disolvieron nucleósido protegido 8 ó 13 (200 mg), ácido borónico (1,5 eq.), K₂CO₃ (2 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq.) en tolueno (2 ml) y se calentaron hasta 100°C durante de 3 a 6 horas. Entonces, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl saturado, luego con agua y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación de disolvente, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 60%).

10 Procedimiento general B (Acoplamiento de Stille)

15 Se disolvieron nucleósido protegido 8 ó 13 (200 mg), tributylestanano (1,2 eq.) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 eq.) en DMF anhidra (2 ml) y se calentaron hasta 100°C durante de 1 a 3 horas. Se retiraron los productos volátiles a vacío y se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 60%).

Procedimiento general C (desprotección de Zemplén de nucleósidos benzoilados):

20 Se disolvió el nucleósido protegido (150 mg) en metanol (10 ml) y se añadió una disolución 1 M de MeONa en MeOH (0,3 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante de 3 a 16 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificaron los productos brutos mediante cromatografía en columna (MeOH en diclorometano, del 0 - 15%).

25 Ejemplo 1

4,6-Dicloro-5-(furan-2-il)pirimidina (5)

30 Se añadió gota a gota una disolución de 4,6-dicloropirimidina (3,2 mg, 0,021 mol) en THF seco (35 ml) y en una disolución enfriada con hielo de (TMP)₂Zn·MgCl₂·LiCl (0,35 M en THF/tolueno 9:1, 30 ml, 10,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, entonces se dejó que se calentara hasta ta durante una hora y se añadió a una mezcla con agitación previa de 2-yodofurano (4,44 g, 0,023 mol) y Pd(PPh₃)₄ (2,61 g, 2,25 mmol) en THF seco (10 ml). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 16 h. Después de eso, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó la mezcla bruta usando cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 1%) proporcionando el compuesto 5 (2,1 mg, el 46%) como un polvo amarillento. p.f. 257 - 265°C (descomposición). ¹H-RMN (401 MHz, DMSO) δ 6,73 (dd, 1H, J_{4,3} = 3,4, J_{4,5} = 1,8 Hz, H-4-furilo); 6,93 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,4, J_{3,5} = 0,7 Hz, H-3-furilo); 7,97 (dd, 1H, J_{5,4} = 1,8, J_{5,3} = 0,7 Hz, H-5-furilo); 8,96 (s, 1H, H-2), ¹³C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 112,06, 114,90, 124,65, 143,51, 145,48, 158,15, 161,27. HR EM (EI) para C₈H₄N₂OCl₂ [M⁺]: calculado

213,9701; hallado 213,9703.

Ejemplo 2

5 4-Azido-6-cloro-5-(furan-2-il)pirimidina (6)

Se disolvió el compuesto 5 (860 mg, 4,03 mmol) en DMF seca (20 ml); luego se añadieron LiCl (210 mg, 4,03 mmol) y NaN₃ (330 mg, 4,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 12 h, entonces se vertió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 5%) proporcionando el compuesto 6 (576 mg, el 65%) como un aceite naranja. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,90 (dd, 1H, J_{4,3} = 3,6, J_{4,5} = 1,8 Hz, H-4-furilo); 7,77 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,6, J_{3,5} = 0,8 Hz, H-3-furilo); 8,17 (dd, 1H, J_{5,4} = 1,8, J_{5,3} = 0,8 Hz, H-5-furilo); 10,12 (s, 1H, H-2). ¹³C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 112,70 (C-5); 113,20 (C-4-furilo); 118,03 (C-3-furilo); 137,53 (C-5-furilo); 141,43 (C-6); 143,40 (C-2-furilo); 146,70 (C-2); 149,31 (C-4). HR EM (EI) para C₈H₄N₅OCl [M⁺]: calculado 221,0104; hallado 221,0106.

Ejemplo 3

20 4-Cloro-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (7)

Se agitó una disolución de azida 6 (540 mg, 2,44 mmol) en TFA (35 ml) a ta con irradiación mediante bulbo UV (4W) durante 48 h. Después de eso se evaporó el ácido y se purificó el material bruto usando cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 20%) proporcionando el compuesto 7 (198 mg, el 42%) como un polvo amarillento. p.f. >300°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (d, 1H, J_{7,6} = 2,1 Hz, H-7); 8,11 (d, 1H, J_{6,7} = 2,1 Hz, H-6); 8,59 (s, 1H, H-2); 12,67 (s, 1H, NH-8). ¹³C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 100,89 (C-4a); 104,32 (CH-7); 131,69 (C-7a); 145,80 (C-4); 149,77 (CH-6); 150,25 (CH-2); 153,88 (C-8a). HR EM (APCI) para C₈H₅ON₃Cl [M+H]: calculado 194,01157; hallado 194,01157.

Ejemplo 4

30 4-Cloro-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (8)

