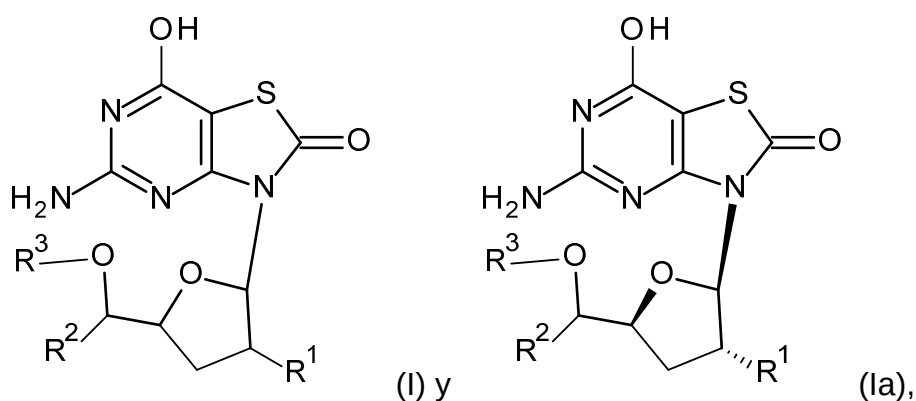


## NUEVOS COMPUESTOS DE 5-AMINO-6H-TIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-2,7-DIONA 3-SUSTITUIDOS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE INFECCIONES VIRALES

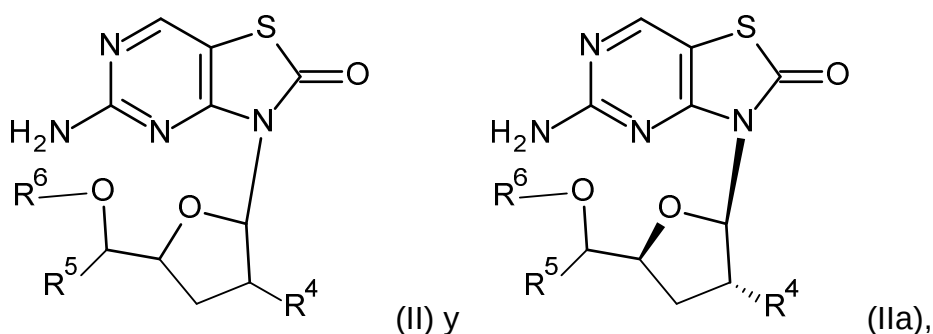
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 5-amino-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona 3-sustituidos, que tienen una actividad agonista del receptor de tipo Toll y a los profármacos de los mismos, así como a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso potencial como medicamentos.

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y (Ia),



y a sus profármacos, fórmula (II) y (IIa),



en los que  $R^1$  a  $R^6$  son como se describen a continuación, o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los receptores de tipo Toll (TLR) detectan una gran variedad de patrones moléculas asociados a patógenos (PAMP). Desempeñan un papel importante en la detección de patógenos invasores y el posterior inicio de las respuestas inmunitarias innatas. Hay 10 miembros conocidos de la familia de TLR en seres

humanos, que son proteínas transmembrana de tipo 1 que muestran un dominio extracelular rico en leucina y una cola citoplasmática que contiene un dominio conservado de receptor de Toll/interleucina (IL)-1 (TIR). Dentro de esta familia, TLR3, TLR7, TLR8, y TLR9 se sitúan dentro de los endosomas. TLR7 puede activarse mediante la unión a un ligando de molécula pequeña específico (es decir, agonista de TLR7) o a su ligando nativo (es decir, un ARN monocatenario, ARNmc). Después de la unión del ARNmc a TLR7, se cree que el receptor en su forma dimerizada sufre un cambio estructural que da lugar al posterior reclutamiento de proteínas adaptadoras en su dominio citoplasmático, incluyendo el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88). Después de iniciar la cascada de señalización del receptor a través de la ruta de MyD88, se activan factores de transcripción citoplasmáticos, tales como el factor regulador de interferón 7 (IRF-7) y el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). Estos factores de transcripción se traslocan entonces al núcleo e inician la transcripción de diversos genes, por ejemplo, IFN- $\alpha$  y otros genes de citocinas antivirales. TLR7 se expresa predominantemente en células plasmacitoides, y también en células B. La capacidad de respuesta alterada de las células inmunitarias puede contribuir a las respuestas inmunitarias innatas reducidas durante las infecciones virales crónicas. La activación de TLR7 inducida por agonista puede por lo tanto representar una nueva estrategia para el tratamiento de las infecciones virales crónicas. (D. J Connolly y L. AJ O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518, P. A. Roethle *et al*, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333).

La terapia actual de la infección crónica por VHB se basa en dos tipos de fármacos diferentes: los análogos de nucleótidos y nucleósidos antivirales tradicionales y más recientemente IFN- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ). Los análogos de nucleótidos y nucleósidos por vía oral actúan suprimiendo la replicación del VHB. Este es un tratamiento de por vida durante el cual a menudo aparece resistencia al fármaco. Como opción alternativa, se ha usado IFN- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) para tratar a algunos pacientes con infección crónica por VHB con una duración finita de la terapia. Aunque se ha logrado la seroconversión en HBeAg al menos en un pequeño porcentaje de pacientes de VHB, los efectos adversos hacen que sea poco tolerable. De manera notable, la cura funcional definida como seroconversión en HBsAg es muy rara con las dos terapias actuales. Por lo tanto, se necesita urgentemente una nueva generación de opciones terapéuticas para tratar a los pacientes de VHB para una cura funcional. El tratamiento con un agonista de TLR7 oral representa una solución prometedora para proporcionar una mayor eficacia con una mejor tolerabilidad. Actualmente se usa IFN- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) para tratar el VHB crónico y es una alternativa para un tratamiento

potencialmente de por vida con análogos de nucleótidos y nucleósidos antivirales. En un subconjunto de pacientes con VHB crónico, la terapia con PEG-IFN- $\alpha$  puede inducir un control inmunológico sostenido del virus después de una duración finita de la terapia. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con VHB que logran la seroconversión con terapia de interferón es baja (de hasta el 27 % para los pacientes positivos a HBeAg) y típicamente se tolera mal el tratamiento. Además, la cura funcional (definida como pérdida de HBsAg y seroconversión) también es muy infrecuente con el tratamiento tanto con PEG-IFN- $\alpha$  como con nucleótidos y nucleósidos. Dadas estas limitaciones, hay una urgente necesidad de opciones terapéuticas mejoradas para tratar e inducir una cura funcional para el VHB crónico. El tratamiento con un agonista de TLR7 oral de molécula pequeña es una estrategia prometedora que tiene el potencial de proporcionar mayor eficacia y tolerabilidad (T. Asselah et al., Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

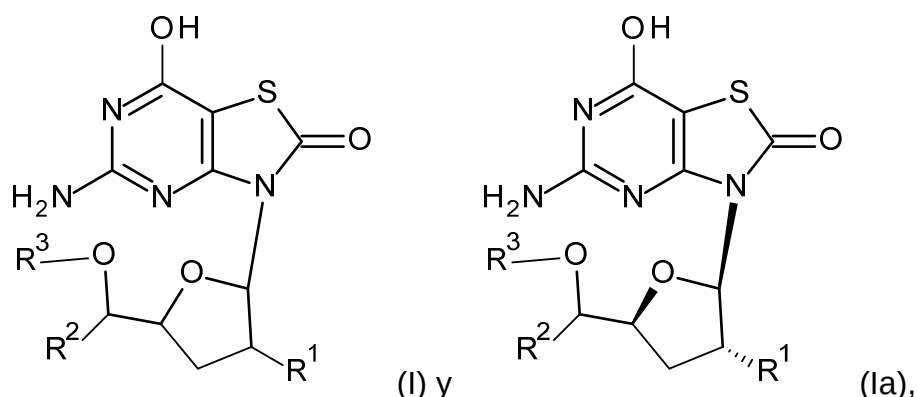
De hecho, se han tomado en consideración varios agonistas de TLR7 para fines terapéuticos. Hasta ahora, Imiquimod (ALDARA<sup>TM</sup>) es un fármaco agonista de TLR7 aprobado por la FDA de los Estados Unidos para su uso tópico en el tratamiento de lesiones cutáneas causadas por el papilomavirus humano. El agonista dual de TLR7/8 resiquimod (R-848) y el agonista de TLR7, 852A se han evaluado para tratar el herpes genital humano y el melanoma metastásico refractario a la quimioterapia, respectivamente. ANA773 es un profármaco oral agonista de TLR7, desarrollado para el tratamiento de pacientes con infección por virus de la hepatitis C (VHC) e infección crónica por hepatitis B. GS-9620 es un agonista de TLR7 disponible por vía oral. Un estudio de fase Ib demostró que el tratamiento con GS-9620 era seguro, bien tolerado y dio como resultado la inducción de ARNm de ISG15 dependiente de la dosis en pacientes con hepatitis B crónica (E. J. Gane *et al*, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (1-5 de noviembre, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Por lo tanto sigue habiendo una necesidad clínica no satisfecha de desarrollar agonistas de TLR7 potentes y seguros como nuevo tratamiento para el VHB para ofrecer más soluciones terapéuticas o sustituir un tratamiento parcialmente eficaz.

## **SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención una serie de nuevos compuestos de 5-amino-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona 3-sustituidos, que tienen una actividad agonista del receptor de tipo Toll y a sus profármacos. La invención también proporciona la bioactividad de dichos compuestos para inducir un aumento en el nivel de SEAP activando receptores de tipo Toll, tales como el receptor de TLR7, la conversión

metabólica de los profármacos a compuestos progenitores en presencia de hepatocitos humanos, y el uso terapéutico o profiláctico de dichos compuestos y sus composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y sus profármacos para tratar o prevenir enfermedades infecciosas, tales como VHB o VHC. La presente invención también proporciona compuestos con una actividad superior. Además, los compuestos de fórmula (I) y (Ia) también mostraron buena solubilidad y perfiles FC.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y (Ia),



en las que

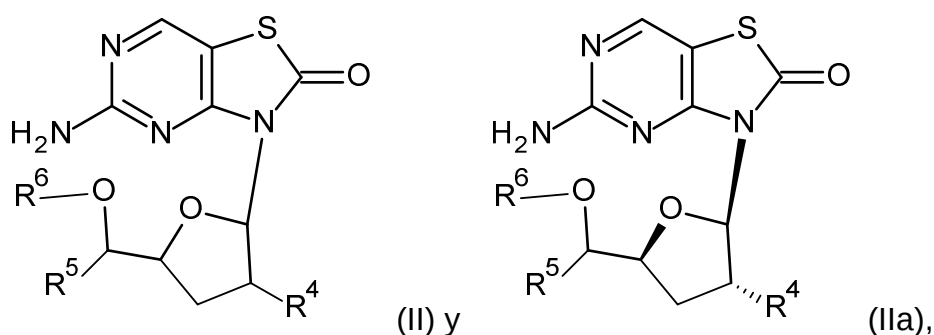
$R^1$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-O-$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido, ciano, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}-NH-$ , (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2N-$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-NH-$  o amino heterocíclico;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , bencilo y tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la salvedad de que 5-amino-7-hidroxi-3-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; acetato de [2-(5-amino-7-hidroxi-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo]; acetato de [4-acetoxi-5-(5-amino-7-hidroxi-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo y sus diastereómeros se encuentran excluidos.

La presente invención también se refiere a los profármacos de fórmula (II) y (IIa),



en las que

R<sup>4</sup> es hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>-O-, alquilo C<sub>1-6</sub>-S-, azido, ciano, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>-NH-, (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>N-, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>-NH- o amino heterocíclico;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, bencilo y tiofenilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la salvedad de que 5-amino-3-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; acetato de [2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-ilo]; acetato de [4-acetoxi-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahydrofuran-2-il]metilo y sus diastereómeros se encuentran excluidos.

La invención también se refiere a su fabricación, a medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y a su producción así como al uso de compuestos de fórmula (I) o (Ia) o a sus profármacos, fórmula (II) o (IIa), de los mismos como agonista de TLR7. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) y (Ia) o sus profármacos de fórmula (II) y (IIa) son útiles para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB y/o VHC con agonismo del receptor de tipo Toll.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un experto habitual en la materia a la cual pertenece esta invención. Además, se exponen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención.

## **DEFINICIONES**

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y similares. Los grupos "alquilo C<sub>1-6</sub>" particulares son metilo, etilo y n-propilo.

Los términos “halógeno” y “halo” se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término “haloalquilo C<sub>1-6</sub>” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo C<sub>1-6</sub> incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo. por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

La expresión anillo “heterocíclico” indica un sistema de anillo monovalente mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 átomos de anillo, que comprende 1 a 5 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. En realizaciones particulares, el anillo heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado monocíclico son aziridinilo, oxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, y oxazepanilo. Los ejemplos de anillo heterocíclico bicíclico saturado son 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, quinuclidínilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, y 3-tia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de anillo heterocíclico parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo, y dihidropiranilo.

La expresión “amino heterocíclico” indica un grupo amino con el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico.

El término “alquenilo C<sub>2-6</sub>” indica un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, propenilo, alilo, butenilo y similares. Los grupos “alquenilo C<sub>2-6</sub>” particulares son alilo y vinilo.

La expresión “alquinilo C<sub>2-6</sub>” indica un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, propargilo, butinilo y similares. Los grupos “alquinilo C<sub>2-6</sub>” particulares son etinilo y 1-propinilo.

La expresión "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", sola o en combinación se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en particular de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un grupo "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" particular es ciclopropilo.

El término "carbonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

El término "alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)-, en el que el "alquilo C<sub>1-6</sub>" es como se define anteriormente. Un grupo "alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo" particular es acetilo.

El término "enantiómero" indica dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El término "diastereómero" indica un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y de base.

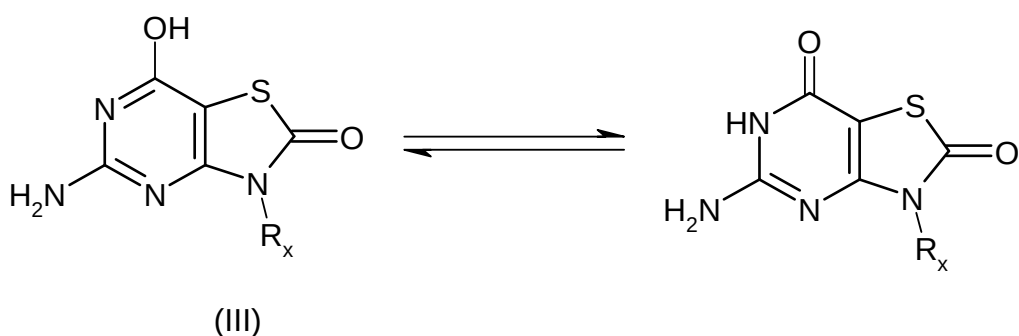
La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, caboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico.

La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, y

aluminio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, y resinas de poliamina.

Los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) y sus profármacos que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes bien como racematos, mezclas diastereoméricas, o isómeros independientes ópticamente activos. Los racematos pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos en enantiómeros. En particular, las sales diaestereoméricas que pueden separarse mediante cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas mediante reacción con un ácido ópticamente activo, tal como, por ejemplo, ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico.

Los compuestos de la invención pueden mostrar el fenómeno del tautomerismo. Aunque las ilustraciones de las fórmulas no pueden ilustrar expresamente todas las formas tautoméricas, debe entenderse que están previstas para presentar cualquier forma tautomérica del compuesto ilustrado y no se limitan únicamente a una forma del compuesto específica ilustrada por los dibujos de las fórmulas. Por ejemplo, se entiende que para la fórmula (III) independientemente de que se muestren o no los sustituyentes en su forma de enol o de ceto, representan el mismo compuesto (tal como se muestra en el ejemplo a continuación).



$R_x$  se refiere a cualquier sustituyente factible.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros individuales (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas

de los mismos se encuentren dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se usan en forma ópticamente pura. Como entenderán generalmente los expertos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tenga un centro quiral (es decir, un átomo de carbono asimétrico) es uno que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que sea tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que es ópticamente pura en al menos un 90 %, es decir, una forma que contiene al menos un 90 % de un solo isómero (exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d.") del 80 %), más preferentemente al menos un 95 % (e.e. o e.d. del 90 %), aún más preferentemente al menos un 97,5 % (e.e. o e.d. del 95 %), y lo más preferentemente al menos un 99 % (e.e. o e.d. del 98 %). Además, se prevé que los compuestos de fórmula (I) y (Ia) y sus profármacos, fórmula (II) y (IIa) y otros compuestos de la invención abarquen formas solvatadas así como no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, la fórmula (I) o (Ia) incluye compuestos de la estructura indicada en formas tanto hidratadas como no hidratadas. Otras formas de solvatos incluyen las estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

El término "profármaco" indica una forma o derivado de un compuesto que se metaboliza *in vivo*, por ejemplo, por fluidos biológicos o enzimas en un sujeto después de su administración, en una forma farmacológicamente activa del compuesto para producir el efecto farmacológico deseado. Los profármacos se describen, por ejemplo, en "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", por Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, capítulo 8, Prodrugs and Drug Delivery Systems, págs. 497-558.

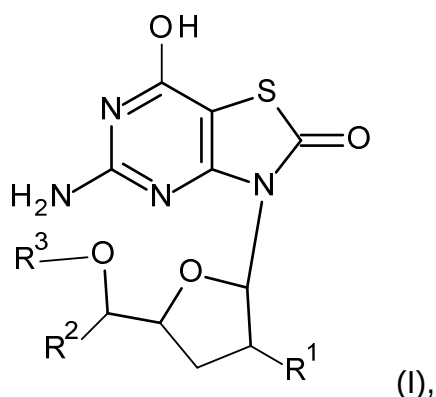
Se entiende que un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido mediante metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Después de la entrada en el organismo, la mayoría de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Esta conversión metabólica, que normalmente afecta a la polaridad de los compuestos de la invención, altera el modo en el que los fármacos se distribuyen y excretan del organismo. Sin embargo, en algunos casos, el metabolismo de un fármaco es necesario para su efecto terapéutico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasar el inicio de uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y estado de salud relativo del paciente, la vía y forma de administración, el criterio del médico tratante o practicante veterinario, y otros factores.

La expresión "composición farmacéutica" indica una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo farmacéutico junto con excipientes farmacéuticamente aceptables que van a administrarse a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que lo necesite.

### **AGONISTA DE TLR7 Y PROFÁRMACO**

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I),



en la que

$R^1$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-O-$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido, ciano, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}-NH-$ , (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2N-$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-NH-$  o amino heterocíclico;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , bencilo y tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la salvedad de que 5-amino-7-hidroxi-3-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; acetato de [2-(5-

amino-7-hidroxi-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo]; acetato de [4-acetoxi-5-(5-amino-7-hidroxi-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo y sus diastereómeros se encuentran excluidos.

Una realización adicional de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula (I), en la que

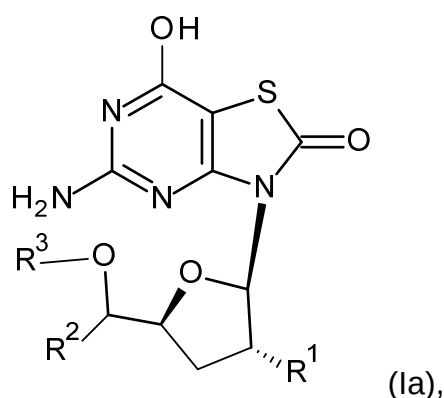
$R^1$  es hidroxi, metilo, propilo, fluoroisopropilo, acetiloxi, metilsulfanilo, azido, ciano, alilo, 2-metilalilo, metilsulfonilamino, dimetilamino, acetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

$R^2$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, vinilo, alilo, bencilo, etinilo, 1-propinilo, metoximetilo o tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno, acetilo o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula (Ia),



en la que

$R^1$  es hidroxi, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-O-$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido, ciano, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}-NH-$ , (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2N-$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-NH-$  o amino heterocíclico;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , bencilo o tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la salvedad de que 5-amino-7-hidroxi-3-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; acetato de [2-(5-amino-7-hidroxi-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo]; acetato de [4-acetoxi-5-(5-amino-7-hidroxi-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo y sus diastereómeros se encuentran excluidos.

Una realización adicional de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula (Ia), en la que

$R^1$  es hidroxilo, metilo, propilo, fluoroisopropilo, acetiloxi, metilsulfanilo, azido, ciano, alilo, 2-metilalilo, metilsulfonilamino, dimetilamino, acetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

$R^2$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, vinilo, alilo, bencilo, etinilo, 1-propinilo, metoximetilo o tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno, acetilo o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que

$R^1$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-O-$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido o alquenilo  $C_{2-6}$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , bencilo y tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que

$R^1$  es hidroxilo, metilo, propilo, acetiloxi, metilsulfanilo, azido o alilo;

$R^2$  es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, vinilo, alilo, bencilo, etinilo, 1-propinilo, metoximetilo o tiofenilo;

$R^3$  es hidrógeno, acetilo o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que  $R^1$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido o alquenilo  $C_{2-6}$ .

Una realización adicional de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que  $R^1$  es hidroxilo, metilo, n-propilo, metilsulfanilo, azido o alilo.

Una realización adicional de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$ .

Una realización adicional de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en la que  $R^2$  es metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo o 1-propinilo.

Una realización adicional de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en la que  $R^3$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo.

Una realización adicional de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en la que  $R^3$  es hidrógeno o isobutirilo.

Otra realización de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que

$R^1$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ -S-, azido o alquenilo  $C_{2-6}$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ ;

$R^3$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que

$R^1$  es hidroxilo, metilo, propilo, metilsulfanilo, azido o alilo;

$R^2$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo o 1-propinilo;

$R^3$  es hidrógeno o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que

$R^1$  es haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ -S-, ciano, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ -NH-, (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>N-, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ -NH- o amino heterocíclico;

$R^2$  es hidrógeno;

$R^3$  es hidrógeno;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que

$R^1$  es fluoroisopropilo, metilsulfanilo, ciano, 2-metilalilo, metilsulfonilamino, dimetilamino, acetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

$R^2$  es hidrógeno;

$R^3$  es hidrógeno;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xvii) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ -S- o amino heterocíclico.

Una realización adicional de la presente invención es (xviii) un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en las que  $R^1$  es metilsulfanilo o pirrolidinilo.