A una disolución de base 7 (440 mg; 2,3 mmol) en MeCN (60 ml) se le añadió BSA (565 ml, 2,3 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 30 min, entonces, se añadieron TMSOTf (1 ml, 5,71 mmol) y 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosa (2,3 g, 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 4 horas adicionales. Después de eso se enfrió la mezcla y entonces se extrajo con EtOAc. Se lavó la fracción orgánica dos veces con NaHCO₃, agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el material bruto usando cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 15%). Se obtuvo el nucleósido deseado 8 (900 mg, el 62%) como una espuma pajiza. [α]_D -53,5 (c 0,258). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 4,68 (dd, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, J_{5'a,4'} = 3,4 Hz, H-5'a); 4,82 (dt, 1H, J_{4',3'} = 4,7 Hz, J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,2 Hz, H-4'); 4,85 (dd, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, J_{5'b,4'} = 3,0 Hz, H-5'b); 6,11 (dd, 1H, J_{3',2'} = 5,9 Hz, J_{3',4'} = 4,6 Hz, H-3'); 6,29 (t, 1H, J_{2',3'} = J_{2',1'} = 5,8 Hz, H-2'); 6,84 (d, 1H, J_{7,6} = 2,2 Hz, H-7); 6,92 (d, 1H, J_{1',2'} = 5,7 Hz, H-1'); 7,36, 7,42 y 7,44 (3xm, 3x2H, H-m-Bz); 7,54 (m, 1H, H-p-Bz); 7,57- 7,62 (m, 2H, H-p-Bz); 7,60 (d, 1H, J_{6,7} = 2,2 Hz, H-6); 7,92, 8,01 y 8,02 (3xm, 3x2H, H-o-Bz); 8,62 (s, 1H, H-2). ¹³C-RMN (125,7 MHz, CDCl₃): 63,42 (CH₂-5'); 71,06 (CH-3'); 72,82 (CH-2'); 79,87 (CH-4'); 85,41 (CH-1'); 100,15 (CH-7); 106,30 (C-4a); 128,35 (C-i-Bz); 128,50, 128,56 y 128,57 (CH-m-Bz); 128,63 y 129,26 (C-i-Bz); 129,66 y 129,82 (CH-o-Bz); 129,96 (C-7a); 133,49 y 133,79 (CH-p-Bz); 136,77 (C-4b); 147,67 (C-4); 148,57 (CH-6); 149,99 (CH-2); 153,79 (C-8a); 165,11, 165,56 y 166,08 (CO). HR EM (ESI) para C₃₄H₂₄O₈N₃ClNa [M+Na]: calculado 660,11441; hallado 660,11482.

Ejemplo 5

50 4-Metil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (1a)

Se añadieron (Me)₃Al (785 ml, 2 M en tolueno) y Pd(PPh₃)₄ (213 mg, 0,2 mmol) a la disolución de nucleósido 8 (590 mg, 0,96 mmol) en THF (15 ml); entonces se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó la mezcla de reacción en bruto mediante columna cromatográfica (MeOH en DCM del 0 - 15%). Se desprotegió directamente el nucleósido benzoilado 9a usando el procedimiento general C. Se obtuvo el nucleósido 1a (149 mg, el 50%) como cristales amarillentos, p.f. 195 - 203°C (descomposición). [α]_D -39,6 (c 0,252). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,81 (s, 3H, CH₃-4); 3,58 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,8 Hz, J_{5'a,OH} = 5,2 Hz, J_{5'a,4'} = 4,0 Hz, H-5'a); 3,62 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,8 Hz, J_{5'b,OH} = 5,5 Hz, J_{5'b,4'} = 4,1 Hz, H-5'b); 3,94 (td, 1H, J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,1 Hz, J_{4',3'} = 2,4 Hz, H-4'); 4,12 (td, 1H, J_{3',2'} = J_{3',OH} = 4,9 Hz, J_{3',4'} = 2,4 Hz, H-3'); 4,50 (td, 1H, J_{2',1'} = J_{2',OH} = 7,0 Hz, J_{2',3'} = 5,3 Hz, H-2'); 5,05 (t, 1H, J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,3 Hz, OH-5'); 5,21 (d, 1H, J_{OH,3'} = 4,5 Hz, OH-3'); 5,32 (d, 1H, J_{OH,2'} = 6,7 Hz, OH-2'); 6,37 (d, 1H, J_{1',2'} = 7,4 Hz, H-1'); 7,21 (d, 1H, J_{7,6} = 2,1 Hz, H-7); 8,04 (d, 1H, J_{6,7} = 2,1 Hz, H-6); 8,68 (s, 1H, H-2). ¹³C-RMN (125,7 MHz, DMSO-d₆): 22,60 (CH₃-4); 61,96 (CH₂-5'); 70,76 (CH-3'); 72,55 (CH-2'); 85,45 (CH-4'); 85,68 (CH-1'); 101,86 (CH-7); 105,47 (C-4a); 129,08 (C-7a); 137,57 (C-4b); 148,57 (CH-6); 150,48 (CH-2); 153,04

(C-8a); 154,46 (C-4). HR EM (ESI) para $C_{14}H_{15}O_5N_3Na$ [M+Na]: calculado 328,09039; hallado 328,09044.

Ejemplo 6

5 4-Metoxi-8-(β -D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (1b)

A una suspensión de nucleósido 8 (370 mg, 0,58 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió metóxido de sodio (63 mg, 1,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta, entonces se evaporó el metanol y se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM del 0 - 5%). Se obtuvo el nucleósido 1b (144 mg, el 77%) como un polvo amarillento, p.f. 216-219°C. $[\alpha]_D -40,1$ (c 0,172). 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 3,58 (bdt, 1H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, $J_{5'a,4'} = J_{5'a,OH} = 4,5$ Hz, H-5'a); 3,61 (bdt, 1H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, $J_{5'b,4'} = J_{5'b,OH} = 4,6$ Hz, H-5'b); 3,93 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 2,4$ Hz, H-4'); 4,11 (m, 1H, H-3'); 4,12 (s, 3H, CH₃O); 4,49 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 7,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,3$ Hz, H-2'); 5,05 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,3$ Hz, OH-5'); 5,21 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,5$ Hz, OH-3'); 5,32 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,7$ Hz, OH-2'); 6,34 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,4$ Hz, H-1'); 7,16 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 7,95 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,45 (s, 1H, H-2). ^{13}C -RMN (125,7 MHz, DMSO- d_6): 54,13 (CH₃O); 61,99 (CH₂-5'); 70,80 (CH-3'); 72,63 (CH-2'); 85,50 (CH-4'); 86,01 (CH-1'); 92,90 (C-4a); 101,78 (CH-7); 127,57 (C-7a); 136,80 (C-4b); 147,81 (CH-6); 150,09 (CH-2); 154,27 (C-8a); 159,92 (C-4). HR EM (ESI) para $C_{14}H_{15}O_6N_3Na$ [M+Na]: calculado 344,08531; hallado 344,08529.

Ejemplo 7

20 4-Metilsulfanil-8-(β -D-ribofuranosil)-8H-furo[3',2':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (1c)

Se disolvió el nucleósido 8 (200 mg, 0,31 mmol) en MeOH (12 ml) y se añadió tiometóxido de sodio (45 mg, 0,64 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta, después de eso se evaporó el disolvente y se purificó la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM del 0 - 5%). Se obtuvo el nucleósido 1c (52 mg, el 50%) como un polvo amarillento; p.f. 213 - 217°C. $[\alpha]_D -35,5$ (c 0,135). 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 2,73 (s, 3H, CH₃S); 3,58 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,2$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,61 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,93 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 2,4$ Hz, H-4'); 4,12 (btd, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 2,4$ Hz, H-3'); 4,49 (btd, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 7,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,2$ Hz, H-2'); 5,05 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,3$ Hz, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,5$ Hz, OH-3'); 5,33 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,6$ Hz, OH-2'); 6,34 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,3$ Hz, H-1'); 7,20 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 8,05 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,65 (s, 1H, H-2). ^{13}C -RMN (125,7 MHz, DMSO- d_6): 11,63 (CH₃S); 61,92 (CH₂-5'); 70,74 (CH-3'); 72,61 (CH-2'); 85,53 (CH-4'); 85,80 (CH-1'); 101,83 (CH-7); 103,19 (C-4a); 128,62 (C-7a); 136,92 (C-4b); 148,89 (CH-6); 150,02 (CH-2); 151,08 (C-8a); 156,42 (C-4). ESI EM m/z (% rel): 376 (100) [M+Na]. HR EM (ESI) para $C_{14}H_{16}O_5N_3S$ [M+H]: calculado 338,08052; hallado 338,08061.

Ejemplo 8

40 8-(β -D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1d)

A una disolución de nucleósido 8 (243 mg, 0,38 mmol) en un 1,4-dioxano seco (5 ml) se le añadió amoníaco ac. al 30% (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo de presión a 100°C durante 24 h. Después de eso se evaporaron los disolventes y se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM del 0 - 5%). Se obtuvo el nucleósido 1d (75 mg, el 64%) como un polvo amarillento. p.f. 246-253°C. $[\alpha]_D -40,8$ (c 0,147). 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 3,55 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,5$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,1$ Hz, H-5'a); 3,60 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,8$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,1$ Hz, H-5'b); 3,89 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,1$ Hz, $J_{4',3'} = 2,5$ Hz, H-4'); 4,09 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 2,5$ Hz, H-3'); 4,48 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 7,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,3$ Hz, H-2'); 5,08 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,4$ Hz, OH-5'); 5,15 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,6$ Hz, OH-3'); 5,25 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,8$ Hz, OH-2'); 6,23 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,3$ Hz, H-1'); 7,05 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 7,06 (sa, 2H, NH₂); 7,86 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,09 (s, 1H, H-2). ^{13}C -RMN (125,7 MHz, DMSO- d_6): 62,08 (CH₂-5'); 70,79 (CH-3'); 72,43 (CH-2'); 85,16 (CH-4'); 85,88 (CH-1'); 90,71 (C-4a); 101,51 (CH-7); 127,25 (C-7a); 138,20 (C-4b); 146,08 (CH-6); 151,41 (CH-2); 153,19 (C-8a); 154,64 (C-4). HR EM (ESI) para $C_{13}H_{15}O_5N_4$ [M+H]: calculado 307,10370; hallado 307,10374.

Ejemplo 9

55 4-(Furan-2-il)-8-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (9e)

Se preparó el nucleósido 9e según el procedimiento general B. Se usaron el nucleósido protegido 8 (800 mg, 1,256 mmol) y 2-(tributilestaniil)furano (475 mL, 1,5 mmol). Se obtuvo el producto deseado 9e (684 mg, el 81%) como un aceite amarillo. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,67 - 4,84 (m, 2H); 4,93 (dd, 1H); 6,16 (dd, 1H); 6,40 (dd, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,38 - 7,54 (m, 6H); 7,58 - 7,72 (m, 4H); 7,80 - 7,85 (m, 2H); 7,93 - 7,99 (m, 2H); 7,99 - 8,03 (m, 1H); 8,13 - 8,17 (m, 2H); 8,75 (s, 1H). HR EM (ESI) para $C_{38}H_{28}O_9N_3$ [M+H]: calculado 670,18201; hallado 670,18215.

Ejemplo 10

4-(Furan-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (1e)

Se desprotegió el compuesto 9e (630 mg, 0,94 mmol) según el procedimiento general C. Se obtuvo el nucleósido 1e (263 mg, el 77%) como un polvo amarillento. p.f. 128 – 151°C (descomposición). $[\alpha]_D -24,1$ (c 0,345). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 3,61 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,2$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,64 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,96 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 2,4$ Hz, H-4'); 4,14 (btd, 1H, $J_{3',2'} = J_{3,\text{OH}} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 2,4$ Hz, H-3'); 4,54 (btd, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = 7,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,3$ Hz, H-2'); 5,08 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'a} = J_{\text{OH},5'b} = 5,3$ Hz, OH-5'); 5,23 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,5$ Hz, OH-3'); 5,36 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,6$ Hz, OH-2'); 6,43 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,4$ Hz, H-1'); 6,86 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3,5$ Hz, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, H-4-furilo); 7,28 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 7,62 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,5$ Hz, $J_{3,5} = 0,9$ Hz, H-3-furilo); 8,13 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,14 (bd, 1H, $J_{5,4} = 1,8$ Hz, H-5-furilo); 8,78 (s, 1H, H-2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125,7 MHz, DMSO- d_6): 61,93 (CH₂-5'); 70,75 (CH-3'); 72,50 (CH-2'); 85,54 (CH-4'); 85,69 (CH-1'); 99,90 (C-4a); 101,91 (CH-7); 113,17 (CH-4-furilo); 113,21 (CH-3-furilo); 130,59 (C-7a); 137,01 (C-4b); 142,61 (C-4); 146,57 (CH-5-furilo); 148,95 (CH-6); 150,37 (CH-2); 151,65 (C-2-furilo); 154,40 (C-8a). HR EM (ESI) para C₁₇H₁₆O₆N₃ [M+H]⁺: calculado 358,10336; hallado 358,10348.