Otra realización de la presente invención es (xix) los siguientes compuestos particulares de fórmula (I) o (Ia):

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo];

acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo];

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibut-3-enil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipentil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidine-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopentil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-fenil-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-3-metil-butil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

acetato de [[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-ciclopropil-metilo];

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxiprop-2-inil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibut-2-inil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-[hidroxi(2-tienil)metil]tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-hidroxipropil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxialil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-((*S*)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il)tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7(3*H*,6*H*)-diona;

3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-alil-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-5-amino-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-propil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-hidroxipropil]-3-propil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxibut-2-inil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

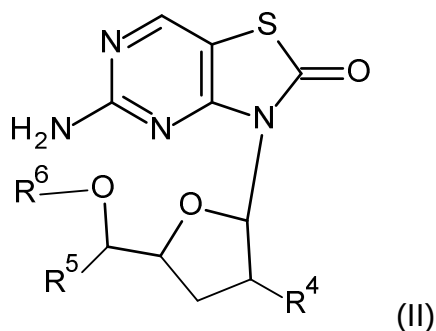
*N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]metanosulfonamida;  
*N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]acetamida;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-morfolino-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-(1-piperidil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 (2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-(2-metilalil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona  
 y 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo];  
 o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xx) los siguientes compuestos más particulares de fórmula (I) o (Ia):

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxiprop-2-inil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibut-2-inil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-hidroxipropil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxialil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-  
*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-alil-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-5-amino-6*H*-tiazolo[4,5-  
*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-propil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-hidroxipropil]-3-propil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxibut-2-inil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-  
 6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
 tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona;  
 y 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-  
*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo];  
 o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los  
 mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula  
 (II),



en las que

$R^4$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-O-$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido, ciano, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}-NH-$ ,  $(alquilo\ C_{1-6})_2N-$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-NH-$  o amino heterocíclico;

$R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , bencilo y tiofenilo;

$R^6$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la salvedad de que 5-amino-3-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; acetato de [2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo]; acetato de [4-acetoxi-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo y sus diastereómeros se encuentran excluidos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxii) un compuesto de fórmula (II), en las que

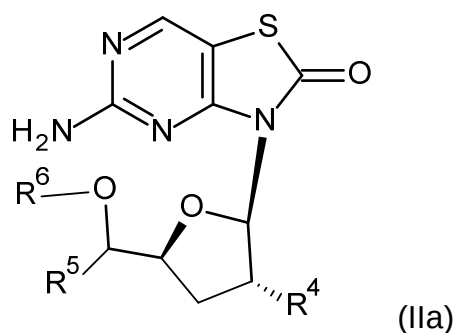
$R^4$  es hidroxilo, metilo, n-propilo, fluoroisopropilo, acetiloxi, metilsulfanilo, azido, ciano, alilo, 2-metilalilo, metilsulfonilamino, dimetilamino, acetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

$R^5$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, vinilo, alilo, bencilo, etinilo, 1-propinilo, metoximetilo o tiofenilo;

$R^6$  es hidrógeno, acetilo o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxiii) un compuesto de fórmula (IIa),



en la que

$R^4$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-O-$ , alquilo  $C_{1-6}-S-$ , azido, ciano, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}-NH-$ ,  $(alquilo\ C_{1-6})_2N-$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}-NH-$  o amino heterocíclico;

$R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , bencilo y tiofenilo;

$R^6$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la salvedad de que 5-amino-3-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; acetato de [2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo]; acetato de [4-acetoxi-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo y sus diastereómeros se encuentran excluidos.

Una realización adicional de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula (IIa), en la que

$R^4$  es hidroxilo, metilo, n-propilo, fluoroisopropilo, acetiloxi, metilsulfanilo, azido, ciano, alilo, 2-metilalilo, metilsulfonilamino, dimetilamino, acetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

$R^5$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, vinilo, alilo, bencilo, etinilo, 1-propinilo, metoximetilo o tiofenilo;

$R^6$  es hidrógeno, acetilo o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxv) un compuesto de fórmula (II) o (IIa), en las que

$R^4$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ -S-, azido o alquenilo  $C_{2-6}$ ;

$R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ ;

$R^6$  es hidrógeno o alquil  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxvi) un compuesto de fórmula (II) o (IIa), en las que

$R^4$  es hidroxilo, metilo, propilo, metilsulfanilo, azido o alilo;

$R^5$  es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo o 1-propinilo;

$R^6$  es hidrógeno o isobutirilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxvii) un compuesto de fórmula (II) o (IIa), en las que

$R^4$  es hidroxilo o alquilo  $C_{1-6}$  carbonilo-O-;

$R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  carbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxviii) un compuesto de fórmula (II) o (IIa), en las que

$R^4$  es hidroxilo o acetiloxi;

$R^5$  es etilo o ciclopropilo;

$R^6$  es hidrógeno o acetilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxix) los siguientes compuestos particulares de fórmula (II) o (IIa):

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahydrofuran-2-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona;

acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(1-hidroxipropil)tetrahydrofuran-3-ilo];

acetato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahydrofuran-2-il]propilo;

acetato de [(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahydrofuran-2-il]-ciclopropil-metilo];

y 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahydrofuran-2-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona;

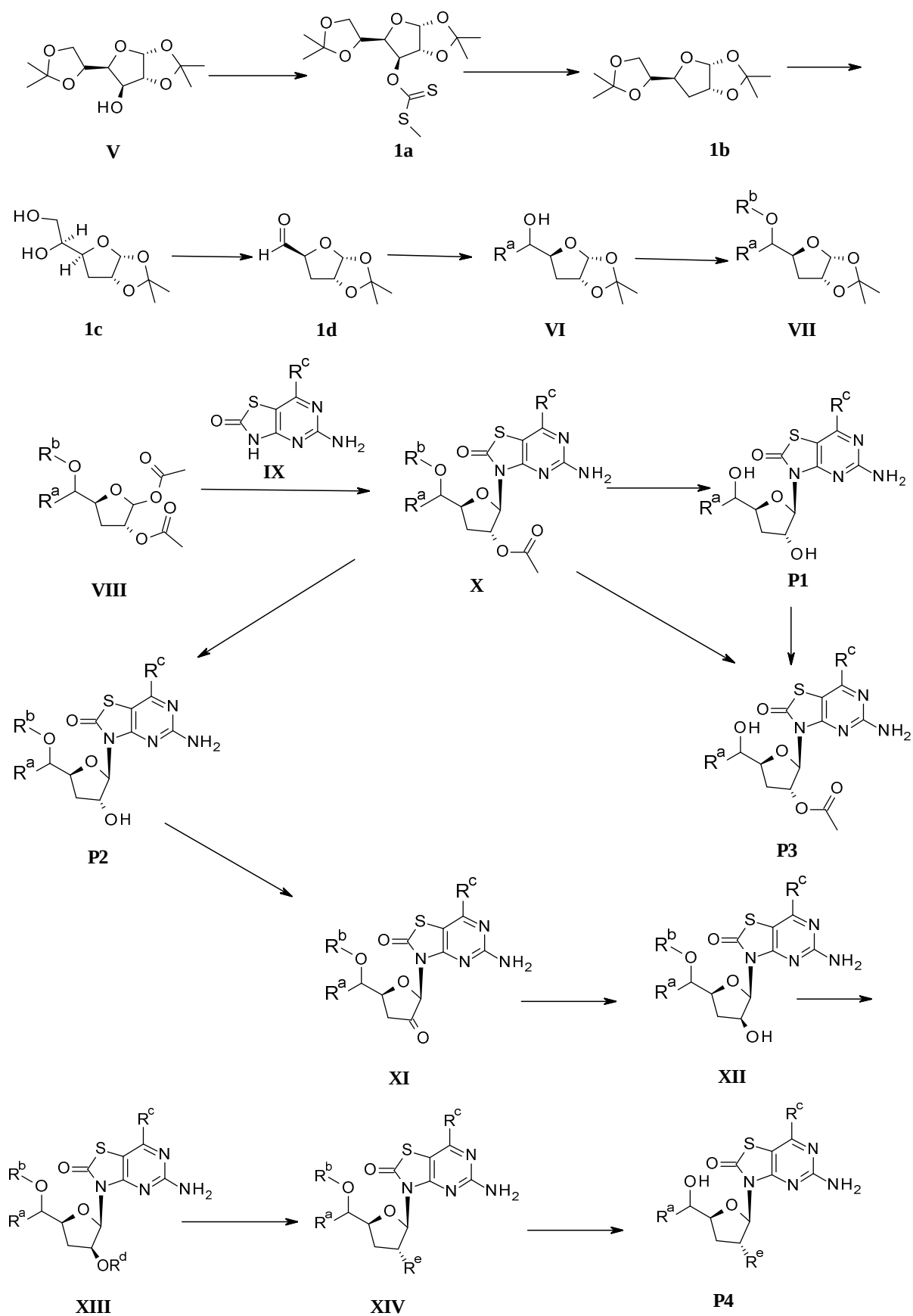
o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

## **SÍNTESIS**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos así como sus materiales de partida se proporcionan en los esquemas a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular,  $R^1$  a  $R^{11}$  son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario. Además, y a menos que se afirme explícitamente lo contrario, todas las reacciones,

condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos para un experto habitual en la química orgánica.

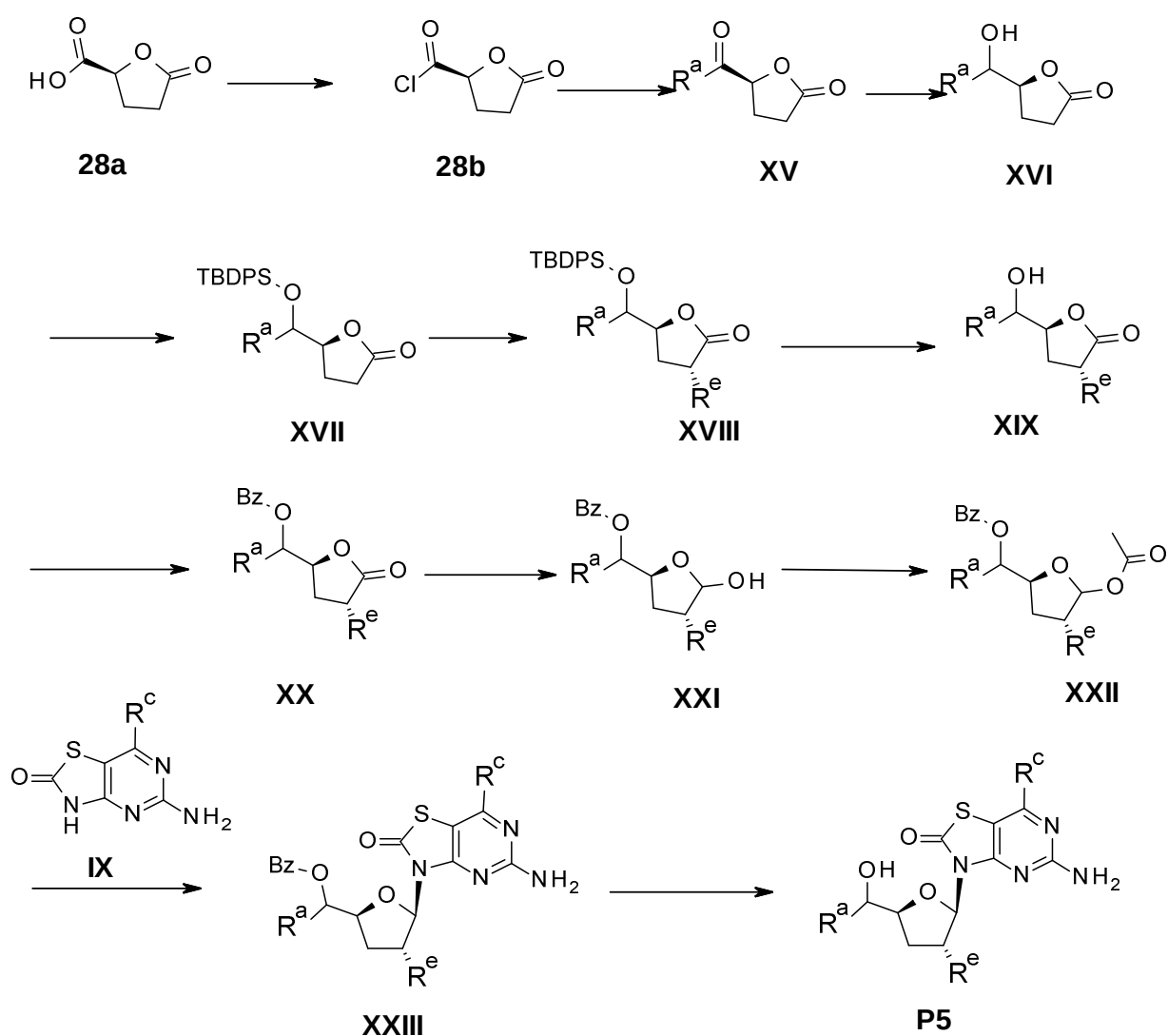
### Esquema 1



$R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^b$  es acilo, benzoilo, *terc*-butil(dimetil)sililo o *terc*-butil(difenil)sililo;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^d$  es trifluorometilsulfonilo o *p*-tolilsulfonilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ .

El tratamiento del compuesto **V** con disulfuro de carbono y yodometano en presencia de una base adecuada, tal como NaH, produce metanotioato de metilsulfanilo **1a**. La desoxilación del metanotioato de metilsulfanilo **1a** con un reactivo adecuado, tal como hidruro de tri-*n*-butinilo produce **1b**. La desprotección de **1b** con un ácido adecuado, tal como ácido acético, da el diol **1c**. La oxidación de **1c** con oxidante, tal como metanoperyodato de sodio, da el aldehído **1d**. El tratamiento del aldehído **1d** con un reactivo nucleófilo adecuado, tal como reactivo de Grignard, da el alcohol **VI**. La protección del alcohol **VI** con un anhídrido ácido o cloruro ácido adecuado, tal como cloruro acético o anhídrido de benzoilo, produce el éster **VII**. El tratamiento del éster **VII** con ácido acético y anhídrido acético en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico condensado, produce el éster **VIII**. El acoplamiento del éster **VIII** y **IX** en presencia de un agente de eterificación de silicio adecuado, tal como *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, y ácido Lewis, tal como TMSOTf, da el intermedio **X**. La desprotección del intermedio **X** con un reactivo adecuado, tal como  $K_2CO_3$  o TBAF, y la purificación mediante HPLC preparativa produce los compuestos **P1**, **P2** o **P3** deseados. La protección del compuesto **P1** con un anhídrido ácido o cloruro ácido adecuado, tal como cloruro acético o anhídrido acético, produce el compuesto **P3**. La oxidación de **P2** con un oxidante adecuado, tal como peryodinano de Dess-Martin, produce la cetona **XI**. La reducción de la cetona **XI** con un reductor adecuado, tal como hidruro de *terc*-butoxialuminio, produce el alcohol **XII**. El tratamiento del alcohol **XII** con anhídrido sulfónico o cloruro de sulfonilo produce el intermedio **XIII**. El tratamiento del intermedio **XIII** con un reactivo nucleófilo adecuado, tal como azida de sodio, produce el compuesto **XIV**. La desprotección de **XIV** con una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ , o un reactivo de fluoruro adecuado, tal como TBAF, y la purificación mediante HPLC preparativa produce el compuesto **P4**.

## Esquema 2:

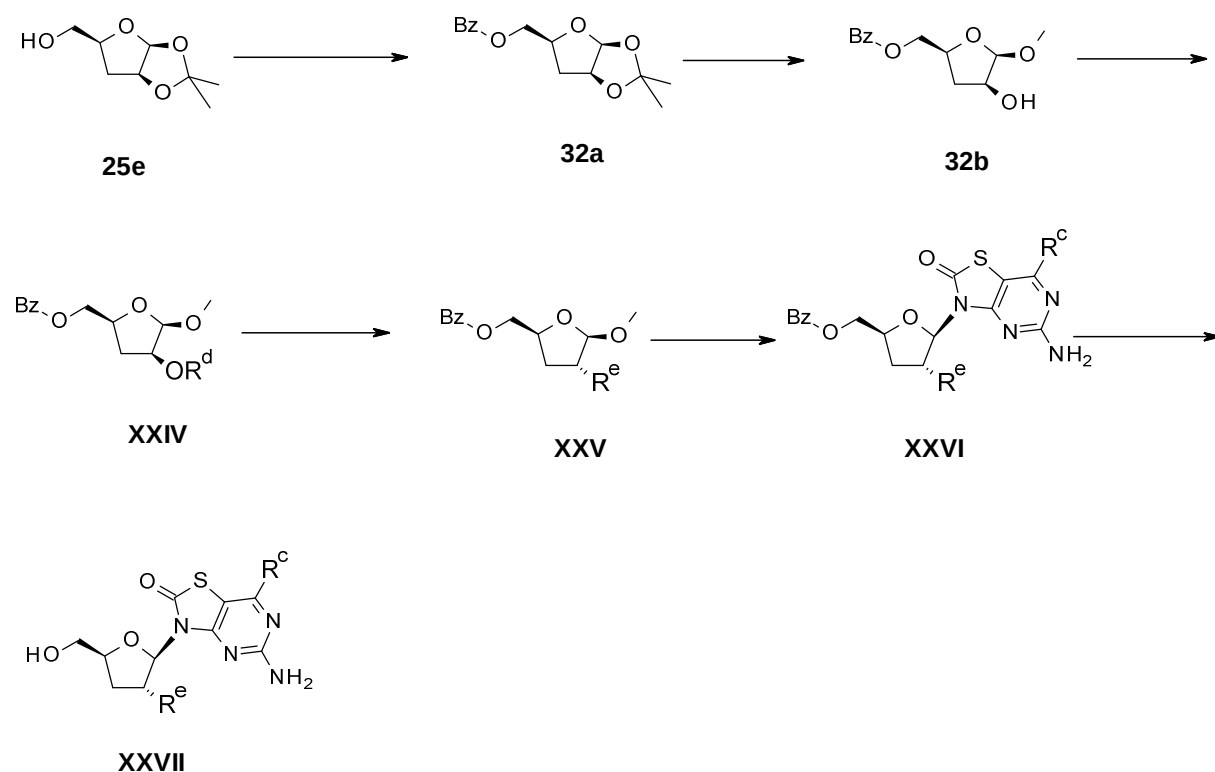


$R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ .

El ácido **28a** se convierte en cloruro de acilo **28b** con un reactivo adecuado, tal como cloruro de oxalilo. El cloruro de acilo **28b** se trata con un reactivo nucleófilo adecuado, tal como reactivo de Grignard, para dar la cetona **XV**. La reducción de la cetona **XV** con un reductor adecuado, tal como L-selectrida, produce el alcohol **XVI**. La protección de **XVI** con *tert*-butilclorodifenilsilano da el intermedio **XVII**. La alquilación de **XVII** con un reactivo alquilante, tal como yodometano, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, da el intermedio **XVIII**. La desprotección de **XVIII** con un reactivo adecuado, tal como TBAF, produce el alcohol **XIX**. La protección del alcohol **XIX** con cloruro de benzoilo da el éster **XX**. La reducción del éster **XX** con un reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutil aluminio, produce el alcohol **XXI**. La esterificación del alcohol **XXI** con cloruro acético o anhídrido acético da **XXII**. El acoplamiento de **XXII** y **IX** en presencia de un agente de eterificación de silicio adecuado, tal como *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida y ácido Lewis da **XXIII**. La desprotección de **XXIII**

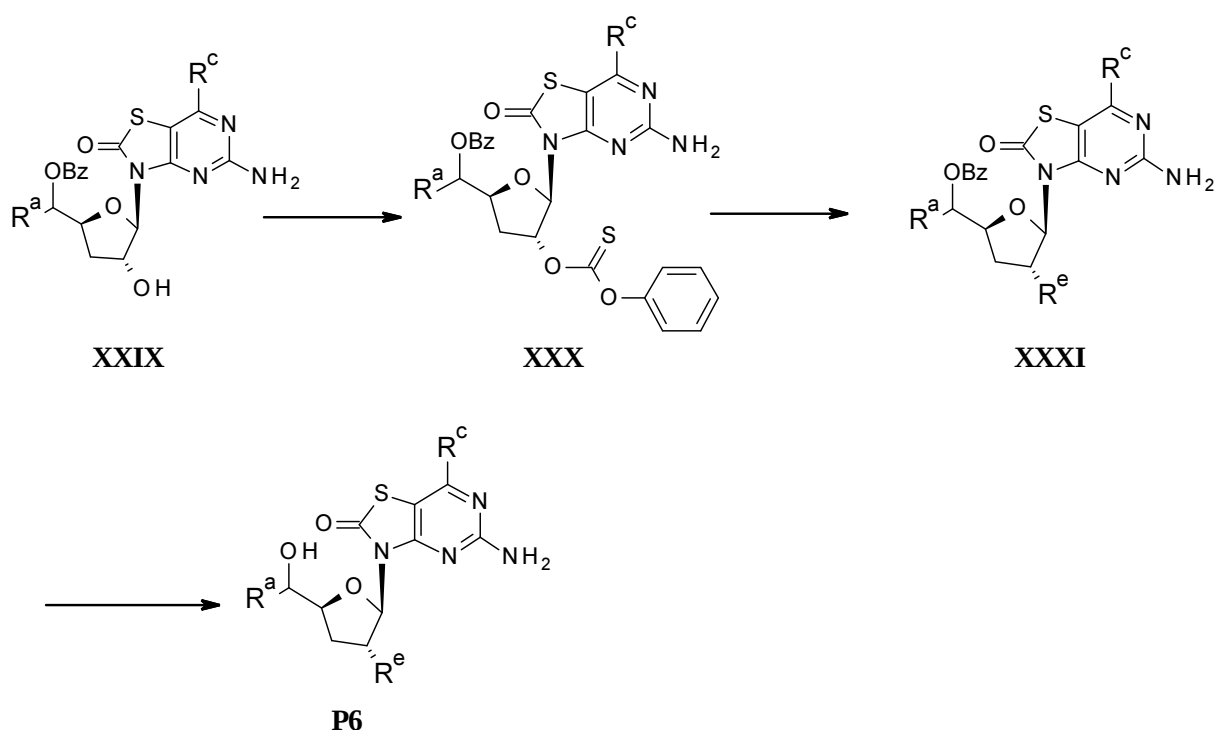
con una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ , y la purificación mediante HPLC preparativa produce el compuesto **P5**.

### Esquema 3



$R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^d$  es trifluorometilsulfonilo o *p*-tolilsulfonilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ .

La protección del alcohol **25e** con cloruro de benzoilo produce el intermedio **32a**. La desprotección de **32a** con un ácido adecuado, tal como clorhidrato, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol, da el intermedio **32b**. El tratamiento de **32b** con anhídrido sulfónico o cloruro de sulfonilo produce el intermedio **XXIV**. El tratamiento de **XXIV** con un reactivo nucleófilo, tal como azida de sodio y aminas, da el intermedio **XXV**. El acoplamiento de **XXV** y **IX** en presencia de un agente de eterificación de silicio adecuado, tal como *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida y ácido Lewis da **XXVI**. La desprotección de **XXVI** con una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ , y la purificación mediante HPLC preparativa produce el compuesto **XXVII**.

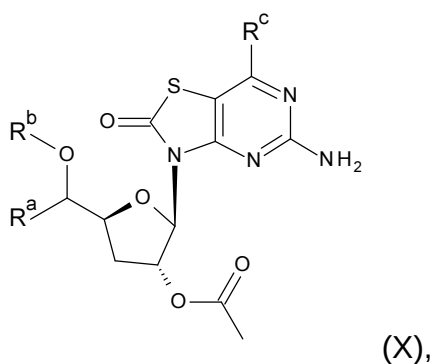
**Esquema 4:**

$R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ .

El tratamiento de **XXIX** con un reactivo adecuado, tal como clorometanotioato de *O*-fenilo, en presencia de una base adecuada, tal como DMAP, da el intermedio **XXX**. El tratamiento del intermedio **XXX** con un reactivo de organoestannano, tal como alil(tri-*n*-butil)estannano, da el intermedio **XXXI**. La desprotección de **XXXI** con una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ , y la purificación mediante HPLC preparativa produce el compuesto **P6**.