Ejemplo 11

4-(Furan-3-il)-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (9f)

Se preparó el nucleósido 9f según el procedimiento general A. Se usaron el nucleósido protegido 8 (210 mg, 0,315 mmol) y ácido furan-3-borónico (53 mg, 0,473 mmol). Se obtuvo el producto deseado 9f (193 mg, el 92%) como un aceite amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4,70 (dd, 1H); 4,81 - 4,89 (m, 2H); 6,12 (dd, 1H); 6,29 (t, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,34-7,46 (m, 7H); 7,51-7,64 (m, 6H); 7,91 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,01-8,06 (s, 4H); 8,88 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₃₈H₂₈O₉N₃ [M+H]⁺: calculado 670,18201; hallado 670,18215.

Ejemplo 12

4-(Furan-3-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (1f)

Se desprotegió el compuesto 9f (170 mg, 0,25 mmol) según el procedimiento general C. Se obtuvo el nucleósido 1f (74 mg, el 81%) como un polvo amarillento. p.f. 216 – 220°C. $[\alpha]_D -23,7$ (c 0,135). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 3,60 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,2$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,63 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,96 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 2,4$ Hz, H-4'); 4,14 (btd, 1H, $J_{3',2'} = J_{3,\text{OH}} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 2,4$ Hz, H-3'); 4,54 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = 7,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,2$ Hz, H-2'); 5,08 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'a} = J_{\text{OH},5'b} = 5,3$ Hz, OH-5'); 5,23 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,5$ Hz, OH-3'); 5,35 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,7$ Hz, OH-2'); 6,43 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,4$ Hz, H-1'); 7,30 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 7,43 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,9$ Hz, $J_{4,2} = 0,8$ Hz, H-4-furilo); 7,98 (t, 1H, $J_{5,2} = J_{5,4} = 1,7$ Hz, H-5-furilo); 8,15 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,78 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,6$ Hz, $J_{2,4} = 0,8$ Hz, H-2-furilo); 8,80 (s, 1H, H-2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125,7 MHz, DMSO- d_6): 66,22 (CH₂-5'); 71,04 (CH-3'); 72,83 (CH-2'); 85,83 (CH-4'); 86,00 (CH-1'); 101,96 (C-4a); 102,35 (CH-7); 109,28 (CH-4-furilo); 125,67 (C-3-furilo); 130,26 (C-7a); 137,06 (C-4b); 144,72 (CH-2-furilo); 145,63 (CH-5-furilo); 146,38 (C-4); 149,23 (CH-6); 150,82 (CH-2); 154,46 (C-8a). HR EM (ESI) para C₁₇H₁₆O₆N₃ [M+H]⁺: calculado 358,10336; hallado 358,10332.

Ejemplo 13

4-(Benzofuran-2-il)-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (9g)

Se preparó el nucleósido 9g según el procedimiento general A. Se usaron el nucleósido protegido 8 (360 mg, 0,56 mmol) y ácido benzofuran-2-borónico (136 mg, 0,84 mmol). Se obtuvo el producto deseado 9g (330 mg, el 81%) como un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6): 4,56 - 4,68 (m, 1H); 4,77 - 4,84 (m, 2H); 6,18 - 6,46 (m, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,34 - 7,54 (m, 8H); 7,59 - 7,70 (m, 3H); 7,72 - 8,01 (m, 10H); 8,24 (d, 1H); 8,90 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₄₂H₃₀O₉N₃ [M+H]⁺: calculado 720,19766; hallado 720,19781.

Ejemplo 14

4-(Benzofuran-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (1g)

Se desprotegió el compuesto 9g (260 mg, 0,36 mmol) según el procedimiento general C. Se obtuvo el nucleósido 1g (101 mg, el 69%) como un polvo de color limón, p.f. 223-240°C (descomposición). $[\alpha]_D -21,6$ (c 0,241). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 3,59 - 3,68 (m, 2H, H-5'); 3,98 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 2,4$ Hz, H-4'); 4,17 (bddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,2$ Hz, $J_{3,\text{OH}} = 4,3$ Hz, $J_{3',4'} = 2,4$ Hz, H-3'); 4,56 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = 7,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,2$ Hz, H-2'); 5,12 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'a} = J_{\text{OH},5'b} = 5,3$ Hz, OH-5'); 5,27 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,3$ Hz, OH-3'); 5,39 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,6$ Hz, OH-2'); 6,47 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,4$ Hz, H-1'); 7,34 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 7,39 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 7,8$ Hz, $J_{5,6} = 7,2$ Hz, $J_{5,7} = 1,0$ Hz, H-5-benzofurilo); 7,50 (ddd, 1H, $J_{6,7} = 8,3$ Hz, $J_{6,5} = 7,2$ Hz, $J_{6,4} = 1,3$ Hz, H-6-benzofurilo); 7,79 (dq, 1H, $J_{7,6} = 8,3$ Hz, $J_{7,5} = J_{7,4} = J_{7,3} = 0,9$ Hz, H-7-benzofurilo); 7,89 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, $J_{4,6} = 1,3$ Hz, $J_{4,7} = 0,7$ Hz, H-4-benzofurilo); 8,08

(d, 1H, $J_{3,7} = 1,0$ Hz, H-3-benzofurilo); 8,23 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,89 (s, 1H, H-2). ^{13}C -RMN (125,7 MHz, DMSO-d_6): 61,91 (CH₂-5'); 70,76 (CH-3'); 72,58 (CH-2'); 85,63 (CH-4'); 85,79 (CH-1'); 101,12 (C-4a); 102,04 (CH-7); 108,81 (CH-3-benzofurilo); 111,91 (CH-7-benzofurilo); 122,70 (CH-4-benzofurilo); 124,02 (CH-5-benzofurilo); 126,83 (CH-6-benzofurilo); 128,22 (C-3a-benzofurilo); 131,34 (C-7a); 136,85 (C-4b); 142,32 (C-4); 149,57 (CH-6); 150,33 (CH-2); 153,19 (C-2-benzofurilo); 154,60 (C-8a); 155,36 (C-7a-benzofurilo). HR EM (ESI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_3$ [M+H]: calculado 408,11901; hallado 408,11911.

Ejemplo 15

10 N,N-Dimetil-8-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (9h)

A la disolución de nucleósido 8 (460 mg, 0,72 mmol) en isopropanol (20 ml) se le añadió dimetilamina (460 ml, 2 M en THF) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se evaporó el disolvente y entonces se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo del 0 - 35%). Se obtuvo el nucleósido 9h deseado (280 mg, el 61%) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ 3,39 (s, 6H); 4,64 - 4,80 (m, 2H); 4,86 (dd, 1H); 6,11 (dd, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,38 - 7,46 (m, 2H); 7,48 - 7,55 (m, 4H); 7,59 - 7,66 (m, 1H); 7,67 - 7,73 (m, 2H); 7,80 - 7,83 (m, 3H); 7,96 - 7,99 (m, 4H); 8,17 (s, 1H). HR EM (ESI) para $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{N}_4$ [M+H]: calculado 647,21364; hallado 647,21374.

20 Ejemplo 16

N,N-dimetil-8-(β -D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1h)

Se desprotegió derivado de 9h (250 mg, 0,39 mmol) usando el procedimiento general C. Se obtuvo el compuesto 1h (129 mg, el 67%) como cristales amarillos, p.f. 212 - 255°C (descomposición). $[\alpha]_D -40,0$ (c 0,065). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 3,40 (s, 6H, (CH₃)₂N); 3,56 (dd, 1H, $I_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, $J_{5a,4'} = 4,1$ Hz, H-5'a); 3,60 (dd, 1H, $I_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, $J_{5b,4'} = 4,1$ Hz, H-5'b); 3,89 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,1$ Hz, $J_{4',3'} = 2,7$ Hz, H-4'); 4,10 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,4$ Hz, $J_{3',4'} = 2,7$ Hz, H-3'); 4,46 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 7,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,4$ Hz, H-2'); 4,97 - 5,69 (m, 3H, OH-2',3',5'); 6,29 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,3$ Hz, H-1'); 7,08 (d, 1H, $J_{7,6} = 2,1$ Hz, H-7); 7,82 (d, 1H, $J_{6,7} = 2,1$ Hz, H-6); 8,16 (s, 1H, H-2). ^{13}C -RMN (125,7 MHz, DMSO-d_6): 38,14 ((CH₃)₂N); 62,04 (CH₂-5'); 70,72 (CH-3'); 72,42 (CH-2'); 85,15 (CH-4'); 85,94 (CH-1'); 90,78 (C-4a); 101,71 (CH-7); 124,75 (C-7a); 138,01 (C-4b); 145,87 (CH-6); 150,43 (CH-2); 153,31 (C-8a); 155,01 (C-4). HR EM (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_4$ [M+H]: calculado 335,13500; hallado 335,13512.

35 Ejemplo 17

4,6-Dicloro-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)pirimidina (10)

Se añadió gota a gota una disolución de 4,6-dicloropirimidina (3) (5,52 g, 37 mmol) en THF seco (15 ml) a $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,35 M en THF/tolueno 9:1, 59,5 ml, 21 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h, entonces se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h adicional. Se añadió la disolución resultante a una mezcla de 2-yodo-1-metilpirrol (7,66 g, 37 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,3 g, 3,7 mmol) en THF seco (20 ml) y se agitó a 65°C durante 16 h. Entonces, se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 5% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando 10 como un sólido amarillento (6,4 g, 28 mmol, el 75%; p.f. 56-58°C). ^1H -RMN (400,0 MHz, DMSO-d_6): 3,43 (s, 3H); 6,15 (dd, 1H); 6,18 (dd, 1H); 6,97 (dd, 1H); 8,96 (s, 1H). HR EM (EI) para $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$: calculado 227,0017; hallado 227,0019.

Ejemplo 18

50 4-Azido-6-cloro-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)pirimidina (11)

Se disolvieron el compuesto 10 (1 g, 4,4 mmol); NaN_3 (285 mg, 4,4 mmol) y LiCl (186 mg, 4,4 mmol) en DMF seca (10 ml) y se agitó la disolución resultante a ta durante 16 h. Después de eso, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando 11 como un aceite amarillo (1,01 g, 4,3 mmol, el 98%). ^1H -RMN (400,0 MHz, CDCl_3): 3,46 (s, 3H); 6,21 (dd, 1H); 6,28 (dd, 1H); 6,81 (dd, 1H); 8,69 (s, 1H). HR EM (EI) para $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_6$: calculado 234,0421; hallado 234,0420.

60 Ejemplo 19

4-Cloro-5-metil-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (12)

Se calentó la mezcla de azida 11 (350 mg, 1,5 mmol) y 1,4-dibromobenceno (3,54 g, 15 mmol) a 180°C durante 30 min con entrada de argón y salida de gas. Se purificó la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 25 al 40% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando 12 como un

sólido blanco (280 mg, 1,35 mmol, el 90%; p.f. 231-236°C). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 4,07 (s, 3H); 6,17 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 12,18 (sa, 1H). HR EM (EI) para C₉H₇CIN₄: calculado 206,0359; hallado 206,0357.

Ejemplo 20

5 4-Cloro-5-metil-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (13)

Se añadió BSA (0,59 ml, 2,4 mmol) a una suspensión de 12 (496 mg, 2,4 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml); y se agitó la mezcla resultante a ta durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosa (1,82 g, 3,6 mmol) y TMSOTf (0,43 ml, 2,4 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento hasta ta, se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 5 al 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando el nucleósido benzoilado 13 deseado como una espuma amarilla (1,19 g, 1,82 mmol, el 76%). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 4,08 (s, 3H); 4,67 (dd, 1H); 4,78 (dd, 1H); 4,90 (td, 1H); 6,12 (dd, 1H); 6,37 (t, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,51 (m, 4H); 7,61 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,80 (m, 2H); 7,96 (m, 4H); 8,52 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₃₅H₂₈CIN₄O₇ [M+H]: calculado 651,16410; hallado 651,16443.