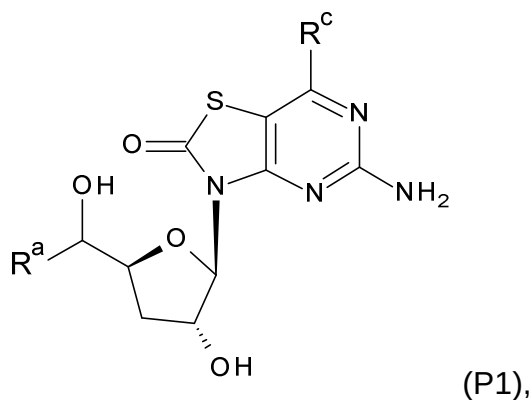
Esta invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) que comprende la reacción de:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (X),



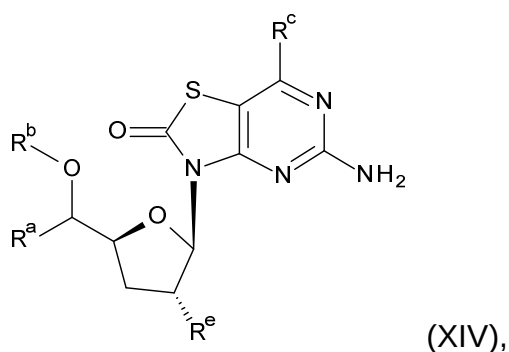
con una base o reactivo de fluoruro, en el que  $R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^b$  es acilo, benzoilo, *terc*-butil(dimetil)sililo o *terc*-butil(difenil)sililo;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (P1)



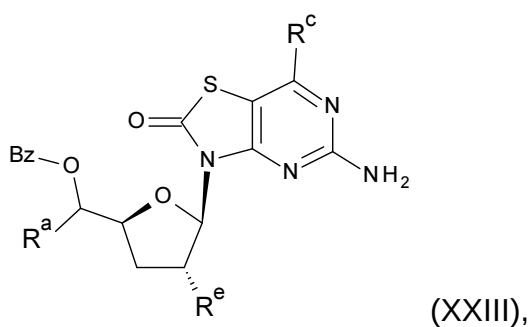
con un anhídrido ácido o un cloruro ácido, en el que  $R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (XIV),



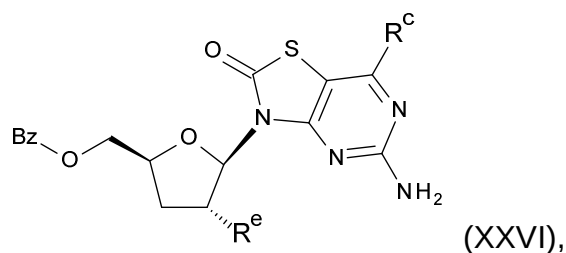
con una base o un reactivo de fluoruro, en el que  $R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^b$  es acilo, benzoilo, *tert*-butil(difenil)sililo;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^d$  es trifluorometilsulfonilo o *p*-tolilsulfonilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ ;

(d) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIII),



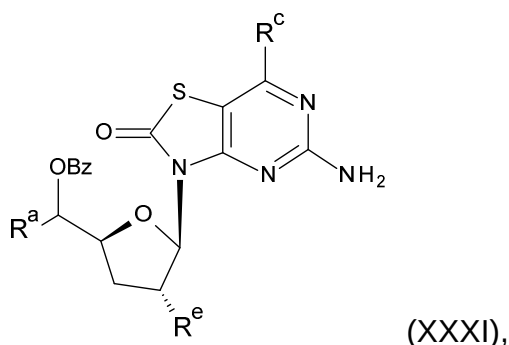
con una base, en el que  $R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ ;

(e) la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI),



con una base, en el que  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ ;

(f) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI),



con una base, en el que  $R^a$  es  $R^2$  o  $R^5$ ;  $R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^e$  es  $R^1$  o  $R^4$ ; o

en el que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se definen anteriormente.

En la etapa (a), la base puede ser, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , el reactivo de fluoruro puede ser, por ejemplo, TBAF.

En la etapa (b), el anhídrido ácido o el cloruro ácido puede ser, por ejemplo, cloruro acético o anhídrido acético.

En la etapa (c), (d), (e) y (f), la base puede ser, por ejemplo,  $K_2CO_3$ , el reactivo de fluoruro puede ser, por ejemplo, TBAF.

Un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) cuando se fabrica de acuerdo con el proceso anterior, también es un objeto de la invención.

## **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN**

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o sus profármacos pueden formularse mezclándolos a temperatura ambiente al pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente está en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, se formulan un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o sus profármacos en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o sus profármacos son estériles. El compuesto puede

almacenarse, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican, y administran de una forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la pauta de administración, y el resto de factores conocidos de los profesionales sanitarios. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar dependerán de dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para activar al receptor de TLR7 y conduce a la producción de INF- $\alpha$  y otras citocinas, que puede usarse, sin limitación, para el tratamiento o prevención de la hepatitis B y/o C en pacientes infectados con el virus.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg, como alternativa de aproximadamente 0,01 a 30 mg/kg de peso corporal del paciente por día, con el intervalo inicial típico de compuesto usado estando entre 0,3 a 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitaria oral, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdermal, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para un tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes habituales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, transportadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, y otros principios activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia y se describen detalladamente en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene de aproximadamente 20 a 1000 mg del compuesto de la invención en composición con de aproximadamente 30 a 90 mg de lactosa anhidra, de aproximadamente 5 a 40 mg de croscarmelosa de sodio, de aproximadamente 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y de aproximadamente 1 a 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar se mezclan los ingredientes en polvo y a continuación se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y comprimirse para conformar comprimidos usando equipo convencional. Puede prepararse un ejemplo de formulación en aerosol disolviendo el compuesto, por ejemplo de 20 a 1000 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un tonificante, por ejemplo una sal como cloruro de sodio, si se desea. La solución puede filtrarse, por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros, para eliminar impurezas y contaminantes.

Una realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o sus profármacos, fórmula (II) o (IIa), o sales, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o sus profármacos, fórmula (II) o

(IIa), o sales, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización adicional se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o sus profármacos, fórmula (II) o (IIa), o sales, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

### **INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO**

La presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una infección por el virus de la hepatitis B y/o una infección viral por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite.

La presente invención proporciona además métodos para introducir una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I) o (IA) o sus profármacos, u otros compuestos de la invención en el torrente sanguíneo de un paciente en el tratamiento y/o prevención de la infección por virus de la hepatitis B y/o C.

Los métodos de la presente invención son particularmente adecuados para pacientes humanos. En particular, los métodos y dosis de la presente invención pueden ser útiles para, pero sin limitación, pacientes infectados con VHB y/o VHC. Los métodos y dosis de la presente invención también son útiles para pacientes que se sometan a otros tratamientos antivirales. Los métodos de prevención de la presente invención son particularmente útiles para pacientes en riesgo de una infección viral. Estos pacientes incluyen, pero sin limitación, trabajadores de la salud, por ejemplo, médicos, enfermeras, cuidadores de hospitales; personal militar; profesores; trabajadores cuidadores de niños; pacientes que viajen a, o vivan en, localizaciones extranjeras, en particular localizaciones en el tercer mundo, incluyendo trabajadores de ayuda social, misioneros, y diplomáticos. Finalmente, los métodos y composiciones incluyen el tratamiento de pacientes refractarios o pacientes resistentes al tratamiento, tal como resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa, etc.

Otra realización incluye un método para tratar o prevenir la infección por el virus de la hepatitis B y/o la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o enantiómeros, diastereómeros, profármacos o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**Figura 1:** El ejemplo 1-A activa a TLR7 murino en un ensayo de HEK-Blue-mTLR. Las células se incubaron con ejemplo 1-A y un control positivo GS-9620 a las concentraciones indicadas durante 20 horas. La activación de TLR7 murino se midió usando un ensayo Quanta-Blue.

**Figura 2:** Inducción de citocinas *in vivo* por el ejemplo 1-A en PBMC murinos. Se estimularon PBMC murinos con ejemplo 1-A a las concentraciones indicadas. Se recogieron los sobrenadantes a las 24 horas después del tratamiento y se evaluaron los niveles de citocinas en los sobrenadantes mediante un ensayo multicanal.

**Figura 3:** ADN y HBsAg de VHB en los ratones infectados con AAV-VHB tratados con vehículo, una baja dosis de ejemplo 6-A a 30 mg/kg, y una alta dosis de ejemplo 6-A a 100 mg/kg. El tratamiento comenzó después de infectar a los ratones con AAV-VHB durante 29 días. Se les administró el tratamiento durante 42 días, y se midieron el ADN y HBsAg de VHB en suero de ratón en los instantes indicados mediante RT-qPCR y CLIA de HBsAg, respectivamente. Los resultados se representan como media ± EEM. LIC: límite inferior de cuantificación

**EJEMPLOS**

La invención se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

**ABREVIATURAS**

|                     |                                           |
|---------------------|-------------------------------------------|
| ACN:                | acetonitrilo                              |
| DMAP:               | 4-dimetilaminopiridina                    |
| CDCl <sub>3</sub> : | cloroformo deuterado                      |
| DCM:                | diclorometano                             |
| DMF:                | dimetil formamida                         |
| EtOAc:              | acetato de etilo                          |
| FBS:                | suero fetal bovino                        |
| HPLC:               | cromatografía líquida de alto rendimiento |

|                     |                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EM (IEN):           | espectrometría de masas (ionización de pulverización de electrones)                                         |
| BSA:                | <i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida                                                                     |
| NMR:                | resonancia magnética nuclear                                                                                |
| obs.                | observado                                                                                                   |
| NaBH <sub>4</sub> : | borohidruro de sodio                                                                                        |
| TBAF:               | fluoruro de tetrabutilamonio                                                                                |
| CE <sub>50</sub> :  | La concentración molar de un agonista que produce el 50 % de la respuesta máxima posible para ese agonista. |
| TEA:                | triethylamina                                                                                               |
| TMSOTf:             | trifluorometanosulfonato de trimetilsililo                                                                  |

### **CONDICIONES EXPERIMENTALES GENERALES**

Los compuestos intermedios y finales se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo Quad 12/25 Cartridge. ii) instrumento de cromatografía ultrarrápida combinada ISCO. Marca y tamaño del poro del gel de sílice: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) N° de registro CAS: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micras; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermedios y compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en columna de fase reversa usando una columna X Bridge™ Perp C<sub>18</sub> (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm) o una columna SunFire™ Perp C<sub>18</sub> (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm).

Los espectros de CL/EM se obtuvieron usando un dispositivo UPLC-SQD Mass de Waters, Las condiciones de CL/EM convencionales fueron las siguientes (tiempo de ejecución de 3 minutos):

Condiciones ácidas: A: ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo al 1 % en H<sub>2</sub>O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;  
Condiciones básicas: A: NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O al 0,05 % en H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo.

Espectros de masas: generalmente solo se comunican iones que indican la masa parental, y a menos que se indique lo contrario la masa del ion anotada es la masa del ion positivo (M+H)<sup>+</sup>.

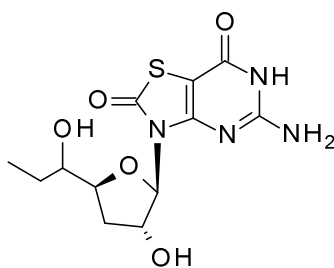
Los espectros de RMN se obtuvieron usando un dispositivo Bruker Avance 400 MHz.

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en una atmósfera de argón. Los reactivos se usaron tal como se recibieron de los proveedores sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

## **EJEMPLOS PREPARATIVOS**

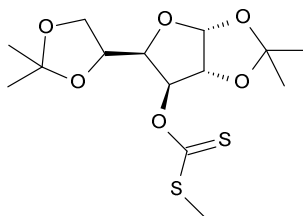
### **Ejemplo 1**

**5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



**1**

**Preparación de metilsulfanilmetanotioato de O-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo]**



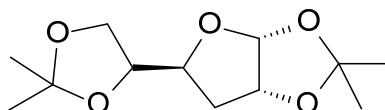
**1a**

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 4 g, 100 mmol) en THF (80 ml) se le añadió una solución de diacetona- -D-glucosa (10,5 g, 40 mmol) e imidazol (136 mg, 2 mmol) en THF (20 ml) gota a gota mientras se mantiene la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla formada se agitó a 10 °C durante 15 minutos. A la mezcla anterior se le añadió disulfuro de carbono (14,8 g, 200 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yodometano a la mezcla de reacción (24,6 g, 200 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas, después se inactivó mediante solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (70 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:10) para producir 14,6 g de

metilsulfanilmetanotioato de *O*-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-6-ilo] (compuesto **1a**) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto **1a**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,89-5,97 (m, 2H), 4,65-4,73 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 2H), 4,04-4,17 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (d,  $J = 4,02$  Hz, 6H).

**Preparación de (3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol**

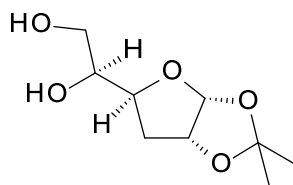


**1b**

A una solución de metilsulfanilmetanotioato de *O*-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-6-ilo] (compuesto **1a**, 14 g, 40 mmol) en tolueno se le añadió hidruro de tri-*n*-butilestaño (23,2 g, 80 mmol) y azodiisobutironitrilo (82 mg, 0,5 mmol), la mezcla formada se calentó a 130 °C en nitrógeno durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:10) para dar 8,2 g de (3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol (compuesto **1b**) en forma de un aceite.

Compuesto **1b**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,82 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ : 262.

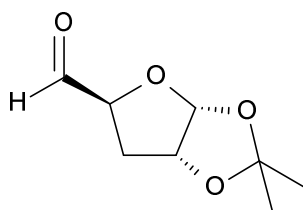
**Preparación de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-5-il]etano-1,2-diol**



**1c**

Una solución de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol (compuesto **1b**, 10,0 g, 40,9 mmol) e HOAc al 60 % en agua (20 ml) se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8~8,5 mediante solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 5,2 g de (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]etano-1,2-diol (compuesto **1c**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 222.

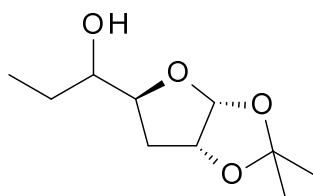
**Preparación de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído**



**1d**

A una solución de (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]etano-1,2-diol (compuesto **1c**, 18 g, 90 mmol) en MeOH (250 ml) enfriada en baño de hielo se le añadió metaperyodato de sodio (23,1 g, 108 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 14 g de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído (compuesto **1d**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 190.

**Preparación de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol**

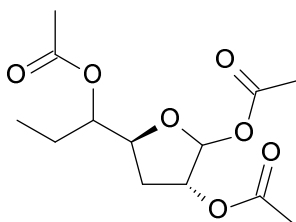


**1e**

A una solución de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído (compuesto **1d**, 296 mg, 2 mmol) en THF (20 ml) se le

añadió bromuro de etil magnesio (2 M en THF, 2 ml, 2 mmol) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en argón. Después de agitarse a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas, la reacción se inactivó mediante solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el producto en bruto de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1e**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. ( $\text{IEN}^+$ ) [ $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ]: 316.

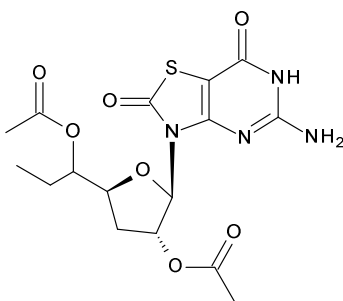
**Preparación de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo]**



**1f**

A una solución de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1e**, en bruto, tal como se preparó anteriormente) en la mezcla de ácido acético (2 ml) y anhídrido de ácido acético (2 ml) se le añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución se diluyó con EtOAc (40 ml) y se ajustó a pH 5,0 con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 510 mg de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1f**). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ ) [ $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ]: 316.

**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo]**

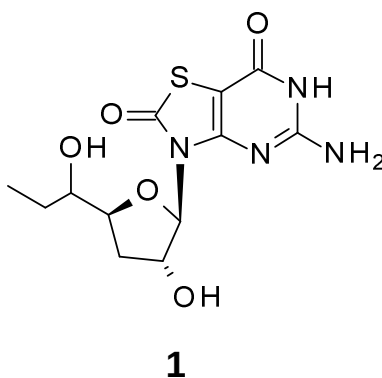


**1g**

A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (n.º de CAS: 30161-97-8, n.º de cat.: as J92-094790, comercialmente disponible a

través de J&K Scientific, 276 mg, 1,5 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió BSA (913,5 mg, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 0,5 horas con argón para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1f**, 450 mg, 1,6 mmol) y TMSOTf (510 mg, 2,3 mmol). Después de calentarse a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 412 mg de producto en bruto de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1g**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 411.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



A una solución de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1g**, en bruto, 412 mg) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272 mg, 2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 8,2 mediante la adición de HOAc (120 mg, 2 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 133,1 mg de **ejemplo 1-A** y 118,2 mg de **ejemplo 1-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 1-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,93-6,00 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 327.

**Ejemplo 1-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,91-1,96

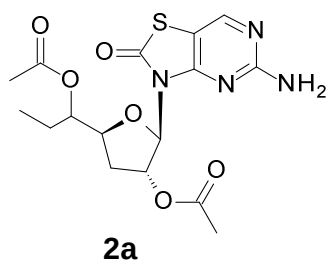
(m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,00 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 327.

## Ejemplo 2

### 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona

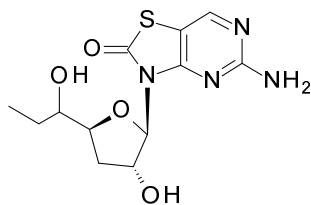
okok

### Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo]



A una suspensión de 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (n.º de CAS: 848691-22-5, n.º de cat.: as SY028954, comercialmente disponible a través de Shanghai Shaoyuan Co. Ltd., 326 mg, 2 mmol) en ACN (40 ml) se le añadió BSA (1,2 g, 6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70 °C durante 1 hora con argón para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1f**, 432 mg, 1,5 mmol) y TMSOTf (666 mg, 3 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:1) para dar 310 mg de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **2a**).

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-propil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona**

**2**

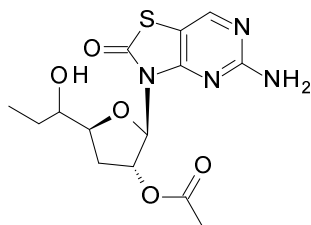
A una solución de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **2a**, 180 mg, 0,5 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136 mg, 1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de HOAc (120 mg, 2 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 9,5 mg de **ejemplo 2-A** y 2,8 mg de **ejemplo 2-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 8,35 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,81-5,87 (m, 1H), 5,43-5,52 (m, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,18-1,33 (m, 1H), 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(*M*+H)<sup>+</sup>]: 313.

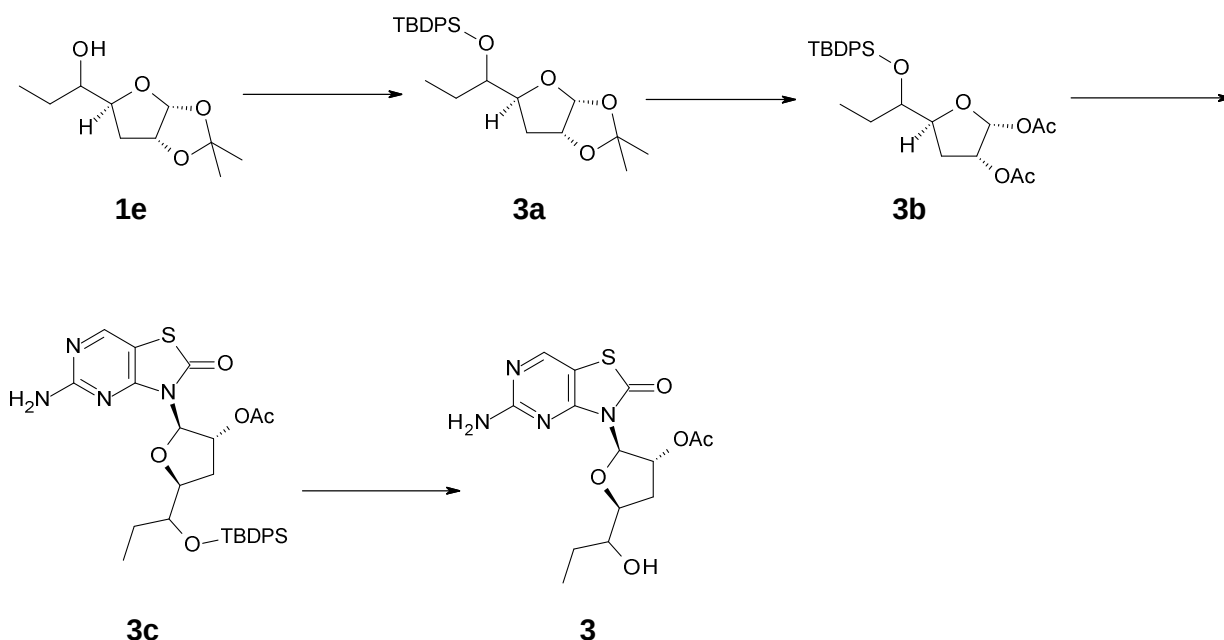
**Ejemplo 2-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 8,35 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,79-5,88 (m, 1H), 5,37-5,54 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 3,87-4,01 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 1,86 (ddd, *J*=2,76, 6,21, 12,61 Hz, 1H), 1,49 (ddd, *J*=3,26, 7,47, 13,61 Hz, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(*M*+H)<sup>+</sup>]: 313.

### **Ejemplo 3**

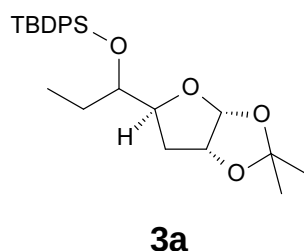
**acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(1-hidroxi-2-propil)tetrahidrofuran-3-ilo]**

**3**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



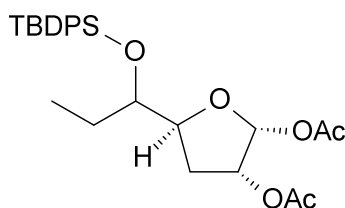
**Preparación de 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]propoxi-*terc*-butil-difenil-silano**



A una solución de 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1e**, 2,02 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió imidazol (6,5 g, 100 mmol) y *terc*-butilclorodifenilsilano (8,22 g, 30 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:10) para dar 3,6 g de 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]propoxi-*terc*-butil-difenil-silano (compuesto **3a**).

Compuesto **3 a**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,65-7,79 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 6H), 5,52-5,81 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,67-4,01 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,74-1,94 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,07 (d, J = 1,25 Hz, 9H), 0,72-0,83 (m, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 458.

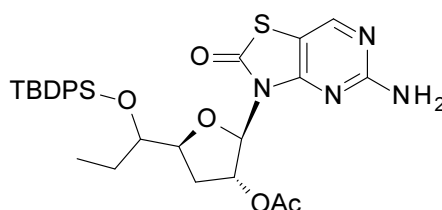
**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[1-*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahydrofuran-3-ilo]**



**3b**

A una solución de 1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]propoxi-*tert*-butil-difenil-silano (compuesto **3a**, 3,6 g, 8,2 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió ácido acético (15 ml), anhídrido de ácido acético (15 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,8 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 24 horas, se le añadió TEA (5 ml) a la mezcla de reacción. La solución resultante se diluyó con DCM (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:30) para dar 3,7 g de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[1-*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahydrofuran-3-ilo] (compuesto **3b**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 502.

**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-yl)-5-[1-*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahydrofuran-3-ilo]**

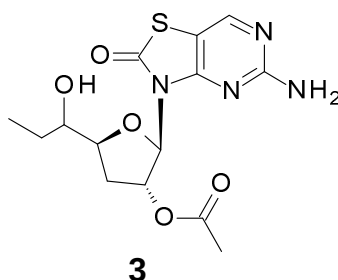


**3c**

A una suspensión de 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (1,08 g, 6 mmol) en ACN (100 ml) se le añadió BSA (3,6 g, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 horas con argón para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[1-*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahydrofuran-3-ilo] (compuesto **3b**, 1,45 g, 3 mmol) y TMSOTf (2,0 g, 9 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase

acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:1) para dar 1,04 g de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-[1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **3c**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 593.

**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo]**



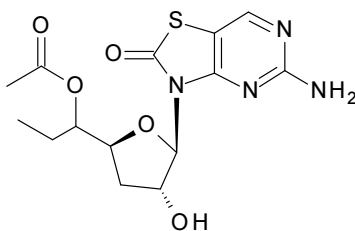
A una solución de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-[1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **3c**, 1,04 g, 1,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió solución de TBAF (1 M en THF, 6 ml, 6 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 620 mg de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (**Ejemplo 3**), que se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 112,8 mg de **ejemplo 3-A** y 99,8 mg de **ejemplo 3-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 3-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,22 (s, 1H), 6,04-6,07 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 2,76 (ddd, *J* = 7,40, 10,23, 13,49 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 355.

**Ejemplo 3-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,22 (s, 1H), 5,99-6,07 (m, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 355.

## Ejemplo 4

Acetato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo



4

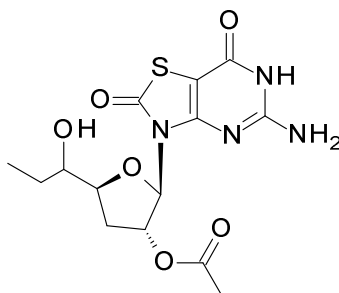
A una solución de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **2a**, 150 mg, 0,4 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 mg, 0,1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la reacción se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de HOAc (12,6 mg, 0,2 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 17,5 mg de **ejemplo 4-A** y 8,5 mg de **ejemplo 4-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 4-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 8,20 (s, 1H), 5,98-6,08 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 4,31-4,42 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,54-1,78 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 355.

**Ejemplo 4-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 8,28-8,39 (m, 1H), 6,81-6,92 (s a, 2H), 5,76-5,86 (m, 1H), 5,46-5,58 (s a, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 4,79-4,89 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 355.

### Ejemplo 5

**Acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo]**



**5**

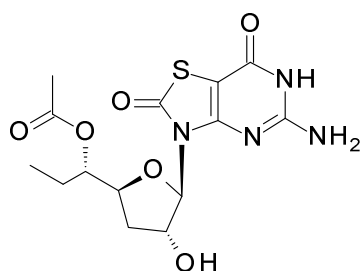
A una solución de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 1**, 328 mg, 1 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TEA (404 mg, 4 mmol) y anhídrido acético (48 mg, 1 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se inactivó con ácido acético (240 mg, 4 mmol), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 31,5 mg de **ejemplo 5-A** y 20,0 mg de **ejemplo 5-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 5-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 5,96 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 5,63-5,77 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,62-2,79 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 369.

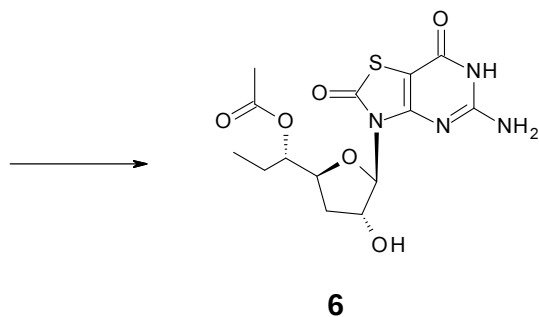
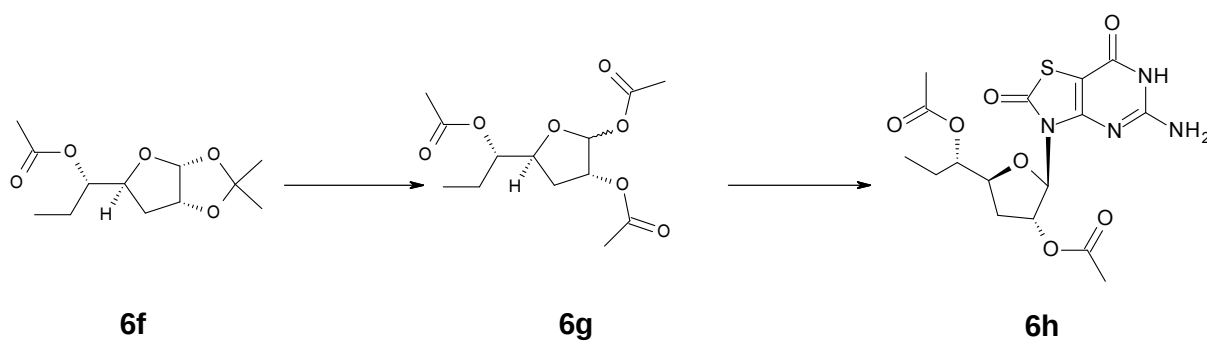
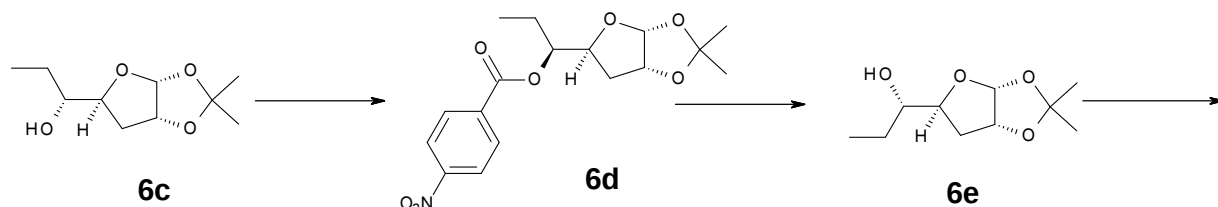
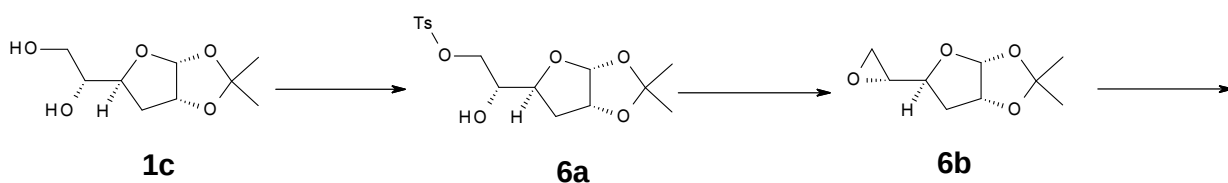
**Ejemplo 5-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 5,95 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 5,68-5,77 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,09 (s, 4H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 369.

## Ejemplo 6

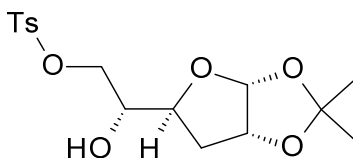
Acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo]

**6**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



**Preparación de 4-metilbencenosulfonato de [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo]**

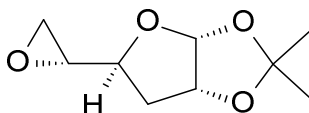


**6a**

A una solución de (1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]etano-1,2-diol (100 g, 490 mmol) en piridina seca (1000 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (139 g, 735 mmol) a 0°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la solución resultante se inactivó con agua (100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:10 a 1:3) para dar 130 g de 4-metilbencenosulfonato de [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo] (compuesto **6a**) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

**Compuesto 6a:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,82 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 5,78 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,03- 3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 3,51 Hz, 1H), 2,08-2,15 (m, 1 H), 1,75-1,80 (m, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H).

**Preparación de (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol**



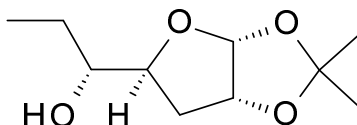
**6b**

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo] (compuesto **6a**, 100 g, 280 mmol) en THF anhidro (1500 ml) enfriado a -70 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (340 ml, 340 mmol, 1 M en THF) en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitarse a -70 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y

se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 40,5 g de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol (compuesto **6b**) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

**Compuesto 6b:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,87 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 4,77 (t,  $J = 4,00$ , 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,63 (dd,  $J = 5,00$ , 2,80 Hz, 1H), 2,09 (dd,  $J = 12,00$ , 4,00 Hz, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

**Preparación de (1*R*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol**

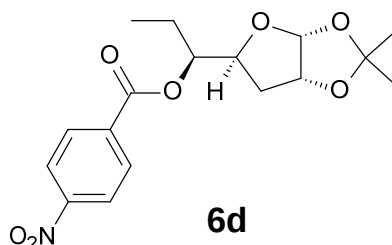


**6c**

A una suspensión de CuI (19,3 g, 107 mmol) en THF seco (2000 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se le añadió bromuro de metil magnesio (3 M en éter de dietilo, 537 ml, 1,61 mol) a  $-70^\circ\text{C}$ . Después de agitarse a esta temperatura durante 1 hora, una solución de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol (compuesto **6b**, 100 g, 537 mmol, disuelto en 200 ml de THF anhidro) se añadió a la mezcla de reacción gota a gota. Después de agitarse a  $-70^\circ\text{C}$  durante 2 horas adicionales, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 82 g de (1*R*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **6c**) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

**Compuesto 6c:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,83 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,02 (t,  $J = 7,53$  Hz, 3H).

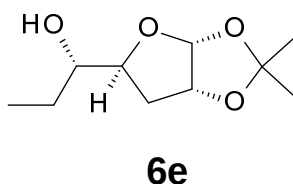
**Preparación de 4-nitrobenzoato de [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo]**



A una solución agitada de (1*R*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **6c**, 50 g, 245 mmol), trifenilfosfina (195 g, 743 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (124 g, 743 mmol) en THF (1200 ml) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (130 g, 743 mmol) gota a gota a 0 °C con N<sub>2</sub>. Después de agitarse a 18 °C durante 10 horas, la mezcla se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 61 g de 4-nitrobenzoato de [(1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **6d**) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

**Compuesto 6d:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,34-8,22 (m, 4 H), 5,85 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 5,23- 5,17 (m, 1H), 4,76 (t, *J* = 4,27 Hz, 1H), 4,48- 4,39 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 13,30, 4,52 Hz, 1H), 1,88- 1,78 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,55 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,01 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H).

**Preparación de (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol**

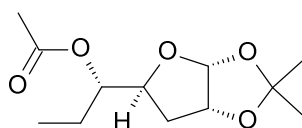


A una solución de 4-nitrobenzoato de [(1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **6d**, 100 g, 285 mmol) en metanol (1200 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78,7 g, 570 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:8) para

dar 54,7 g de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **6e**) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

**Compuesto 6e:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,81 (d,  $J = 3,64$  Hz, 1H), 4,75 (t,  $J = 4,20$  Hz, 1H), 4,18- 4,11 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,59- 1,47 (m, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,01 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H).

**Preparación de acetato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo]**

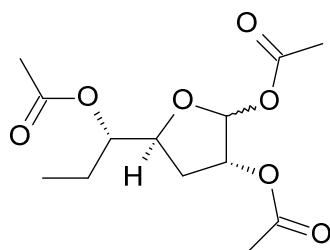


**6f**

A una solución agitada de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **6e**, 13,5 g, 67 mmol), TEA (81 g, 804 mmol), DMAP (1,6 g, 13 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se le añadió anhídrido acético (62 g, 603 mmol). Después de agitarse a 22 °C durante 10 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:8) para dar 13 g de acetato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **6f**) en forma de un aceite incoloro.

**Compuesto 6f:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,83 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 4,92 (dt,  $J = 7,97, 5,18$  Hz, 1H), 4,74 (t,  $J = 4,00$  Hz, 1H), 4,35- 4,27 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,74- 1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,95 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H).

**Preparación de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]tetrahydrofuran-3-ilo]**

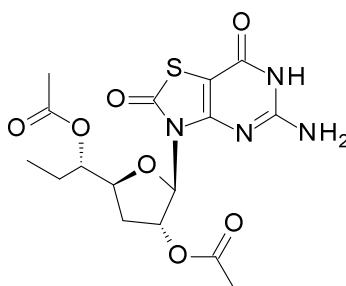


**6g**

A una solución de acetato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-ilo]propilo] (compuesto **6f**, 4,8 g, 20 mmol), ácido acético (12,2 g, 200 mmol) y anhídrido acético (10,2 g, 100 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,5 ml) a 0°C. Después de agitarse a 22 °C durante 3 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:8) para dar 2,3 g de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]tetrahydrofuran-3-ilo] (compuesto **6g**) en forma de un aceite incoloro.

**Compuesto 6g:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,12 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 4,52 Hz, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 2,09- 2,19 (m, 9H), 1,51-1,74 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H).

**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-ilo]tetrahydrofuran-3-ilo]**

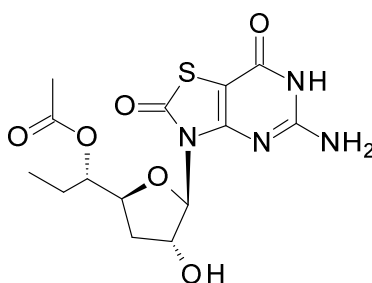


**6h**

A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (1,4 g, 7,5 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió BSA (7,7 g, 38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 0,5 horas con argón para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[(1*S*)-1-

acetoxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **6g**, 720 mg, 2,5 mmol) y TMSOTf (8,3 g, 38 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 470 mg de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **6h**) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 411.

**Preparación de acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo]**



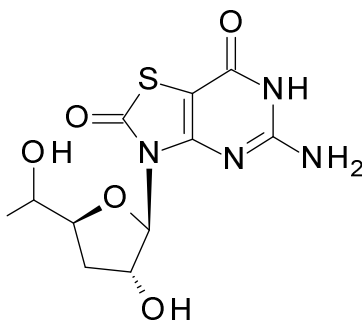
**6**

A una solución de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **6h**, 210 mg, 0,5 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136 mg, 1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 min, la reacción se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de HOAc (120 mg, 2 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 66,7 mg de acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (**ejemplo 6**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 6:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 5,94 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 5,00- 4,93 (m, 2H), 4,37- 4,30 (m, 1H), 2,63- 2,54 (m, 1H), 2,05 (s, 3 H), 1,91- 1,83 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 369.

## Ejemplo 7

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



7

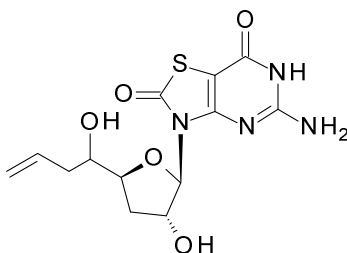
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, bromuro de metil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 7** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **ejemplo 7-A** y **ejemplo 7-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 7-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,91-5,97 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 6,53$  Hz, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ )  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ : 313.

**Ejemplo 7-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,97 (d,  $J = 2,76$  Hz, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 6,27$  Hz, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ )  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ : 313.

## Ejemplo 8

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibut-3-enil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



8

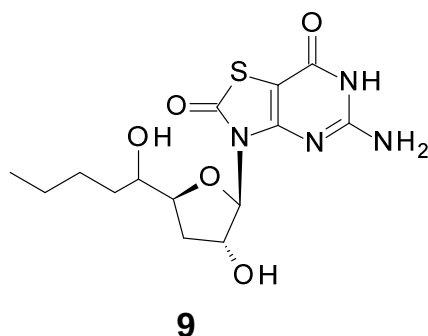
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de alil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 8** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **ejemplo 8-A** y **ejemplo 8-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 8-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,94-5,99 (m, 1H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,05-5,15 (m, 3H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 2H), 1,95 (m, 1H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ )  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ : 339.

**Ejemplo 8-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,83-5,99 (m, 2H), 4,96-5,21 (m, 3H), 4,17 (d,  $J = 5,02$  Hz, 1H), 3,80 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,19 (td,  $J = 7,06, 14,24$  Hz, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ )  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ : 339.

### Ejemplo 9

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxipentil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidine-2,7-diona**



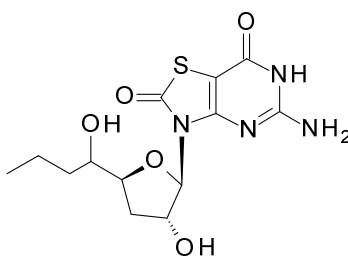
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de butil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 9** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **ejemplo 9-A** y **ejemplo 9-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 9-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,95 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 0,87-0,98 (m, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ )  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ : 355.

**Ejemplo 9-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,90-5,95 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,29-1,44 (m, 4H), 0,91-0,97 (m, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ )  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ : 355.

### Ejemplo 10

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



**10**

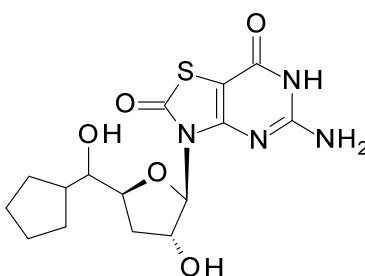
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de propil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 10** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **ejemplo 10-A** y **ejemplo 10-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 10-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 3H), 0,91-1,01 (m, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 341.

**Ejemplo 10-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,90-5,96 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,34-1,45 (m, 2H), 0,96 (t,  $J = 6,90$  Hz, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 341.

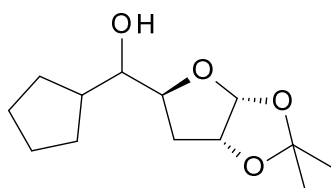
### Ejemplo 11

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-5-[ciclopentil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



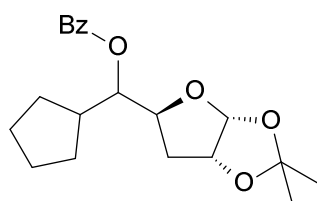
**11**

Preparación de [(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-ciclopentil-metanol

**11a**

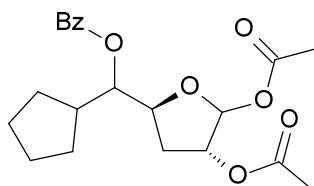
A una solución de (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído (4,0 g, 23,2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (1 M en THF, 30 ml, 30 mmol) a -20 °C en argón. Después de agitarse a -20 °C durante 20 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 1,2 g de producto en bruto de [(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-ciclopentil-metanol (compuesto **11a**) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 243.

**Preparación de benzoato de [(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-ciclopentil-metilo]**

**11b**

A una solución de [(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-ciclopentil-metanol (compuesto **11a**, 1,2 g, 5,0 mmol), TEA (3,2 g, 31,2 mmol) y DMAP (100 mg) en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (1,4 g, 10,0 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas y después se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:20 a 1:5) para dar 1,4 g de benzoato de [(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-ciclopentil-metilo] (compuesto **11b**) en forma de un aceite incoloro.

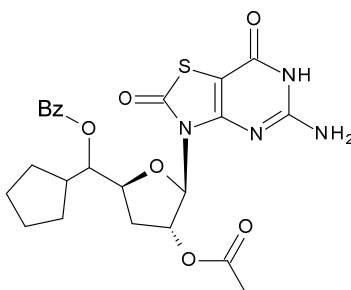
**Preparación de benzoato de [ciclopentil-[(2S,4R)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-il]metilo]**



**11c**

A una solución de benzoato de [[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-ciclopentil-metilo] (compuesto **11b**, 800 mg, 2,3mmol) en la mezcla de ácido acético (2 ml) y anhídrido de ácido acético (2 ml) se le añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución se diluyó con EtOAc (40 ml) y se ajustó a pH 5,0 mediante la adición de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 480 mg de benzoato de [ciclopentil-[(2S,4R)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-il]metilo](compuesto **11c**).

**Preparación de benzoato de [(2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahydrofuran-2-il]-ciclopentil-metilo]**



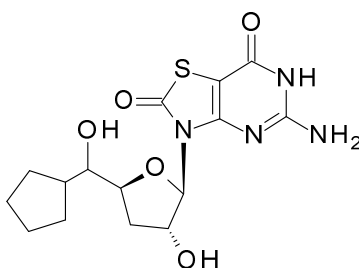
**11d**

A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (370 mg, 2,0 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió BSA (2,1 g, 10 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70 °C durante 0,5 hora con argón para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de [ciclopentil-[(2S,4R)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-il]metil] (compuesto **11c**, 400 mg, 1,0 mmol) y TMSOTf (2,25 g, 10 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas,

el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:1) para dar 160 mg de benzoato de [[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-ilo)tetrahidrofuran-2-il]-ciclopentil-metilo] (compuesto **11d**).

**Compuesto 11d:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,96-7,99 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,82-5,93 (m, 1H), 5,23-5,26 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 2,41-2,43 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,31-1,89 (m, 8H).

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopentil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



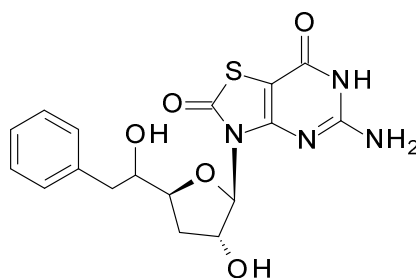
**11**

A una solución de benzoato de [[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-ilo)tetrahidrofuran-2-il]-ciclopentil-metilo] (compuesto **11d**, 70 mg, 0,14 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136 mg, 1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de HOAc (120 mg, 2 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4,7 mg de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopentil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 11**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 11:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 5,91-5,93 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,31-1,72 (m, 8H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 369.

**Ejemplo 12**

**5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-fenil-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

**12**

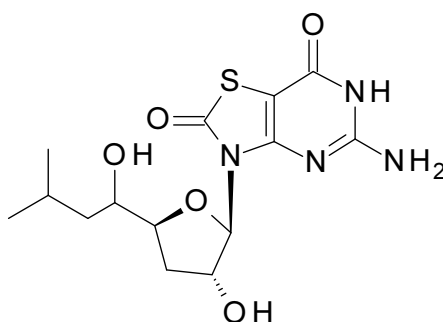
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, bromuro de bencil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 12** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **ejemplo 12-A** y **ejemplo 12-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 12-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7,24-7,33 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 1H), 5,93-5,98 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 4,22 (dt,  $J = 4,02, 7,53$  Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 2H), 2,60 (td,  $J = 7,53, 13,05$  Hz, 1H), 1,97 (m, 1H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 389.

**Ejemplo 12-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7,51-7,57 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 5,91-5,96 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 4,93-5,00 (m, 2H), 4,39-4,48 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 389.

### Ejemplo 13

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-3-metil-butil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**

**13**

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de *iso*-butil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 13** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **ejemplo 13-A** y **ejemplo 13-B** en forma de un sólido de color blanco.

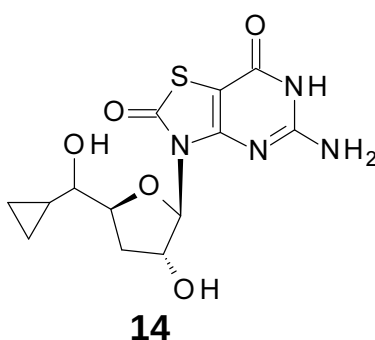
**Ejemplo 13-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 1,81-1,98

(m, 2H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H), 0,95 (t,  $J = 6,78$  Hz, 6H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 355.

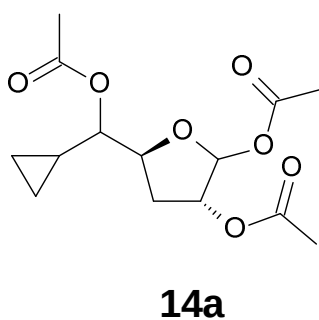
**Ejemplo 13-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,23-1,40 (m, 2H), 0,94 (dd,  $J = 6,65, 14,18$  Hz, 6H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 355.

### Ejemplo 14

**5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

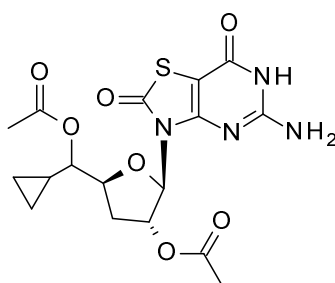


**Preparación de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]tetrahidrofuran-3-ilo]**



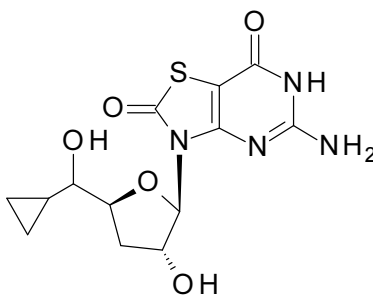
EL compuesto **14a** se preparó en analogía al acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1f**), usando bromuro de ciclopropil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio.