Ejemplo 21

20 4,5-Dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (2a)

Se disolvieron el nucleósido 13 (150 mg, 0,23 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,012 mmol) en THF seco (6 ml); entonces, se añadió AlMe₃ (2 M en tolueno; 0,24 ml, 0,46 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3 h. Tras el enfriamiento hasta ta, se extinguió la reacción con metanol y se filtró a través de Celite. Se retiraron los disolventes a presión reducida, y se disolvió el material bruto en metanol seco (10 ml). Posteriormente, se añadió metóxido de sodio (4,37 M en metanol; 16 ml, 0,07 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) proporcionando nucleósido 2a libre como un polvo blanco (64 mg, 0,2 mmol, del 89%; p.f. 237-241°C). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 2,91 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 3,89 (td, 1H); 4,07 (s, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,58 (td, 1H); 4,97 (t, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,18 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 8,54 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₅H₁₉N₄O₄ [M+H]: calculado 319,14008; hallado 319,14014.

Ejemplo 22

35 4-Metoxi-5-metil-8-(P-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (2b)

Se añadió metóxido de sodio (4,37 M en metanol; 0,1 ml, 0,46 mmol) a una suspensión de nucleósido 13 (150 mg, 0,23 mmol) en metanol seco (10 ml); y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 12 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 10% de metanol en diclorometano) proporcionando el nucleósido 2b libre como un polvo blanco (63 mg, 0,19 mmol, el 83%; p.f. 231-234°C). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,57 (m, 2H); 3,88 (td, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,58 (td, 1H); 4,97 (t, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,20 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 8,36 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₅H₁₉N₄O₅ [M+H]: calculado 335,13500; hallado 335,13519.

Ejemplo 23

5-Metil-4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo-[2,3-d]-pirimidina(2c)

Se añadió tiometóxido de sodio (32 mg, 0,46 mmol) a una suspensión de nucleósido 13 (150 mg, 0,23 mmol) en metanol seco (10 ml); y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 12 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 10% de metanol en diclorometano). Se obtuvo el nucleósido libre 2c como un polvo blanco (62 mg, 0,18 mmol, el 77%; p.f. 212-214°C). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 2,72 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,89 (td, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,15 (s, 3H); 4,57 (td, 1H); 4,97 (t, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,20 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 8,56 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₅H₁₉N₄O₄S [M+H]: calculado 351,11215; hallado 351,11236.

Ejemplo 24

60 5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2d)

Se disolvió el nucleósido 13 (150 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y amoníaco ac. al 30% (2 ml) en un tubo de presión. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 12 h, entonces se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 30% de metanol en diclorometano) produjo el nucleósido 2d libre como un polvo de color violeta (54 mg, 0,17 mmol, el 75%;

p.f. 240-245°C (descomposición)). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,55 (m, 2H); 3,85 (td, 1H); 4,02 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,56 (td, 1H); 5,04 (t, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 6,20 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,32 (sa, 2H); 6,88 (d, 1H); 8,08 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₄H₁₈N₅O₄ [M+H]: calculado 320,13533; hallado 320,13555.

5 Ejemplo 25

4-(Furan-2-il)-5-metil-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrol[2,3-d]pirimidina (14e)

10 Se preparó el compuesto 14e a partir de 13 (185 mg, 0,28 mmol) según el procedimiento general B (tiempo de reacción: 3 horas). Se obtuvo como una espuma amarillenta (184 mg, 0,27 mmol, el 95%). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,85 (s, 3H); 4,68 (dd, 1H); 4,78 (dd, 1H); 4,89 (ddd, 1H); 6,14 (dd, 1H); 6,41 (t, 1H); 6,46 (d, 1H); 6,80 (dd, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,38 - 7,42 (m, 2H); 7,48 - 7,54 (m, 4H); 7,58 - 7,63 (m, 1H); 7,66 - 7,70 (m, 2H); 7,80 - 7,83 (m, 2H); 7,97 - 8,00 (m, 4H); 8,07 (dd, 1H); 8,65 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₃₉H₃₁N₄O₈ [M+H]: calculado 683,21364; hallado 683,21375.

15 Ejemplo 26

4-(Furan-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrol[2,3-d]pirimidina (2e)

20 Se desprotegió el compuesto 14e (152 mg, 0,223 mmol) usando el procedimiento general C (tiempo de reacción: 3 horas). Se obtuvo el nucleósido 2e libre como un sólido amarillo (72 mg, 0,2 mmol, el 92%; p.f. 245-253°C). ¹H-RMN (500,0 MHz, DMSO-d₆): 3,58, 3,62 (2 X ddd, 2 X 1H); 3,85 (s, 3H); 3,92 (td, 1H); 4,13 (dt, 1H); 4,62 (ddd, 1H); 5,01 (t, 1H); 5,19 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 6,43 (d, 1H); 6,44 (d, 1H); 6,81 (dd, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,26 (dd, 1H); 8,07 (dd, 1H); 8,65 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₈H₁₉N₄O₅ [M+H]: calculado 371,13500; hallado 371,13503.

25 Ejemplo 27

4-(Furan-3-il)-5-metil-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrol[2,3-d]pirimidina (14f)

30 Se preparó el nucleósido 14f a partir de 13 (185 mg, 0,284 mmol) según el procedimiento general A (tiempo de reacción: 3 horas). Se obtuvo como una espuma amarillenta (165 mg, 0,242 mmol, el 85%). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,50 (s, 3H); 4,68 (dd, 1H); 4,77 (dd, 1H); 4,90 (ddd, 1H); 6,13 (dd, 1H); 6,40 - 6,43 (m, 2H); 6,93 - 6,95 (m, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,39 - 7,43 (m, 2H); 7,49 - 7,55 (m, 4H); 7,59 - 7,63 (m, 1H); 7,66 - 7,71 (m, 2H); 7,80 - 7,83 (m, 2H); 7,87 (dd, 1H); 7,97 - 8,01 (m, 4H); 8,25 (dd, 1H); 8,68 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₃₉H₃₁N₄O₈ [M+H]: calculado 683,21364; hallado 683,21379.

35 Ejemplo 28

4-(Furan-3-il)-5-metil-8-(P-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrol[2,3-d]pirimidina (2f)

40 Se desprotegió el compuesto 14e (149 mg, 0,218 mmol) usando el procedimiento general C (tiempo de reacción: 3 horas) proporcionando 2f como un sólido amarillento (67 mg, 0,181 mmol, el 83%; p.f. 202-207°C). ¹H-RMN (500,0 MHz, DMSO-d₆): 3,51 (s, 3H); 3,57, 3,61 (2 X bdd, 2 X 1H); 3,91 (td, 1H); 4,13 (dd, 1H); 4,61 (dd, 1H); 5,00 (sa, 1H); 5,23 (sa, 2H); 6,405 (d, 1H); 6,409 (d, 1H); 6,94 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,89 (t, 1H); 8,25 (dd, 1H); 8,67 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₈H₁₉N₄O₅ [M+H]: calculado 371,13500; hallado 371,13507.

45 Ejemplo 29

50 4-(Benzofuran-2-il)-5-metil-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrol[2,3-d]pirimidina (14g)

55 Se sometió el nucleósido 13 (185 mg, 0,284 mmol) a una reacción de acoplamiento de Suzuki según el procedimiento general A (tiempo de reacción: 3 horas) proporcionando 14g como una espuma amarillenta (179 mg, 0,244 mmol, el 86%). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,88 (s, 3H); 4,70 (dd, 1H); 4,79 (dd, 1H); 4,91 (ddd, 1H); 6,15 (dd, 1H); 6,43 (t, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,35 - 7,46 (m, 4H); 7,49 - 7,54 (m, 4H); 7,59 - 7,63 (m, 1H); 7,66 - 7,71 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,78 - 7,83 (m, 4H); 7,98 - 8,01 (m, 4H); 8,74 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₄₃H₃₃N₄O₈ [M+H]: calculado 733,22929; hallado 733,22946.

60 Ejemplo 30

60 4-(Benzofuran-2-il)-5-metil-8-(P-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrol[2,3-d]pirimidina (2g)

65 Se desprotegió el nucleósido 14g (148 mg, 0,2 mmol) según el procedimiento general C (tiempo de reacción: 3 horas) proporcionando 2g como un sólido amarillo (74 mg, 0,18 mmol, el 90%; p.f. 145-154°C). ¹H-RMN (500,0 MHz, DMSO-d₆): 3,60 (ddd, 1H); 3,64 (ddd, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,94 (td, 1H); 4,15 (ddd, 1H); 4,64 (ddd, 1H); 5,01 (t, 1H); 5,19 (d, 1H); 5,27 (d, 1H); 6,46 (d, 1H); 6,49 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,38 (ddd, 1H); 7,45 (ddd, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,80

(dq, 1H); 7,83 (ddd, 1H); 8,75 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₂₂H₂₁N₄O₅ [M+H]: calculado 421,15065; hallado 421,15071.

Ejemplo 31

5 N,N,5-trimetil-8-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (14h)

Se disolvió el nucleósido protegido 13 (185 mg, 0,284 mmol) en una mezcla de isopropanol (10 ml) y THF (4 ml), y se añadió dimetilamina (disolución 2 M en THF; 0,85 ml; 1,7 mmol). Después de ese se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 1 día, se evaporaron los disolventes y se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (del 20 al 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) produciendo 14h como una espuma blanca (140 mg, 0,212 mmol, el 75%). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,00 (s, 6H); 3,97 (s, 3H); 4,64 (dd, 1H); 4,74 (dd, 1H); 4,84 (ddd, 1H); 6,11 (dd, 1H); 6,37 - 6,40 (m, 2H); 6,84 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,39 - 7,43 (m, 2H); 7,47 - 7,55 (m, 4H); 7,59 - 7,63 (m, 1H); 7,65 - 7,71 (m, 2H); 7,80 - 7,84 (m, 2H); 7,95 - 8,00 (m, 4H); 8,27 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₃₇H₃₄N₅O₇ [M+H]: calculado 660,24527; hallado 660,24537.

Ejemplo 32

20 N,N,5-trimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2h)

Se desprotegió el compuesto 14h (125 mg, 0,189 mmol) usando el procedimiento general C (tiempo de reacción: 3 horas) proporcionando free nucleósido 2h como un sólido amarillo pálido (47 mg, 0,135 mmol, el 72%; p.f. 99-106°C). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,01 (s, 6H); 3,56 (m, 2H); 3,87 (ddd, 1H); 3,99 (s, 3H); 4,10 (dd, 1H); 4,59 (dd, 1H); 5,00 (sa, 1H); 5,16 (sa, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 8,27 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₆H₂₂N₅O₄ [M+H]: calculado 348,16663; hallado 348,16670.

Ejemplo 33

30 4-cloro-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrol[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (2i)

Se disolvió el nucleósido protegido 13 (100 mg, 0,154 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y amoníaco ac. 30% (3 ml) en un tubo de presión. Tras la agitación a 100°C durante 1 h, se enfrió la mezcla hasta ta y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna de la mezcla bruta produjo el nucleósido 2i libre como un sólido amarillento (34 mg, 0,1 mmol, el 65%; p.f. 217-219°C). ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d₆): 3,56 - 3,63 (m, 2H); 3,92 (td, 1H); 4,11 - 4,14 (m, 4H); 4,58 (td, 1H); 4,98 (t, 1H); 5,18 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 6,37 (d, 1H); 6,46 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 8,54 (s, 1H). HR EM (ESI) para C₁₄H₁₅N₄O₄ClNa [M+Na]: calculado 361,06740; hallado 361,06744.

Actividad antitumoral *in vitro*

40 Se usó la prueba de MTT (Nosková V. *et al.*, Neoplasma 2002, 49, 418-425) para la evaluación *in vitro* de actividades antitumorales de compuestos recién sintetizados en líneas celulares derivadas de tejidos o tumores normales. Específicamente, se usaron las líneas celulares K562 (leucemia mieloide aguda humana); K562-Tax (leucemia mieloide aguda humana, sublínea resistente a paclitaxel, sobreexpresión de proteína PgP resistente a múltiples fármacos); CEM (Leucemia T-linfoblástica); CEM-DNR-masa (Leucemia T-linfoblástica, resistente a doxorubicina); A549 (adenocarcinoma de pulmón humano); HCT116p53 wt (cáncer colorrectal humano, de tipo natural); HCT116p53-/- (cáncer colorrectal humano, mutante p53) a U2OS (osteosarcoma óseo humano). Se han publicado repetidamente las características expresas, perfiles de susceptibilidad de fármacos antitumorales clásicos así como metodología de la prueba de MTT citotóxica (Denizot, F.; Lang, R., J. Immunol. Meth. 1986, 89, 271-277; Noskova, V., véase anteriormente; Sarek J. *et al.*, J. Med. Chem., 2003).