**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo]**

**14b**

El compuesto **14b** se preparó en analogía al acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1g**), usando acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **14a**) en lugar de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1f**). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 441.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

**14**

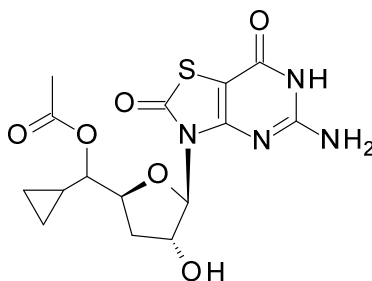
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **14b**) en lugar de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1g**). El **ejemplo 14** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar el **ejemplo 14-A** y el **ejemplo 14-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 14-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,94-6,00 (m, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 0,88-0,99 (m, 1H), 0,46-0,56 (m, 2H), 0,26-0,39 (m, 2H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 339.

**Ejemplo 14-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,93-5,96 (m, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 1H), 0,81-0,92 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 1H), 0,25-0,33 (m, 1H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 339.

## Ejemplo 15

Acetato de [[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-ciclopropil-metilo]



15

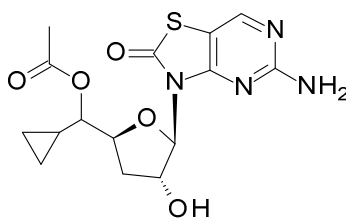
A una solución de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **14b**, en bruto, 220 mg, 0,5 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136 mg, 1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 horas, la reacción se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de HOAc (120 mg, 2 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 7,5 mg de **ejemplo 15-A** y 7,5 mg de **ejemplo 15-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 15-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,94-5,98 (m, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 1H), 1,92-2,07 (m, 4H), 1,03-1,12 (m, 1H), 0,60-0,66 (m, 1H), 0,38-0,55 (m, 3H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 381.

**Ejemplo 15-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,89-5,96 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 1H), 0,58-0,66 (m, 1H), 0,46-0,53 (m, 1H), 0,36 (m, 2H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 381.

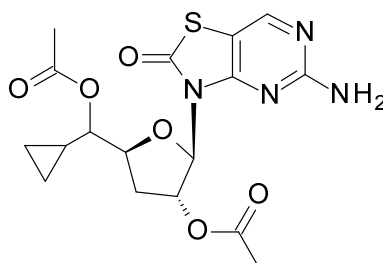
## Ejemplo 16

Acetato de [(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-ciclopropil-metilo]



16

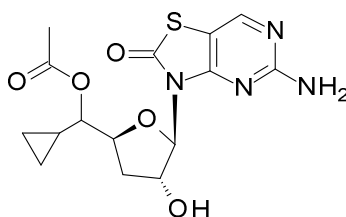
**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (16a)**



**16a**

EL compuesto **16a** se preparó en analogía al acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (**compuesto 2a**), usando acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]tetrahidrofuran-3-ilo] (**compuesto 14a**) en lugar de acetato de [(3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxipropil)tetrahidrofuran-3-ilo] (**compuesto 1f**).

**Preparación de acetato de [(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-ciclopropil-metilo]**



**16**

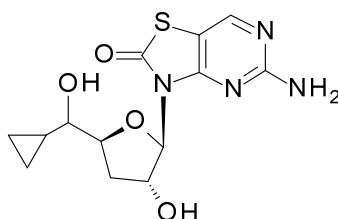
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 4**, usando acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (**compuesto 16a**) en lugar de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (**compuesto 2a**). El **ejemplo 16** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar el **ejemplo 16-A** y el **ejemplo 16-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 16-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 8,21 (s, 1H), 6,06 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,38-4,52 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,02-1,12 (m, 1H), 0,59-0,67 (m, 1H), 0,49-0,55 (m, 1H), 0,36-0,48 (m, 2H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 367.

**Ejemplo 16-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 8,18-8,25 (m, 1H), 5,98-6,07 (m, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94-2,00 (m, 1H), 0,96-1,09 (m, 1H), 0,58-0,68 (m, 1H), 0,44-0,55 (m, 1H), 0,27-0,41 (m, 2H). EM obs. [(M+H)<sup>+</sup>]: 367.

### Ejemplo 17

#### 5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona



**17**

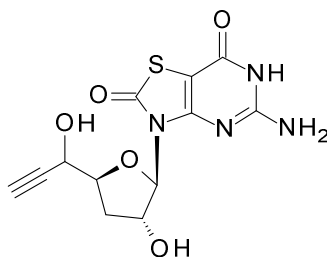
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 2**, usando acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[acetoxi(ciclopropil)metil]-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **16a**) en lugar de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **2a**). El **ejemplo 17** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar el **ejemplo 17-A** y el **ejemplo 17-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 17-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 8,22 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 0,89-0,98 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 325.

**Ejemplo 17-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 8,23 (s, 1H), 5,99-6,06 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 0,83-0,92 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 2H), 0,36-0,42 (m, 1H), 0,26-0,33 (m, 1H). EM obs. [(M+H)<sup>+</sup>]: 325.

### Ejemplo 18

#### 5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxiprop-2-inil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona



**18**

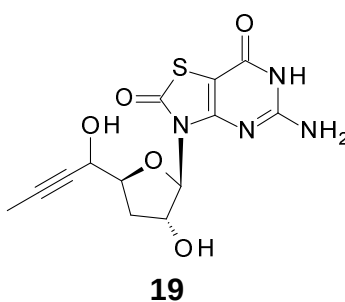
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de etinil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 18** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar el **ejemplo 18-A** y el **ejemplo 18-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 18-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 6,00 (d,  $J = 2,51$  Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 323.

**Ejemplo 18-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ppm: 11,26-11,41 (s a, 1H), 6,90-7,07 (s a, 2H), 5,71-5,77 (m, 1H), 5,56-5,64 (m, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,78-4,86 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 323.

### Ejemplo 19

**5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxibut-2-ynil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



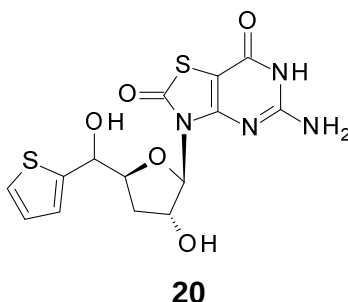
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de propinilmagnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 19** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar el **ejemplo 19-A** y el **ejemplo 19-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 19-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 5,97-6,03 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,84 (d,  $J = 2,26$  Hz, 3H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 337.

**Ejemplo 19-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 5,93-5,98 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,83 (d,  $J = 2,01$  Hz, 3H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 337.

### Ejemplo 20

**5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[hidroxi(2-tienil)metil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



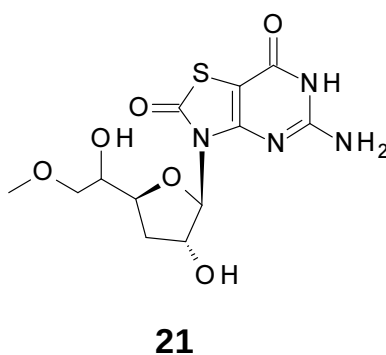
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando 2-tienil litio en lugar de bromuro de etil magnesio. El **ejemplo 20** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar el **ejemplo 20-A** y el **ejemplo 20-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 20-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 7,33-7,39 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 381.

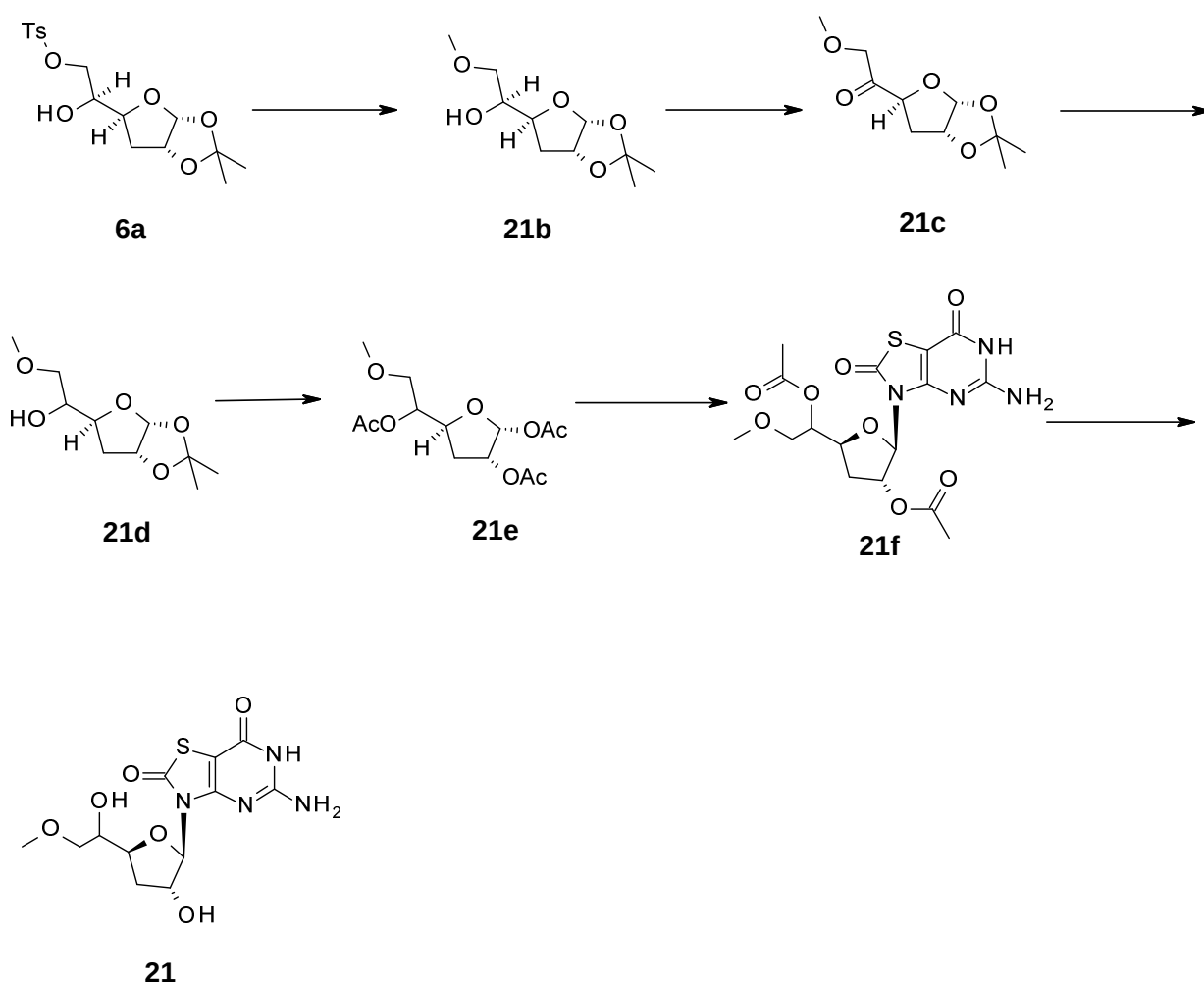
**Ejemplo 20-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 7,30-7,34 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 5,02$  Hz, 1H), 5,96 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 5,09-5,14 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 1H), 4,43-4,49 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 381.

### Ejemplo 21

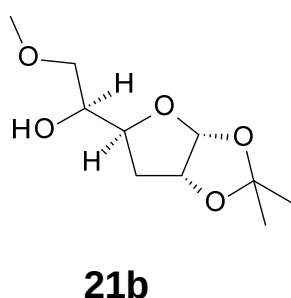
**5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



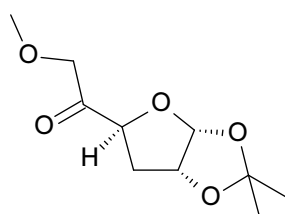
### Preparación de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanol



A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de [(2*S*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo] (compuesto **6a**, 3,2 g, 8,9 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,4g, 40 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:10) para dar 1,62 g de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanol (compuesto **21b**) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto **21b**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 5,76-5,83 (m, 1H), 4,67-4,77 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,46 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 3,31-3,42 (m, 4H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

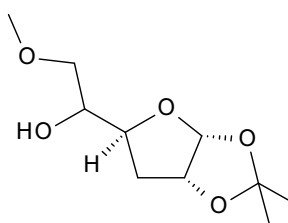
**Preparación de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanona**



**21c**

A una solución de (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanol (compuesto **21b**, 1,62 g, 7,4 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martine (4,7 g, 11 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 1,4 g de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanona (compuesto **21c**) en forma de un aceite incoloro. EM obs. (IEN $^+$ ) [(M+NH $_4$ ) $^+$ ]: 234.

**Preparación de 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanol**

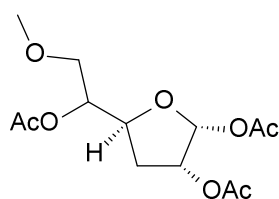


**21d**

A una solución agitada de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanona (compuesto **21c**, 1,4 g, 6,5 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (494 mg, 13 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se inactivó con solución saturada de NH $_4$ Cl y se concentró al vacío. El

residuo se suspendió en EtOAc y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,24 g de producto en bruto de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanol (compuesto **21d**) en forma de un aceite incoloro. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 236.

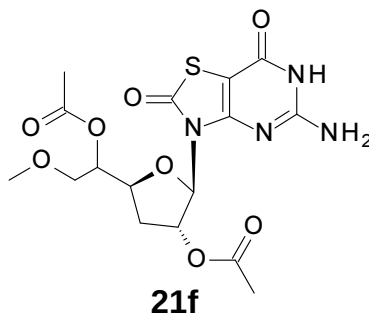
**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxi-2-metoxi-etil)tetrahydrofuran-3-ilo]**



**21e**

A una solución de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metoxi-etanol (compuesto **21d**, 1,24 g, 5,7 mmol) en la mezcla de ácido acético (2 ml) y anhídrido de ácido acético (4 ml) se le añadió H<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> (0,3 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución se diluyó con EtOAc (40 ml) y se ajustó a pH 8,0 mediante la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 1,5 g de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxi-2-metoxi-etil)tetrahydrofuran-3-ilo] (compuesto **21e**) en forma de un aceite incoloro. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 322.

**Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxi-2-metoxi-etil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahydrofuran-3-il]**

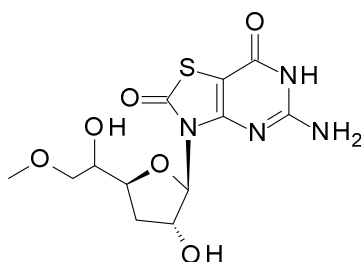


**21f**

A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (368 mg, 2,0 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió BSA (1,2 mg, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 0,5 horas con argón para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se

añadieron secuencialmente acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-acetoxi-5-(1-acetoxi-2-metoxi-etil)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **21e**, 304 mg, 1,0 mmol) y TMSOTf (666 mg, 3,0 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 320 mg de producto en bruto de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxi-2-metoxi-etil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **21f**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 427.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



**21**

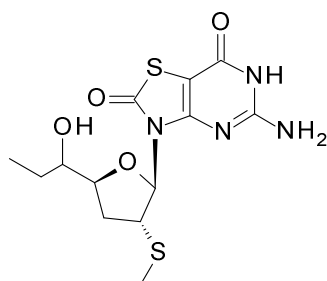
A una solución de acetato [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxi-2-metoxi-etil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **21f**, preparada anteriormente) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272 mg, 2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de HOAc (240 mg, 4 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 22,6 mg de **ejemplo 21-A** y 22,3 mg de **ejemplo 21-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 21-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,92-5,98 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 343.

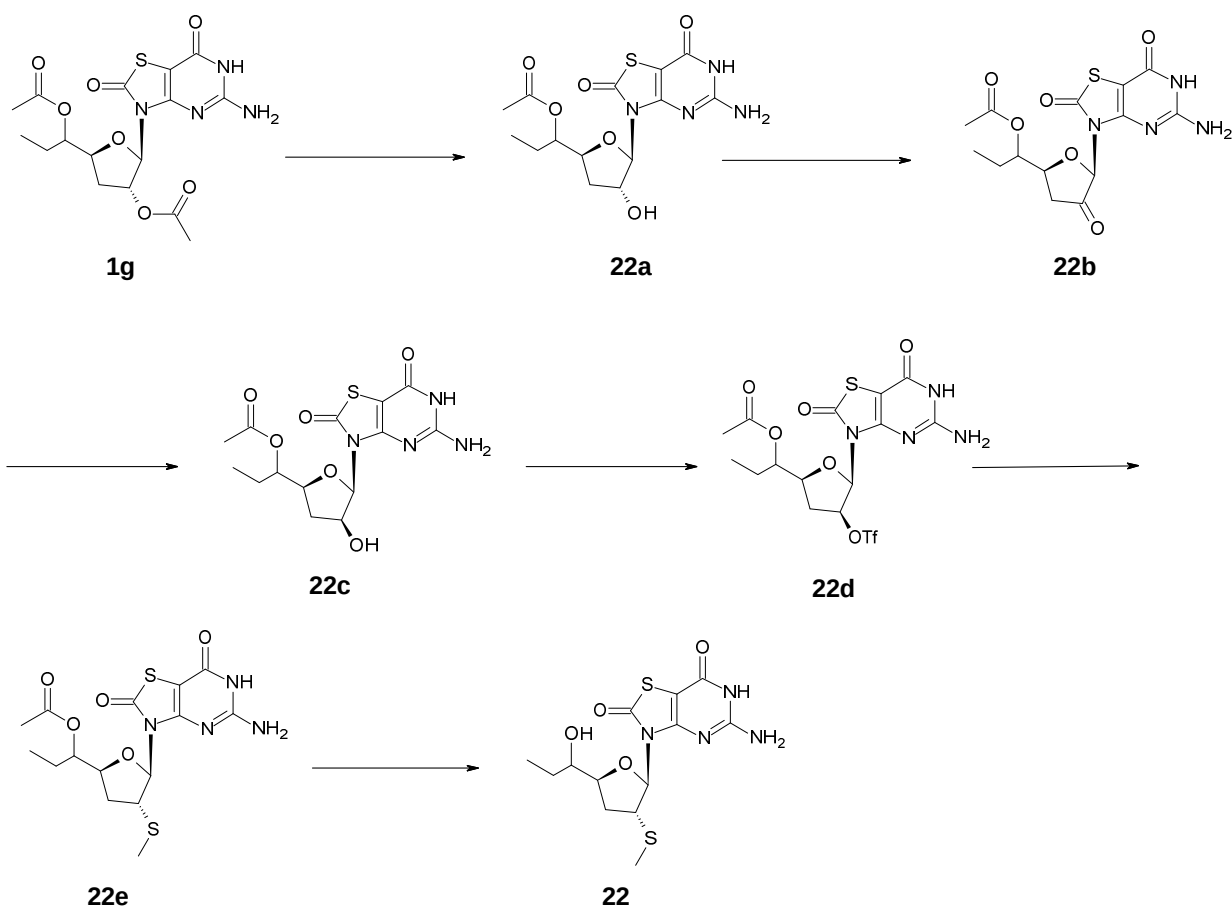
**Ejemplo 21-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm: 5,91-5,96 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 343.

## Ejemplo 22

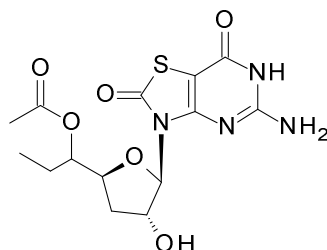
**5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-hidroxipropil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

**22**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



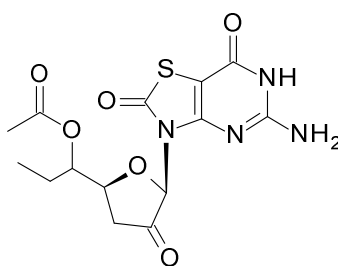
**Preparación de acetato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**22a**

A una solución de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-acetoxipropil)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1g**, 7,0 g, 16,9 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,18 g, 8,5 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6,0 mediante la adición de HOAc (1,2 g, 17 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 2.8 g de acetato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22a**) en forma de un sólido de color amarillo. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 369.

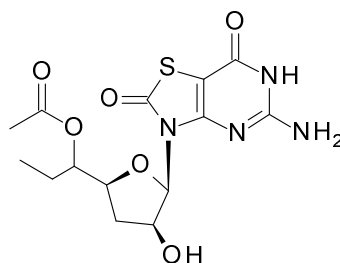
**Preparación de acetato de 1-[(2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-oxo-tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**22b**

A una solución agitada de acetato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22a**, 2,8 g, 7,6 mmol) en THF (100 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martine (4,8 g, 11,3 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM a 1:10) para dar 2,8 g de producto en bruto de acetato de 1-[(2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-oxo-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22b**). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 367.

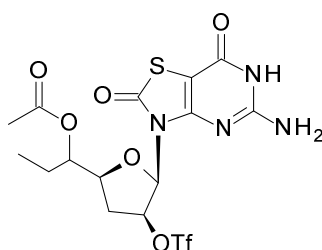
**Preparación de acetato de 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**22c**

A una solución agitada de acetato de 1-[(2S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-oxo-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22b**, 2,8 g, 7,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de litio y tri-*terc*-butoxialuminio (1 M en THF, 15 ml, 15 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se filtró. EL filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM a 1:10) para dar 1,76 g de producto en bruto de acetato de 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22c**). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 369. (Véase *Tetrahedron* **1984**, 40, 125-135).

**Preparación de acetato de 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]propilo**

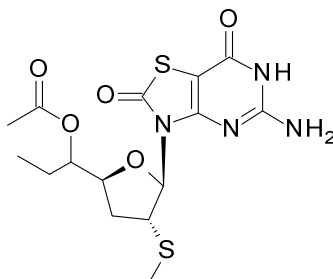


**22d**

A una solución agitada de acetato de 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22c**, 1,76 g, 0,46 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió piridina (154 mg, 1,9 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (197 mg, 0,7 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:10) para dar 420 mg de acetato de 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-

(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22d**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 502.

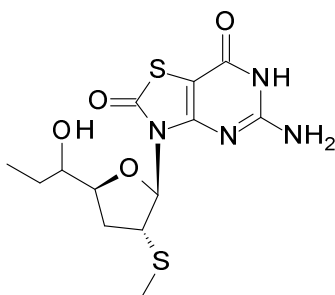
**Preparación de acetato de 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**22e**

A una solución agitada de acetato de 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22d**, 420 mg, 0,83 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió tiometóxido de sodio (84 mg, 1,2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto de acetato de 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22e**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 399.

**Preparación de 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-hidroxipropil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



**22**

A una solución de acetato de 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **22e**, 200 mg, 0,5 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272 mg, 2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de HOAc (120 mg, 2 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa

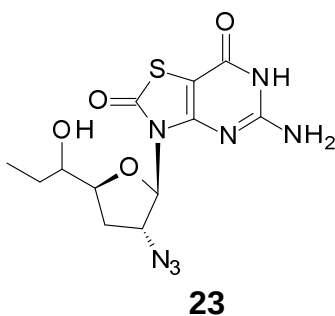
para dar 4,7 mg de **ejemplo 22-A** y 1,8 mg de **ejemplo 22-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 22-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 6,09-6,16 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,41-1,61 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 357.

**Ejemplo 22-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 6,05-6,12 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,65-3,74 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,52-1,65 (m, 1H), 1,31-1,47 (m, 1H), 1,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 357.