Resultados de la prueba biológica:

55 Si los compuestos sometidos a prueba mostraron actividad en la prueba citotóxica *in vitro* (Tabla 4); fue selectivo frente al amplio espectro de líneas celulares cancerosas de diversos orígenes histogenéticos (tumores mesenquimales o epiteliales) con actividad significativamente menor frente a fibroblastos humanos normales (MRC-línea celular 5). Los valores de Cl₅₀ de los compuestos 1d-g y 2e-g estaban en el rango micromolar, los valores de Cl₅₀ de compuestos 1a-c y 2a-c eran de sub-micromolares a nanomolares. La actividad citotóxica frente a línea mutante celular era independiente en el estado del gen p53, se encontraron las mismas actividades para HCT116 (p53 de tipo natural) y para la línea mutante con el gene HCT116 eliminado (p53 -/).

60

Tabla 4: Actividades citotóxicas de los compuestos preparados

Compuesto	A549	CCRF-CEM	CEM-DNR	HCT116	HCT116p53	K562	K562-TAX	U2OS	MRC-5
1a	C	B	E	B	B	B	C	B	E
1b	C	A	C	B	B	B	B	B	D
1c	C	B	C	B	B	B	C	B	C
1d	E	E	E	E	E	C	E	C	E
1e	E	B	E	E	E	C	C	C	E
1f	E	B	E	D	D	B	C	B	E
1g	E	D	E	E	E	E	D	E	E
1h	E	E	E	E	E	E	E	E	E
2a	-	B	E	B	B	B	E	B	E
2b	E	B	E	B	B	B	E	C	E
2c	E	B	E	B	B	B	E	C	E
2d	E	E	E	E	E	E	E	E	E
2e	E	E	E	E	E	E	E	C	E
2f	E	E	E	E	C	C	E	C	E
2g	E	D	E	E	E	E	E	E	E
2h	E	E	E	E	E	E	E	E	E
2i	C	A	E	A	A	A	E	C	E

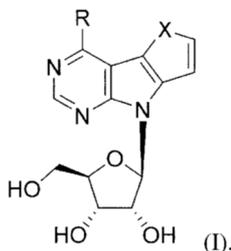
IC_{50} : A = 10-200 $nmol \cdot l^{-1}$;
 B = 200-900 $nmol \cdot l^{-1}$;
 C = 0,9-10 $\mu mol \cdot l^{-1}$;
 D = 10-25 $\mu mol \cdot l^{-1}$;
 E = 25-50 $\mu mol \cdot l^{-1}$.

5 Aplicabilidad industrial

Los compuestos dados a conocer en esta patente son útiles como productos farmacéuticos o componentes de fármacos eficaces contra cánceres y leucemias.

REIVINDICACIONES

1. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I:



en la que

R se selecciona del grupo que comprende

- alquilo C1-C5, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5) amino;

- alqueno C2-C6, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5) amino;

- arilo C6-C12, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5, hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino;

- heteroarilo C4-12, que comprende al menos un átomo de O; opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C1-C5, hidroxilo, sulfanilo, amino, alcoxilo C1-C5, sulfanilo C1-C5, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino;

- amino,

- alquilamino C1-C5,

- di(alquilo C1-C5)amino,

- alcoxilo C1-C5,

- alquilsulfanilo C1-C5,

- halógeno;

-X- se selecciona de -O-, -NH- y -N(alquilo C1-C5)-;

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sus isómeros ópticos y mezclas de tales isómeros ópticos incluyendo mezclas racémicas.

2. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 1, en la que R se selecciona del grupo que comprende grupo alquilo C1-C5, fenilo, naftilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, alquilsulfanilo C1-C5, amino, alquilamino C1-C5, di(alquilo C1-C5)amino, alcoxilo C1-C5, halógeno.

3. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 1, en la que R se selecciona del grupo que comprende furan-2-ilo, furan-3-ilo, benzofuran-2-ilo, metilsulfanilo, metoxilo, amino, dimetilamino, metilo o cloro.

4. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 1, que se seleccionan de los siguientes compuestos:

4-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

4-metoxi-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,

- 8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,
 4-(furan-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 5 4-(furan-3-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo [2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 4-(benzofuran-2-il)-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 10 N,N-dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-8H-furo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,
 4,5-dimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 4-metoxi-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 15 5-metil-4-(metilsulfanil)-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,
 20 4-(furan-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 4-(furan-3-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 4-(benzofuran-2-il)-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina,
 25 N,N,5-trimetil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,
 4-cloro-5-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-5,8-dihidropirrolo[2',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina.
5. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según cualquiera
 30 de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamentos.
6. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la inhibición de proliferación celular patológica de origen
 35 tumoral/ no tumoral y para su uso en el tratamiento de enfermedad tumoral/ no tumoral asociada con
 hiperproliferación celular.
7. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de enfermedades tumorales/cancerosas,
 40 incluyendo tumores de origen epitelial, mesenquimal y neuroectodermo.
8. Ribonucleósidos de heteropentadieno-pirrolopirimidina 4-sustituidos de fórmula general I según cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de
 45 enfermedades tumorales/cancerosas, incluyendo tumores de origen epitelial, mesenquimal y
 neuroectodermo.
9. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al
 menos un compuesto de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y opcionalmente
 también al menos un portador, carga y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9 para su uso en la inhibición de proliferación celular
 patológica de origen tumoral/ no tumoral y/o para su uso en el tratamiento de enfermedad tumoral/no
 tumoral asociada con hiperproliferación celular.