### Ejemplo 23

**5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-3-azido-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



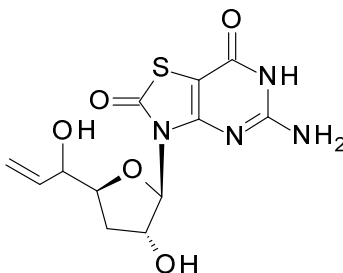
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 22**, usando azida de sodio en lugar de tiometóxido de sodio. **El ejemplo 23** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **el ejemplo 23-A** y **el ejemplo 23-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 23-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 5,93-5,99 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,01 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 352.

**Ejemplo 23-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 5,92-5,97 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,00 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H). EM obs. (IEN $^-$ ) [(M-H) $^-$ ]: 352.

## Ejemplo 24

**5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(1-hidroxialil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

**24**

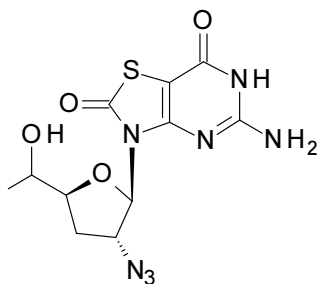
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 1**, usando bromuro de etilen magnesio en lugar de etil magnesio. **El ejemplo 24** se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar **el ejemplo 24-A** y **el ejemplo 24-B** en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 24-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 5,96-6,01 (m, 1H), 5,86-5,96 (m, 1H), 5,33-5,43 (m, 1H), 5,16-5,22 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ ) [(M-H)]: 357.

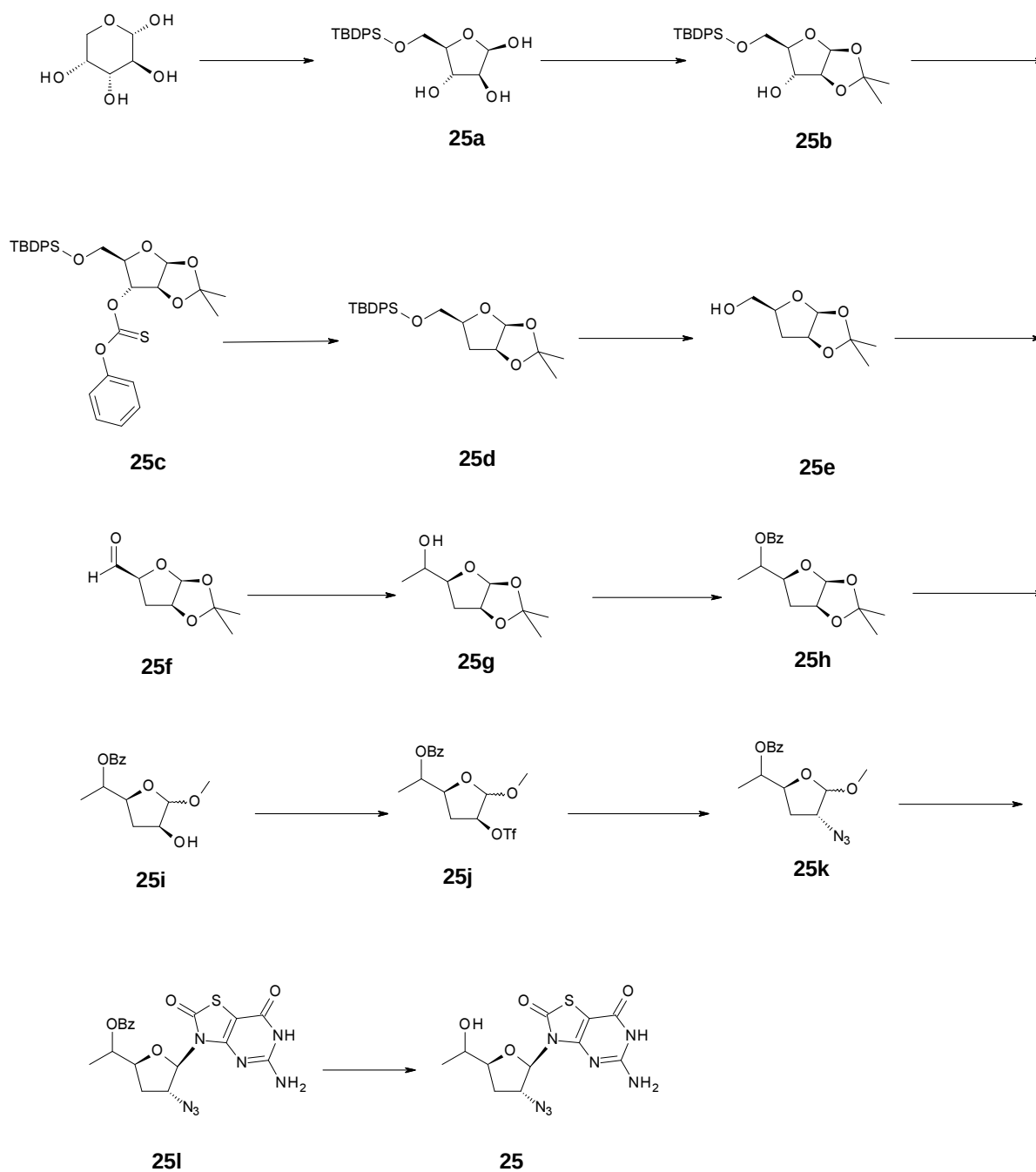
**Ejemplo 24-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 5,93-5,95 (m, 1H), 5,84-5,92 (m, 1H), 5,37 (td,  $J = 1,76, 17,32$  Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,22 (d,  $J = 4,52$  Hz, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H). EM obs. ( $\text{IEN}^-$ ) [(M-H)]: 357.

## Ejemplo 25

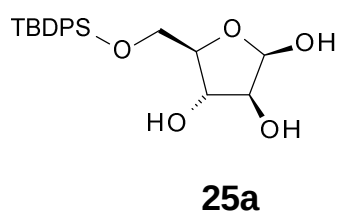
**5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-((*S*)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7(3*H*,6*H*)-diona**

**25**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



### Preparación de (2R,3S,5R)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2,3,4-triol

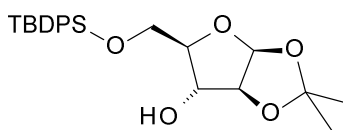


A una solución agitada de D-arabinosa (50 g, 0,33mol) en DMF (500 ml) se le añadió imidazol (45 g, 0,66 mol) y *tert*-butilclorodifenilsilano (109 g, 0,4 mol).

Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se diluyó con EtOAc (2000 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:11) para dar 33 g de (2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2,3,4-triol (compuesto **25a**).

**Compuesto 25 a:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 7,66-7,75 (m, 4H), 7,38-7,52 (m, 6H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 1,02-1,09 (m, 9H).

**Preparación de (3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-6-ol**

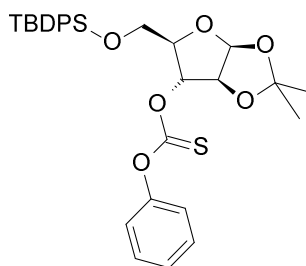


**25b**

A una solución agitada de (2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2,3,4-triol (compuesto **25a**, 33 g, 85 mmol) en acetona (250 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (13,2 g, 127 mmol) y ácido *p*-tolueno sulfónico (1 g, 5,8 mmol). Después de agitarse a 60 °C durante 2 horas, la solución resultante se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:11) para dar 20 g de (3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-6-ol (compuesto **25b**).

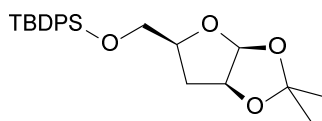
**Compuesto 25b:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 7,66-7,71 (m, 4H), 7,41 (d, *J* = 7,78 Hz, 6H), 5,87-5,93 (m, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

**Preparación de [(3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d'*][1,3]dioxol-6-il]oxi-fenoxi-metanotiona**

**25c**

A una solución de (3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (compuesto **25b**, 23 g, 50 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió clorometanotioato de *O*-fenilo (10,3 g, 60 mmol) y piridina (7,9 g, 100 mmol) en DCM. Después de agitarse a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0-30%) para dar 20 g de [(3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-il]oxi-fenoxi-metanotiona (compuesto **25c**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 582.

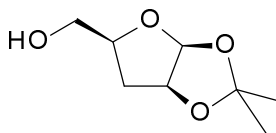
#### Preparación de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metoxi-*tert*-butil-difenil-silano

**25d**

A una solución de [(3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-il]oxi-fenoxi-metanotiona (compuesto **25c**, 17 g, 30 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió tri(trimetilsilil)silano (16,4 g, 66 mmol) y azodiisobutironitrilo (98 mg, 0,6 mmol), la mezcla se calentó a 130°C en nitrógeno durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:10) para dar 11 g de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metoxi-*tert*-butil-difenil-silano (compuesto **25d**).

**Compuesto 25d:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 7,70 (cd, *J* = 1,89, 5,87 Hz, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 5,78-5,83 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 6,78 Hz, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

**Preparación de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metanol**

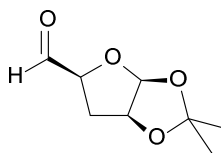


**25e**

A una solución de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metoxi-*terc*-butil-difenil-silano (compuesto **25d**, 11 g, 26,6 mmol) en THF (100 ml) se le añadió solución de TBAF (1 M en THF, 6 ml, 6 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución de reacción se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:2) para dar 5,8 g de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metanol (compuesto **25e**).

**Compuesto 25e:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 5,81-5,89 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,57-1,59 (s, 6H).

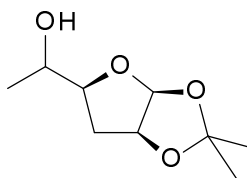
**Preparación de (3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído**



**25f**

A una solución agitada de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metanol (compuesto **25e**, 2 g, 11,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martine (7,2 g, 17,2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 1,2 g de (3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído (compuesto **25f**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 190.

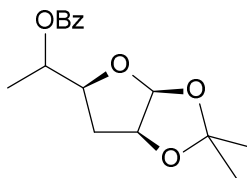
**Preparación de 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]etanol**



**25g**

A una solución de (3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (compuesto **25f**, 800 mg, 1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (2 M en THF, 0,7 ml, 1,4 mmol) a -20 °C en argón. Después de agitarse a -20 °C durante 20 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío para dar 400 mg de producto en bruto de 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]etanol (compuesto **25g**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 206.

**Preparación de benzoato de 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]etilo**

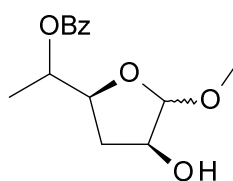


**25h**

A una solución enfriada de 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]etanol (compuesto **25g**, 200 mg, 1,06 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (178 mg, 1,28 mmol) y DMAP (259 mg, 2 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó de manera natural a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 170 mg de benzoato de 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]etilo (compuesto **25h**).

Compuesto **25h**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 8,05 (s, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,85 (d,  $J = 4,02$  Hz, 1H), 5,38-5,52 (m, 1H), 4,73-4,83 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 2,22 (d,  $J = 4,77$  Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,46 (d,  $J = 6,27$  Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).

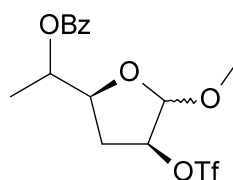
#### Preparación de benzoato de 1-[(2S,4S)-4-hidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]etilo



**25i**

Una solución de benzoato de 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]etilo (compuesto **25h**, 170 mg, 18 mmol) en solución de HCl (0,1 N en MeOH, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de hidróxido de amonio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y después se filtró, el filtrado se concentró al vacío para dar 148 mg de producto en bruto de benzoato de 1-[(2S,4S)-4-hidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25i**), que se usó directamente en la etapa siguiente. EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 267.

#### Preparación de benzoato de 1-[(2S,4S)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tetrahidrofuran-2-il]etilo

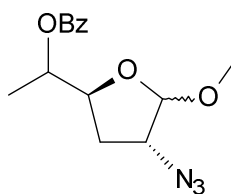


**25j**

A una solución de benzoato de 1-[(2S,4S)-4-hidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25i**, 483 mg) y DMAP (885 mg, 7,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (665 mg, 2,36 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitarse a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con DCM tres veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para dar 740mg de producto en bruto de benzoato de 1-[(2S,4S)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25j**) en forma de un

aceite, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 400.

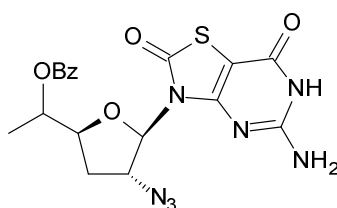
**Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*)-4-azido-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]etilo**



**25k**

A una solución de benzoato de 1-[(2*S*,4*S*)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25j**, 400 mg, 1 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió azida de sodio (65 mg, 1,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 600 mg de producto en bruto de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*)-4-azido-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25k**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-azido-tetrahidrofuran-2-il]etilo**

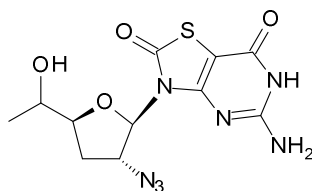


**25l**

A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (186 mg, 1 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió BSA (630 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70 °C en argón durante 0,5 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de 1-[(2*S*,4*R*)-4-azido-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25k**, 300 mg, 1,0 mmol) y TMSOTf (1,15 g, 5 mmol). Después de calentarse a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de

NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 600mg de producto en bruto de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-azido-tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25I**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 442.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-(1-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



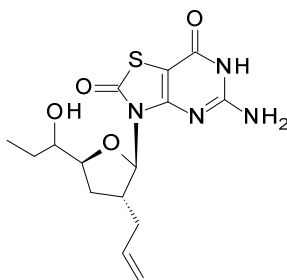
**25**

A una solución de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-azido-tetrahidrofuran-2-il]etilo (compuesto **25I**, 600 mg, en bruto) en MeOH (8 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187 mg, 1,4 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 30 mg de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-(1-hidroxietil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 25**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 25:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,26 (s, 1H), 6,96 (s a, 2H), 5,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, *J* = 7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,80 (dt, *J* = 9,2, 6,1 Hz, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 1H), 2,04 (ddd, *J* = 13,2, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 338.

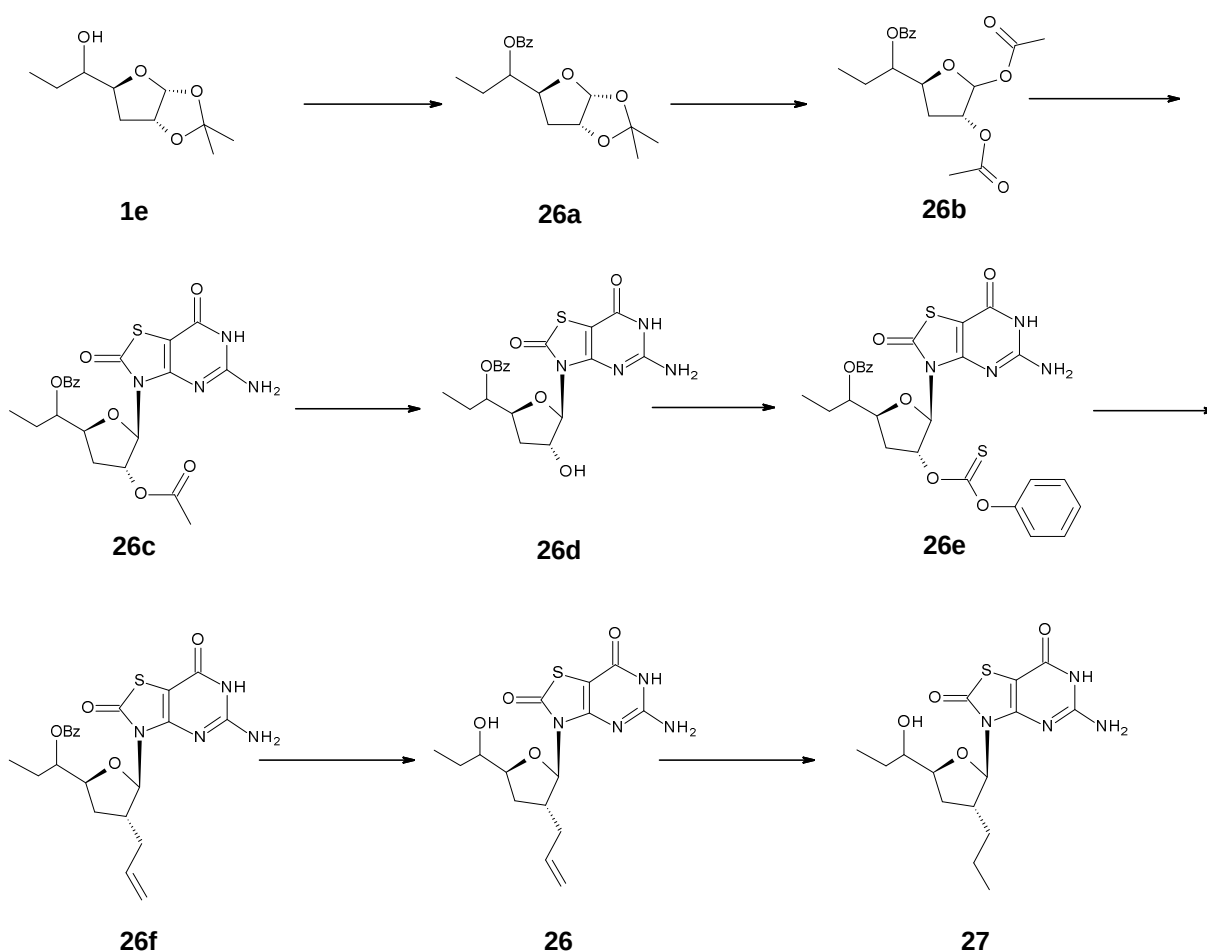
**Ejemplo 26**

**3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-alil-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-5-amino-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

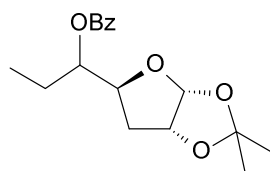


**26**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



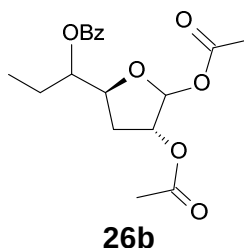
### Preparación de benzoato de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo



**26a**

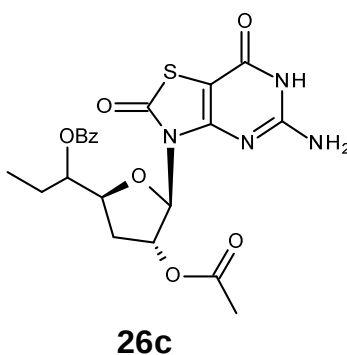
A una solución agitada de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol en bruto (compuesto **1e**, 8,08 g, 40,0 mmol) y piridina (16,1 ml, 200 mmol) en DCM se le añadió cloruro de benzoilo (5,0 ml, 43,0 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 N, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 6,86 g de benzoato de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo (compuesto **26a**).

### Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-il]propilo



A una solución agitada de benzoato de 1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo (compuesto **26a**, 6,73 g, 22,0 mmol) y anhídrido acético (11 ml) en ácido acético (44 ml) y cloroformo (11 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (200  $\mu$ l) gota a gota. Después de agitarse a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:20 a 1:10) para dar 5,1 g de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-il]propilo (compuesto **26b**) en forma de un aceite viscoso.

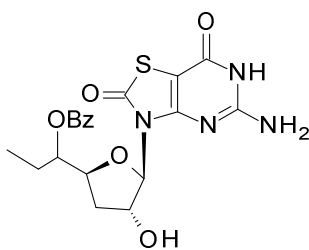
### Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahydrofuran-2-il]propilo



A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (2,82 g, 16,8 mmol) en ACN (100 ml) se le añadió BSA (10,4 ml, 42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70°C en argón durante 0,5 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de 1-[(2*S*,4*R*)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-il]propilo (compuesto **26b**, 4,9 g, 14,0 mmol) y TMSOTf (4,7 ml, 2,3 21mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se

extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM a 1:200) para dar 5,27g de producto en bruto de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26c**) en forma de un sólido de color amarillo. EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 475.

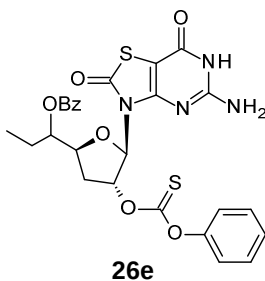
**Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**26d**

A una solución de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26c**, 4,98 g, 10,5 mmol) en metanol (105 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 g, 10,0 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 horas, la reacción se ajustó a pH 7,0 con HOAc (1,2 g, 20,0 mmol), se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM a 1:200) para dar 4,5g de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26d**) en forma de un sólido de color pardo claro. EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 433.

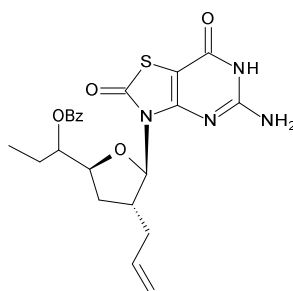
**Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-fenoxycarbotoiilo-tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**26e**

A una solución de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26d**, 4,32 g, 10,0 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió DMAP (2,44 g, 20 mmol) y clorometanotioato de *O*-fenilo (1,6 ml, 12,0 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:10 a 1:1) para dar 1,9 g de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-fenoxicarbotioiloxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26e**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 569.

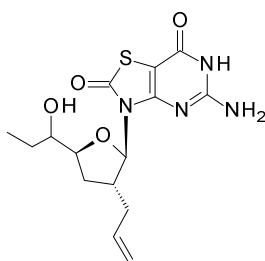
**Preparación de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-alil-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo**



**26f**

Una mezcla de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-fenoxicarbotioiloxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26e**, 1,14 g, 2,0 mmol), 2,2'-azobisisobutironitrilo (168 mg, 1 mmol) y alil(tributil)estannano (3,08 ml, 10 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se desgasificó con argón y después se calentó con agitación a 80 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se agitó con NH<sub>4</sub>F acuoso saturado a temperatura ambiente durante 2 horas y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:3) para dar 820 mg de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-alil-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26f**) en forma de un sólido de color pardo. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 457.

**Preparación de 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-alil-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-5-amino-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

**26**

A una solución de benzoato de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-*alil*-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo (compuesto **26f**, 800 mg, 1,75 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (483 mg, 3,5 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la reacción se diluyó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 200 mg de 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-*alil*-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-il]-5-amino-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 26**). Se separaron 100mg de **ejemplo 26** mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para dar 32,0 mg de **ejemplo 26-A** y 30,8 mg de **ejemplo 26-B** en forma de un sólido de color blanco.

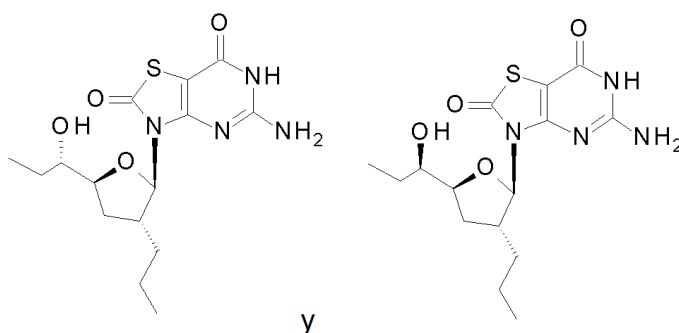
**Ejemplo 26:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,32 (s a, 1H), 6,89 (s a, 2H), 5,64-5,81 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 2H), 4,45-4,63 (m, 1H), 3,74-3,93 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,97-3,14 (m, 1H), 2,12-2,39 (m, 3H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 1H), 1,14-1,29 (m, 1H), 0,88 (q, *J* = 7,36 Hz, 3H) MS obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 353.

**Ejemplo 26-A:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,24 (s a, 1H), 6,87 (s a, 2H), 5,66-5,80 (m, 2H), 4,95-5,11 (m, 2H), 4,45 (d, *J* = 6,53 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 3H), 1,66 (ddd, *J* = 4,89, 7,09, 12,11 Hz, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 1,18-1,33 (m, 1H), 0,88 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 353.

**Ejemplo 26-B:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,28 (s a, 1H), 6,87 (s a, 2H), 5,65-5,79 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 6,78 Hz, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 5,77, 8,66, 12,42 Hz, 1H), 2,16 (t, *J* = 7,15 Hz, 2H), 1,73 (td, *J* = 7,34, 12,42 Hz, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 353.

## Ejemplo 27

**Ejemplo 27-A y ejemplo 27-B: 5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-hidroxipropil]-3-propil-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona y 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-hidroxipropil]-3-propil-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



Una solución de **ejemplo 26-A** (50 mg, 0,15 mmol) en metanol se agitó con  $\text{PtO}_2$  (10 mg) en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción para eliminar el  $\text{PtO}_2$ . El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 32,1 mg de **ejemplo 27-A** en forma de un sólido de color blanco.

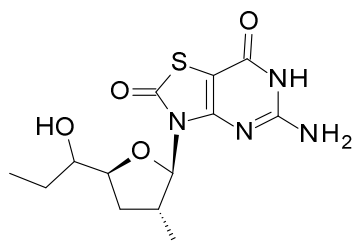
**Ejemplo 27-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 10,86-11,27 (s a, 1H), 6,81-7,00 (s a, 2H), 5,64-5,72 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,34-1,50 (m, 4H), 1,22-1,34 (m, 4H), 0,79-0,94 (m, 6H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 355.

El **ejemplo 27-B** se preparó en analogía al **ejemplo 27-A**, usando **ejemplo 26-B** en lugar de **ejemplo 26-A**.

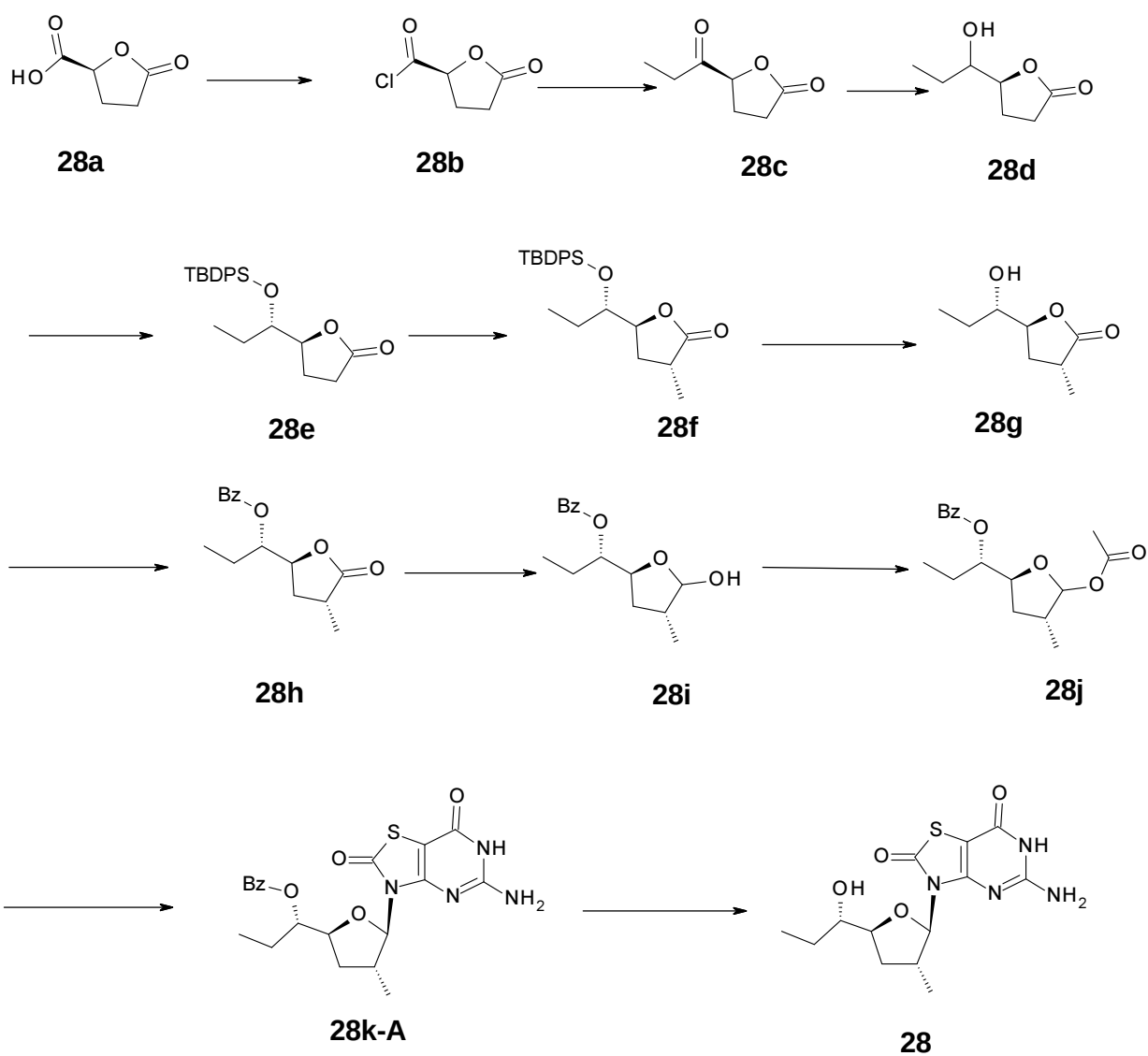
**Ejemplo 27-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 11,18-11,47 (s a, 1H), 6,79-7,02 (s a, 2H), 5,61-5,75 (m, 1H), 4,57 (d,  $J = 4,27$  Hz, 1H), 3,69-3,85 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,12-1,31 (m, 3H), 0,69-0,95 (m, 6H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 355.

## Ejemplo 28

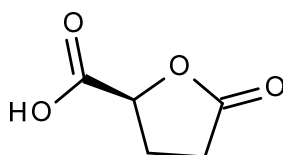
5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-  
tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona

**28**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



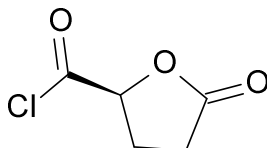
### Preparación de ácido (2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico



**28a**

A una solución de ácido (S)-2-aminopentanodioico (100 g, 680 mmol) en H<sub>2</sub>O (500 ml) se le añadió HCl (140 ml, 1,6 mol) y después se añadió NaNO<sub>2</sub> (70,4 g, 1,02 mol) en H<sub>2</sub>O (100 ml) lentamente a -5°C - 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. EL disolvente se concentró al vacío por debajo de 50°C. El residuo se suspendió en EtOAc (500 ml) y se filtró. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 56 g de producto en bruto de ácido (2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico (compuesto **28a**) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

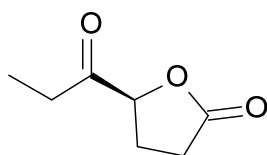
### Preparación de cloruro de (2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carbonilo



**28b**

A una solución de ácido (2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico (compuesto **28a**, 70 g, 539 mmol) y una gota de DMF en DCM anhidro (500 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (137 g, 1,07 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se concentró la reacción al vacío para dar 70 g de producto en bruto de cloruro de (2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carbonilo (compuesto **28b**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

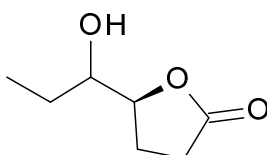
### Preparación de (5S)-5-propanoiltetrahidrofuran-2-ona



**28c**

A una solución de cloruro de (2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-carbonilo (compuesto **28b**, 70 g, 473 mmol) en THF seco (400 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (173 ml, 520 mmol, 3 M en THF) lentamente a  $-78^{\circ}\text{C}$  en  $\text{N}_2$ . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante otras 2 horas. Entonces se inactivó la mezcla con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (500 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:7 a 1:3) para dar 35 g de (5S)-5-propanoiltetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28c**) en forma de un aceite de color amarillo claro.

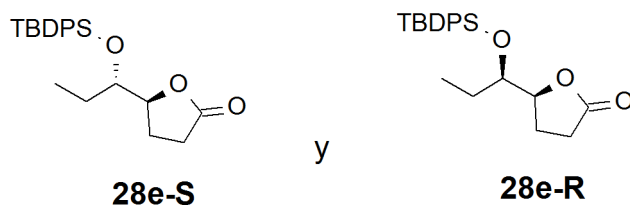
### Preparación de (5S)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-ona



**28d**

A una solución de (5S)-5-propanoiltetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28c**, 35 g, 246,5 mmol) se le añadió L-selectrida (320 ml, 320 mmol, 1 M en THF) a  $-78^{\circ}\text{C}$  en  $\text{N}_2$ . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Entonces se inactivó la mezcla de reacción con  $\text{HCl}$  2 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se concentraron al vacío el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:7 a 1:3) para dar 20 g de (5S)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-one (compuesto **28d**) en forma de un aceite de color amarillo. (Véase *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 617-623).

**Preparación de (5S)-5-[(1S)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-2-ona y (5S)-5-[(1R)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-2-ona**

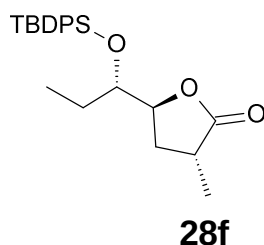


A una solución de (5S)-5-(1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28d**, 9 g, 62,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (42,8 g, 156 mmol) e imidazol (10,6 g, 156 mmol) en N<sub>2</sub>. Después de agitarse a 50 °C durante 12 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:20 a 1:3) para dar 18 g de (5S)-5-[1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-2-ona. 10 g de la mezcla se purificaron y separaron adicionalmente mediante SFC para dar 5,6 g de (5S)-5-[(1S)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28e-S**) y 2 g de (5S)-5-[(1R)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28e-R**). (Véase *Tetrahedron*. **1997**, 53, 6281-6294).

Compuesto **28e-S**: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz ) δ ppm: 7,73-7,69 (m, 4H), 7,46- 7,39 (m, 6H), 4,56 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 9H), 0,82-0,73 (t, 3H).

Compuesto **28e-R**: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz ) δ ppm: 7,72-7,69 (m, 4H), 7,48- 7,39 (m, 6H), 4,54 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,74-0,72 (t, 3H).

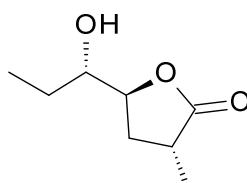
**Preparación de (3R,5S)-5-[(1S)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-ona**



A una solución de (5S)-5-[(1S)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]tetrahidrofuran-2-one (compuesto **28e-S**, 3,0 g, 7,8 mmol)

en THF (60 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió diisopropilamida de litio (2 M en THF, 5,9 ml, 11,8 mmol) gota a gota. Después de la adición, la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. A la mezcla se le añadió yodometano (5,5 g, 39 mmol) y la mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora más. La mezcla se inactivó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:20 a 1:10) para dar 2,7 g de (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28f**) en forma de un aceite incoloro. (Véase *Tetrahedron*. **1997**, 53, 6281-6294).

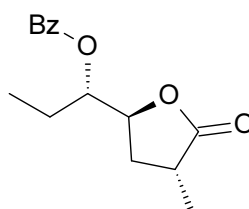
#### Preparación de (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-ona



**28g**

A una solución de (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*tert*-butil(difenil)silil]oxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28f**, 2,7 g, 6,8 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1M en THF, 13,6 ml, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:30 a 1:20) para dar 1,02 g de (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28g**) en forma de un aceite incoloro.

#### Preparación de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]propilo]

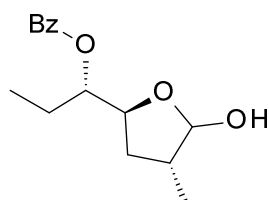


il]propilo] **28h**

A una solución de (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **28g**, 1,0 g, 6,3 mmol), TEA (3,2 g, 31,2 mmol) y DMAP (100 mg) en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (1,8 g, 12,6 mmol) lentamente a

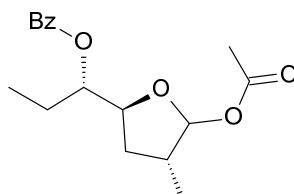
0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas y después se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:20 a 1:5) para dar 1,4 g de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28h**) en forma de un aceite incoloro.

#### Preparación de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo]

**28i**

A una solución de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28h**, 1,3 g, 5,0 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de diisobutil aluminio (11 ml, 11 mmol) gota a gota a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 1,2 g de producto en bruto de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28i**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

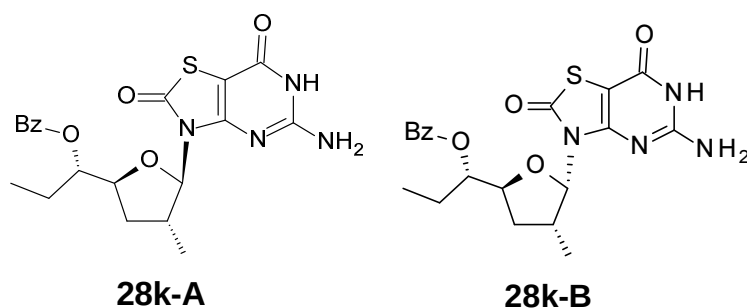
#### Preparación de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-acetoxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo]

**28j**

A una solución de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28i**, en bruto, 1,2 g, 4,5 mmol) en piridina (60 ml) se le añadió anhídrido de ácido acético (0,918 g, 9 mmol) y DMAP (200 mg) con agitación. Después de agitarse a 25°C durante 2 horas, la mezcla se

inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc (40 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 1:20 a 1:5) para dar 1,0 g de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-acetoxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28j**) en forma de un aceite incoloro.

**Preparación de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28k-A**) y benzoato de [(1*R*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28k-B**)**

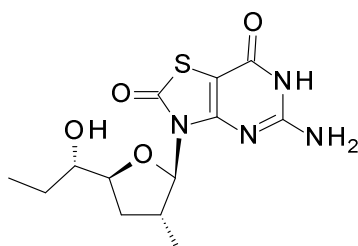


A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (872 mg, 4,7 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió BSA (913,5 mg, 4,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70°C en argón durante 2 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-acetoxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28j**, 294 mg, 0,95 mmol) y TMSOTf (1,44 g, 6,6 mmol). Después de agitarse a 20°C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó y separó mediante HPLC preparativa para dar 9,7 mg de benzoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28k-A**) y 8,4 mg de benzoato de [(1*R*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28k-B**) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto **28k-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7,97-8,05 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 5,77 (d,  $J = 4,14$  Hz, 1H), 5,19 -5,27 (m, 1H), 4,35 (dt,  $J = 8,38, 6,48$  Hz, 1H), 3,16 (dd,  $J = 7,40, 4,27$  Hz, 1H), 2,57 (dt,  $J = 12,33, 8,77$  Hz, 1 H), 1,67 -1,87 (m, 3H), 1,16 (d,  $J = 7,28$  Hz, 3H), 0,95 (t,  $J = 7,47$  Hz, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 431.

Compuesto **28k-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,03- 8,08 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,48 -7,55 (m, 2H), 6,41 (d,  $J = 7,65$  Hz, 1H), 5,06 (td,  $J = 6,65, 4,27$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 7,15$  Hz, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,25-2,42 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H), 0,89 (d,  $J = 6,90$  Hz, 3 H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 431.

**Preparación de 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



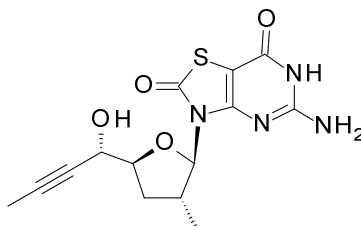
**28**

A una solución de compuesto, benzoato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **28k-A**, 120 mg, 0,27 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (58 mg, 0,42 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 burbujeando  $\text{CO}_2$  y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 24 mg de 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-hidroxipropil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 28**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 28**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,81 (d,  $J = 7,03$  Hz, 1 H), 4,03-4,18 (m, 1 H), 3,45-3,48 (m, 1 H), 3,05-3,11 (m, 1 H), 2,37-2,42 (m, 1 H), 1,80-1,85 (m, 1 H), 1,40 -1,62 (m, 2 H), 1,11 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3 H), 1,00 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3 H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 327.

### Ejemplo 29

#### 5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxibut-2-inil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona



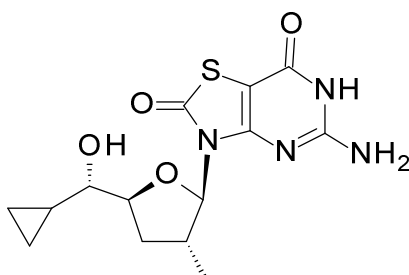
29

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 28** usando bromuro de 1-propinil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxibut-2-inil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 29**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 29:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 5,83-5,85 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 3,15-3,17 (m, 1H), 1,87-1,89 (m, 1H), 1,83-1,84 (m, 3H), 1,10-1,12 (m, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 337.

### Ejemplo 30

#### 5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona



30

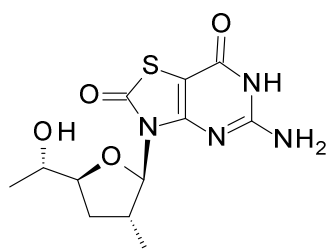
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 28** usando bromuro de ciclopropil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 30**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 30:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 5,82 (d, *J* = 6,78 Hz, 1H), 4,20 (dt, *J* = 7,87, 5,22 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 8,34,

4,58 Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 1,83 (dt,  $J = 12,39, 7,73$  Hz, 1H), 1,10 (d,  $J = 6,90$  Hz, 3 H), 0,87-0,98 (m, 1H), 0,46-0,52 (m, 2 H), 0,26-0,39 (m, 2 H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 339.

### Ejemplo 31

**5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



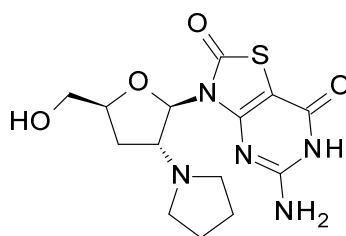
**31**

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 29** usando bromuro de metil magnesio en lugar de bromuro de etil magnesio. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-3-metil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 31**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 31:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 5,81 (d,  $J = 6,52$  Hz, 1H), 3,90-4,06 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 2,97-3,16 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 1H), 1,15 (d,  $J = 6,40$  Hz, 3H), 1,10 (d,  $J = 6,90$  Hz, 3H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 313.

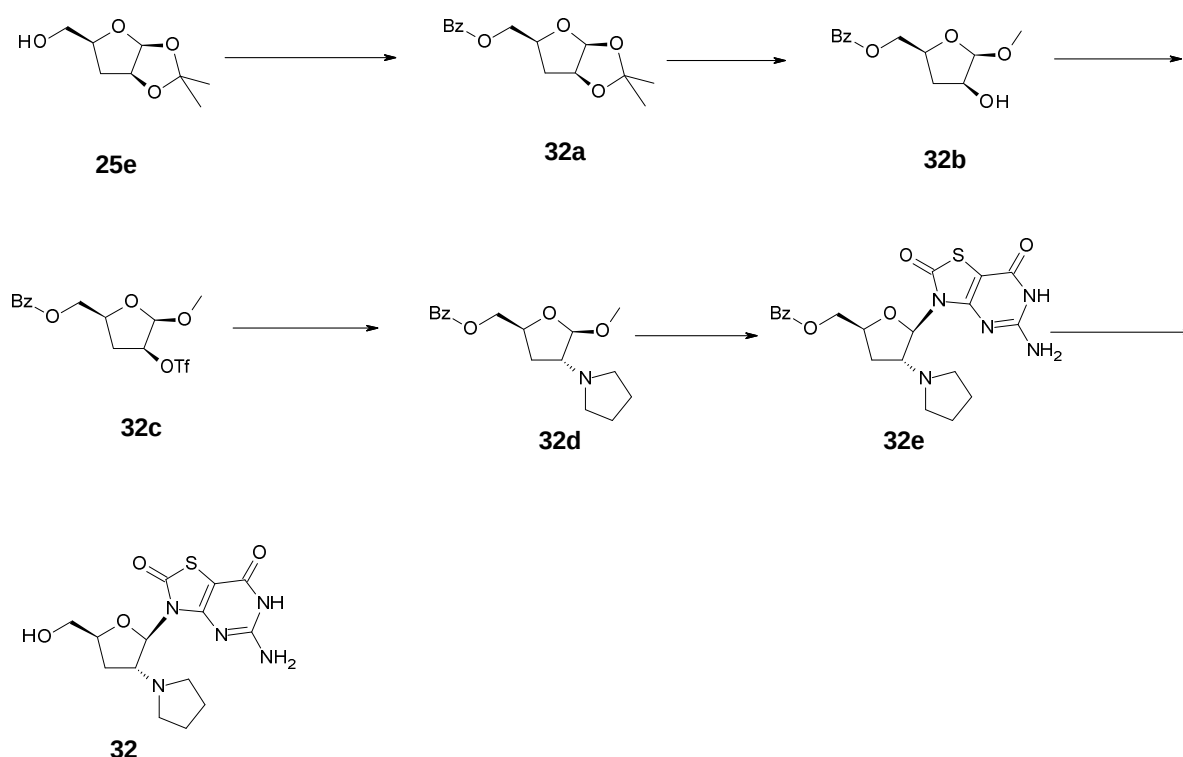
### Ejemplo 32

**5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

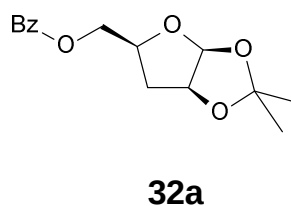


**32**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



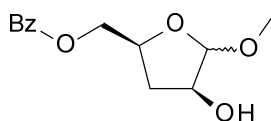
#### Preparación de benzoato de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metilo



A una solución enfriada de [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metanol en bruto (compuesto **25e**, 7,6 g, 43,6 mmol) y TEA (8,6 g, 109 mmol) en DCM se le añadió cloruro de benzoilo (9,1 g, 65,5 mmol) gota a gota a 0 °C con agitación. Después de la adición, la mezcla se calentó de manera natural a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 N, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-30 %) para dar 5,8 g de benzoato de 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo (compuesto **32 a**).

Compuesto **32 a**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,06-8,16 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 5,88 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 1,00$  Hz, 1H), 4,51-4,65 (m, 2H), 4,46 (dd,  $J = 4,64, 10,16$  Hz, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

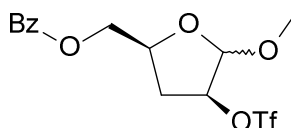
**Preparación de benzoato de [(2S,4S)-4-hidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo**



**32b**

A una solución de benzoato de [(3aS,5S,6aS)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metilo (compuesto **32a**, 5,1 g, 18 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a 80 °C durante 0,5 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  sólido y se concentró al vacío. Se volvió a disolver el residuo en EtOAc, se lavó con agua dos veces. La capa orgánica separada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar 4,1 g de producto en bruto de benzoato de [(2S,4S)-4-hidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32b**) en forma de aceite, que se usó directamente en la etapa siguiente. EM obs. ( $\text{IEN}^+$ ) [ $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ]: 270.

**Preparación de benzoato de [(2S,4S)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]metilo**

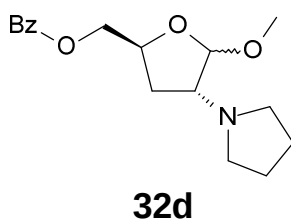


**32c**

A una solución de benzoato de [(2S,4S)-4-hidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32b**, 4,1 g, 17 mmol), piridina (4,8 g, 60 mmol) y DMAP (300 mg, 2,5 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (8,5 g, 30 mmol) a -30°C. Después de agitarse a -30°C-0°C durante 2 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar 6,6 g de producto en bruto de benzoato de [(2S,4S)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]metilo

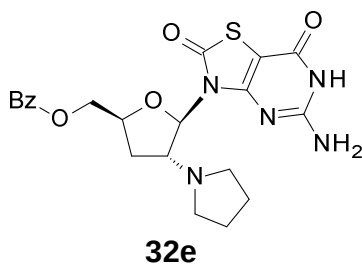
(compuesto **32c**) en forma de un aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 385.

**Preparación de benzoato de [(2S,4R)-5-metoxi-4-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]metilo**



A una solución de benzoato de 1-[(2S,4S)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32c**, 400 mg, 1,04 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió pirrolidina (142 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 230 mg de producto en bruto de benzoato de [(2S,4R)-5-metoxi-4-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32d**) en forma de aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 306.

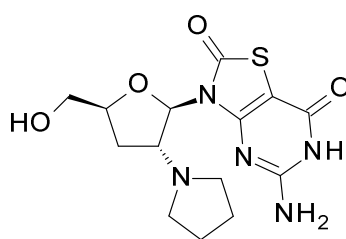
**Preparación de benzoato de [(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]metilo**



A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (138 mg, 0,75 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió BSA (535 mg, 2,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70°C en argón durante 0,5 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a

temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de [(2*S*,4*R*)-5-metoxi-4-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32d**, 230 mg, 0,75 mmol) y TMSOTf (832 mg, 3,75 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 250 mg de producto en bruto de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32e**) en forma de un sólido de color amarillo. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 458.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



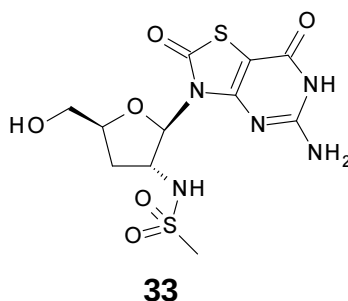
**32**

A una solución de compuesto, benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32e**, 250 mg, 0,54 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió K<sub>8</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1,0 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 10,0 mg de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-pirrolidin-1-il-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 32**) en forma de un sólido de color blanco.

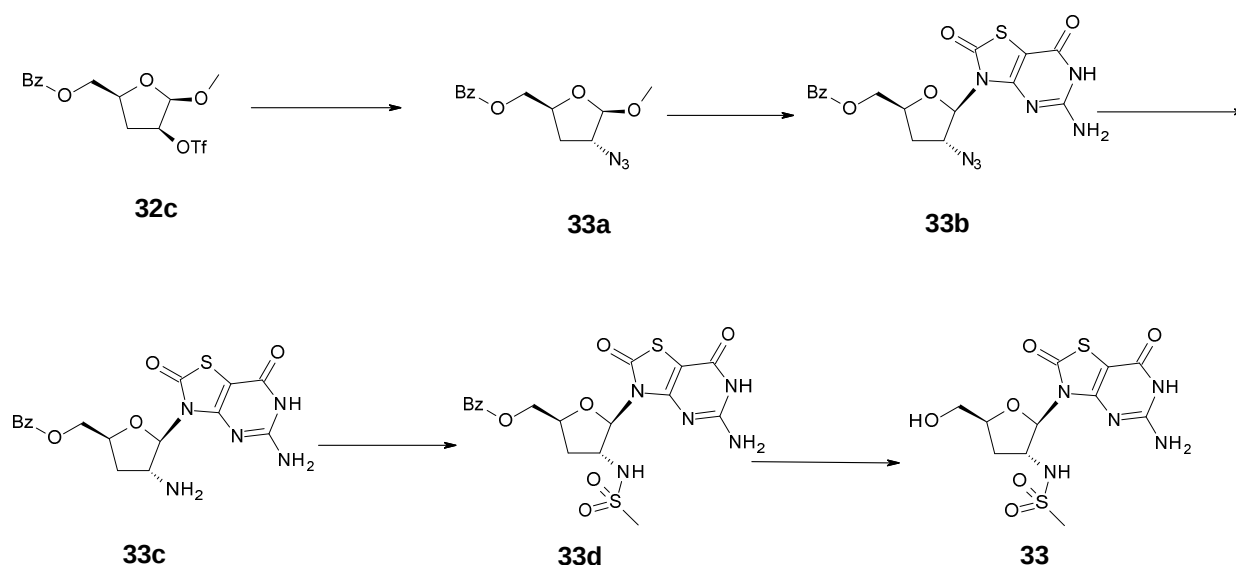
**Ejemplo 32:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 6,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,79 (m, 4H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 354.

## Ejemplo 33

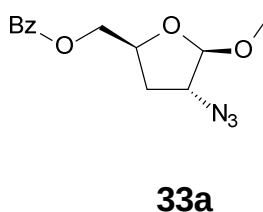
***N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]metanosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



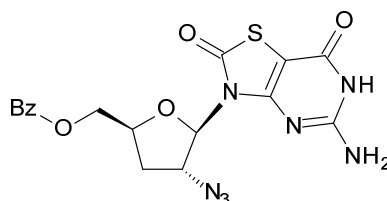
**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-azido-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo**



A una solución de benzoato de 1-[(2*S*,4*S*)-5-metoxi-4-(trifluorometilsulfonyloxi)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **32c**, 1,1 g, 2,8 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió azida de sodio (372 mg, 5,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 1,1 g de

producto en bruto de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-azido-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33a**) en forma de aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

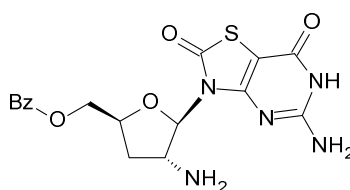
**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-azido-tetrahidrofuran-2-il]metilo**



**33b**

A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (730 mg, 3,97 mmol) en ACN (15 ml) se le añadió BSA (2,8 mg, 13,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70°C en argón durante 0,5 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-azido-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33a**, en bruto, 1,1 g, 3,97 mmol) y TMSOTf (4,4 g, 19,5 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 500 mg de producto en bruto de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-azido-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33b**) en forma de un sólido de color amarillo. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 430.

**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-amino-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo**

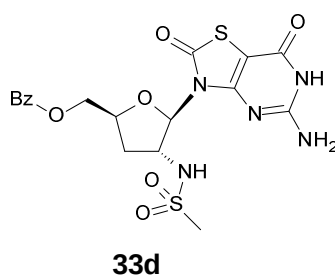


**33c**

A una solución de compuesto, benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-

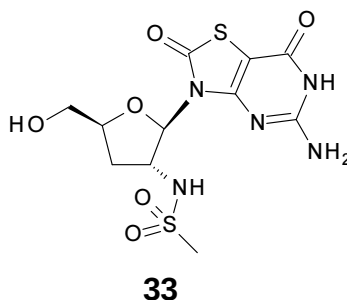
dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-azido-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33b**, 200 mg, 0,466 mmol) y trifenilfosfina (364 mg, 1,39 mmol) en THF (10 ml) se le añadió agua (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a 80 °C durante 1 hora, la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 80 mg de producto en bruto de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-amino-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33c**), que se usó directamente en la etapa siguiente. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 404.

**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-(metanosulfonamido)tetrahidrofuran-2-il]metilo**



A una solución de compuesto, benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-amino-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33c**, en bruto, 80 mg, 0,198 mmol) en DCM (10 ml) y THF (2 ml) se le añadieron TEA (44 mg, 0,436 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (27 mg, 0,237 mmol) a 0°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 80 mg de producto en bruto de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-(metanosulfonamido)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33d**), que se usó directamente en la etapa siguiente. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 480.

**Preparación de N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]metanosulfonamida**

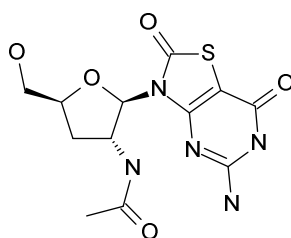


A una solución de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-(metanosulfonamido)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **33d**, en bruto, 80 mg, 0,54 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0,6 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 8,0 mg de *N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]metanosulfonamida (**ejemplo 33**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 33:** 8 mg, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,45-11,78 (s a, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (s a, 2H), 5,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 4,15 (dt, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 378.

### Ejemplo 34

*N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]acetamida



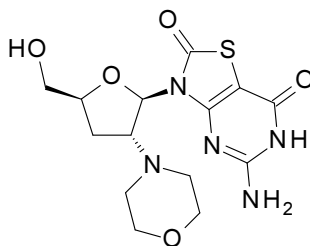
34

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 33** usando cloruro de acilo en lugar de cloruro de metilsulfonilo. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo *N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il]acetamida (**ejemplo 34**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 34:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 6,09 (dd, *J* = 9,0, 5,8 Hz, 1H), 5,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,23-1,38 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 342.

### Ejemplo 35

#### 5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-morfolino-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona



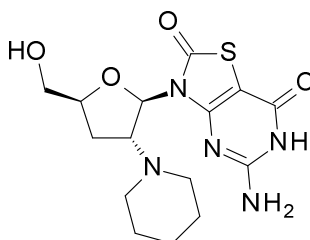
**35**

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 32** usando morfolina en lugar de pirrolidina. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-morpholino-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 35**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 35:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 6,17 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,26 (tt,  $J = 7,5, 4,8$  Hz, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 6H), 2,52-2,64 (m, 4H), 2,37 (ddd,  $J = 13,2, 8,8, 7,4$  Hz, 1H), 2,21 (ddd,  $J = 13,1, 7,8, 5,0$  Hz, 1H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ ) [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]: 370.

### Ejemplo 36

#### 5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-(1-piperidil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona



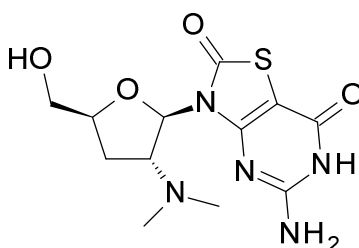
**36**

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 32** usando piperidina en lugar de pirrolidina. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-(1-piperidil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 36**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 36:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 6,16 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,28 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,01 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,74 (dd,  $J = 3,6, 11,6$  Hz, 1H), 3,63 (dd,  $J = 4,8, 12,0$  Hz, 1H), 2,54-2,21 (m, 6H), 1,63-1,48 (m, 6H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 368.

### Ejemplo 37

**5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



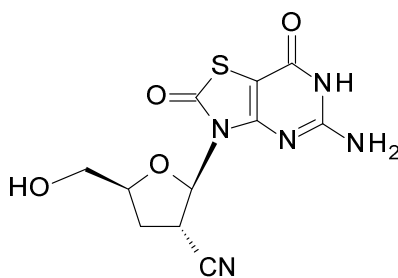
**37**

El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 32** usando dimetilamina en lugar de pirrolidina. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 37**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 37:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 6,08 (d,  $J = 6,52$  Hz, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,77 (dd,  $J = 11,92, 2,89$  Hz, 1H), 3,57 (dd,  $J = 11,92, 3,64$  Hz, 1H), 2,41 (ddd,  $J = 13,11, 8,47, 5,02$  Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (ddd,  $J = 12,89, 8,63, 7,59$  Hz, 1H). EM obs. ( $\text{IEN}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 328.

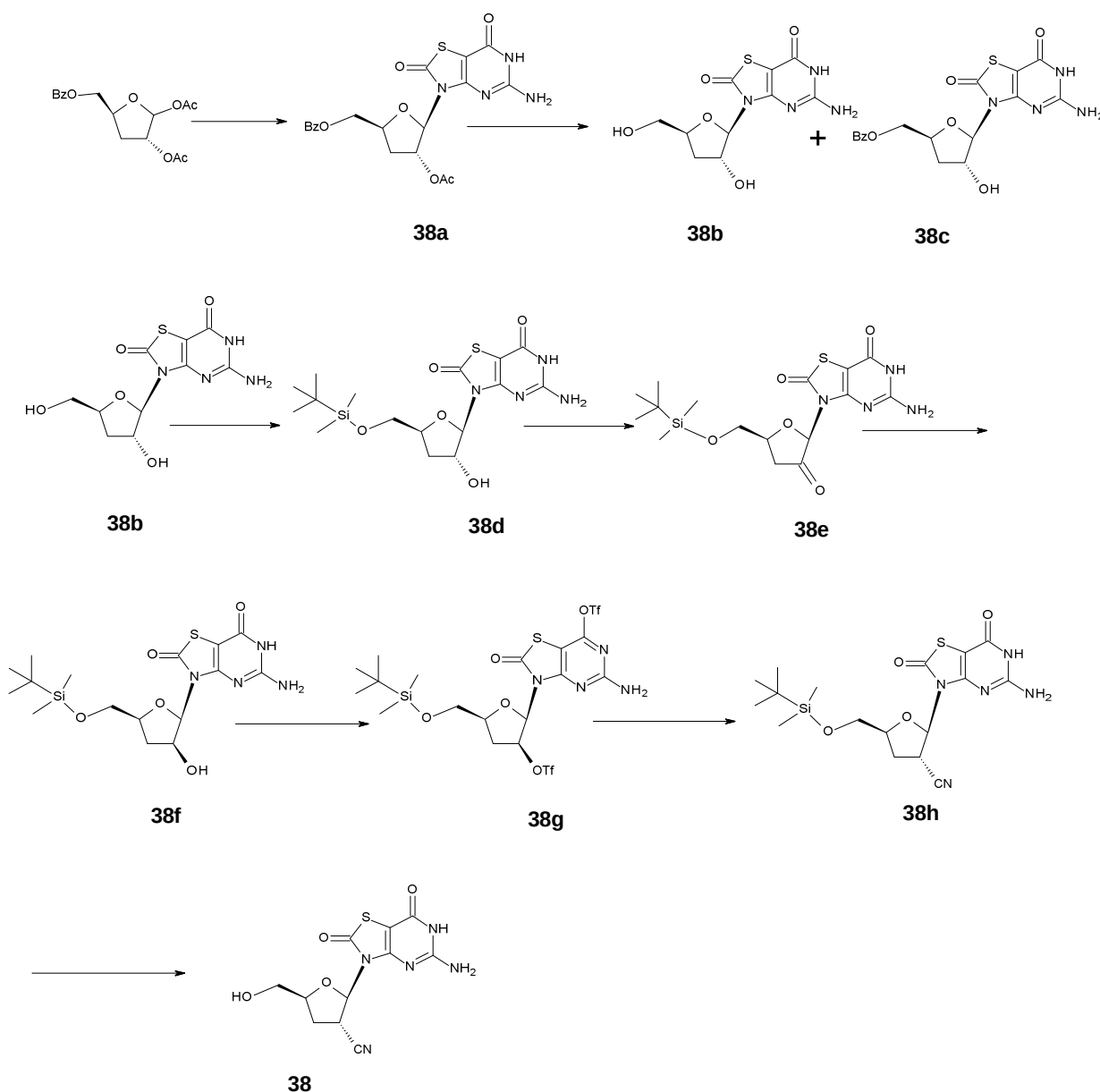
### Ejemplo 38

**(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo**

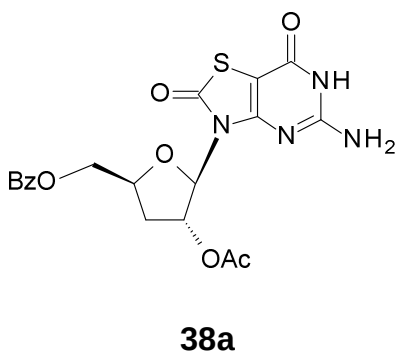


**38**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



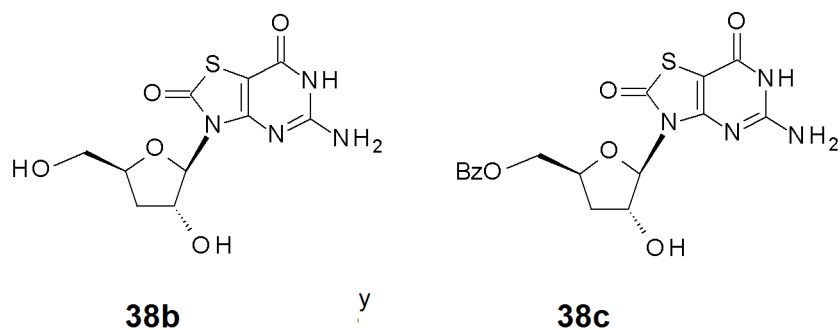
**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo**



A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (4,42 g, 24,0 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió BSA (14,8 ml, 60,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70°C en argón durante 0,5 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a

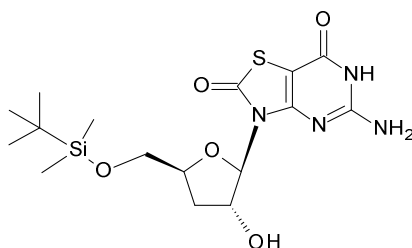
temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente benzoato de [(2*S*,4*R*)-4,5-diacetoxitetrahidrofuran-2-il]metilo (n.º de CAS: 4613-71-2, n.º de cat.: MD04725, comercialmente disponible a través de Carbosynth Limited, 6,45 g, 20,0 mmol) y TMSOTf (5,5 ml, 30,0 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5,7 g de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **38a**) en forma de un sólido de color amarillo claro.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38b**) y benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **38c**)**



Una mezcla de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **38a**, 4,72 g, 10,6 mmol) y carbonato de potasio (1,46 g, 10,6 mmol) en metanol (106 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (1,5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM al 0-5 %) para dar 1,0 g de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38b**) y 2,8 g de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **38c**) en forma de un sólido de color pálido.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

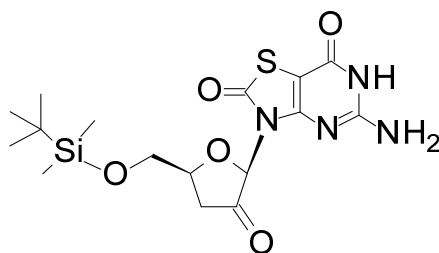


**38d**

A una solución de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38b**, 3,8 g, 12,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió imidazol (2,6 g, 38 mmol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (4,2 g, 28 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo a 1:5) para dar 3,3 g de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38d**).

Compuesto **38d**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11,21 (s, 1H), 6,94 (s a, 2H), 5,70-5,80 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,79 (ddt, *J* = 6,6, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 2,32 (ddd, *J* = 12,7, 9,4, 6,8 Hz, 1H), 1,80 (ddd, *J* = 12,7, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 0,79-0,92 (s, 9H), 0 (s, 6H).

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

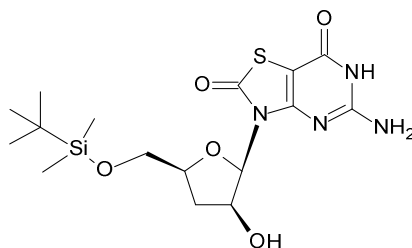


**38e**

A una solución de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38d**, 3,3 g, 7,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martine (3,68 g, 8,76 mmol) con agitación. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM a 1:10) para dar 2,4g de producto en bruto de 5-amino-3-[(2*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38e**). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 413.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

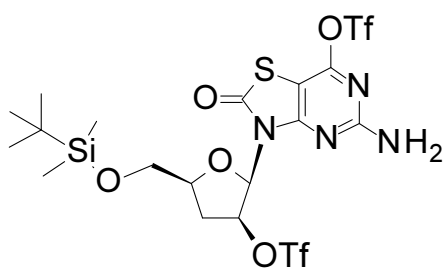


**38f**

A una solución agitada de 5-amino-3-[(2*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38e**, 1,0 g, 2,43 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución de hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio (1 M en THF, 2,7 ml, 2,7 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM a 1:10) para dar 750 mg de producto en bruto de 5-amino-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38f**). (Véase *Tetrahedron* **1984**, 40, 125-135).

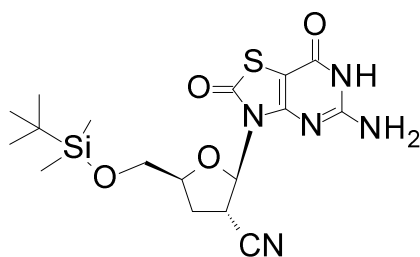
Compuesto **38f**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 7,00 (s a, 2H), 6,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,70 (dd, *J* = 10,5, 4,3 Hz, 1H), 2,11 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 0,84-0,86 (m, 9H), 0,84-0,88 (m, 10H), 0,84-0,86 (m, 9H), 0,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H).

**Preparación de trifluorometanosulfonato de [5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ilo]**

**38g**

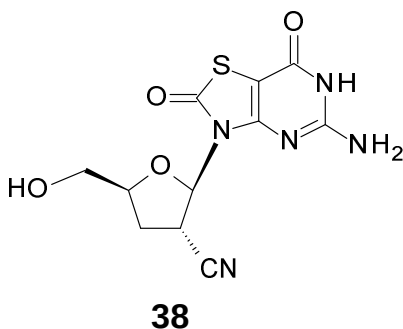
A una solución agitada de 5-amino-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **38f**, 100 mg, 0,24 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DMAP (147 mg, 1,2 mmol) y cloruro de trifluorometanosulfonilo (122 mg, 0,7 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 120 mg de producto en bruto de trifluorometanosulfonato de [5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ilo] (compuesto **38g**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 679.

**Preparación de (2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-3-carbonitrilo**

**38h**

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de [5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3-(trifluorometilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-il]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ilo] (compuesto **38g**, en bruto, 120 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cianuro de sodio (100 mg, 2,3 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 100 mg de producto en bruto de (2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-3-carbonitrilo (compuesto **38h**), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 424.

**Preparación de (2R,3S,5S)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo**

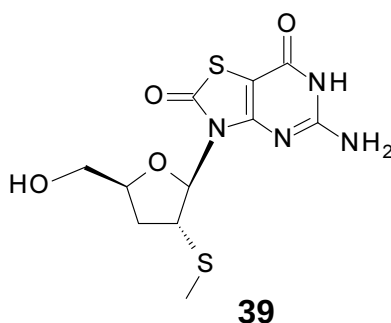


A una solución agitada de (2R,3S,5S)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-3-carbonitrilo (compuesto **38h**, en bruto, 100 mg) en THF (5 ml) se le añadió solución de TBAF (1 M en THF, 6 ml, 6 mmol) a 0°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución de reacción se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 9 mg de (2R,3S,5S)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo (**ejemplo 38**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 38:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,11-11,99 (s a, 1H), 7,10 (s a, 2H), 6,15 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,33 (dt, *J* = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 4,07-4,20 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H). EM obs. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 310.

**Ejemplo 39**

**5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**



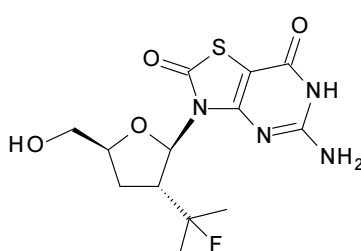
El compuesto del título se preparó en analogía al **ejemplo 38** usando metilsulfuro de sodio en lugar de cianuro de sodio. Después de purificarse mediante HPLC preparativa, se produjo 5-Amino-3-[(2R,3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-

metilsulfanil-tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 39**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 39:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 11,37-11,55 (s a, 1H), 6,91-7,10 (s a, 2H), 5,94 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,75 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (ddd,  $J = 12,8, 6,8, 4,8$  Hz, 1H). EM obs. (IEN $^+$ ) [(M+H) $^+$ ]: 331

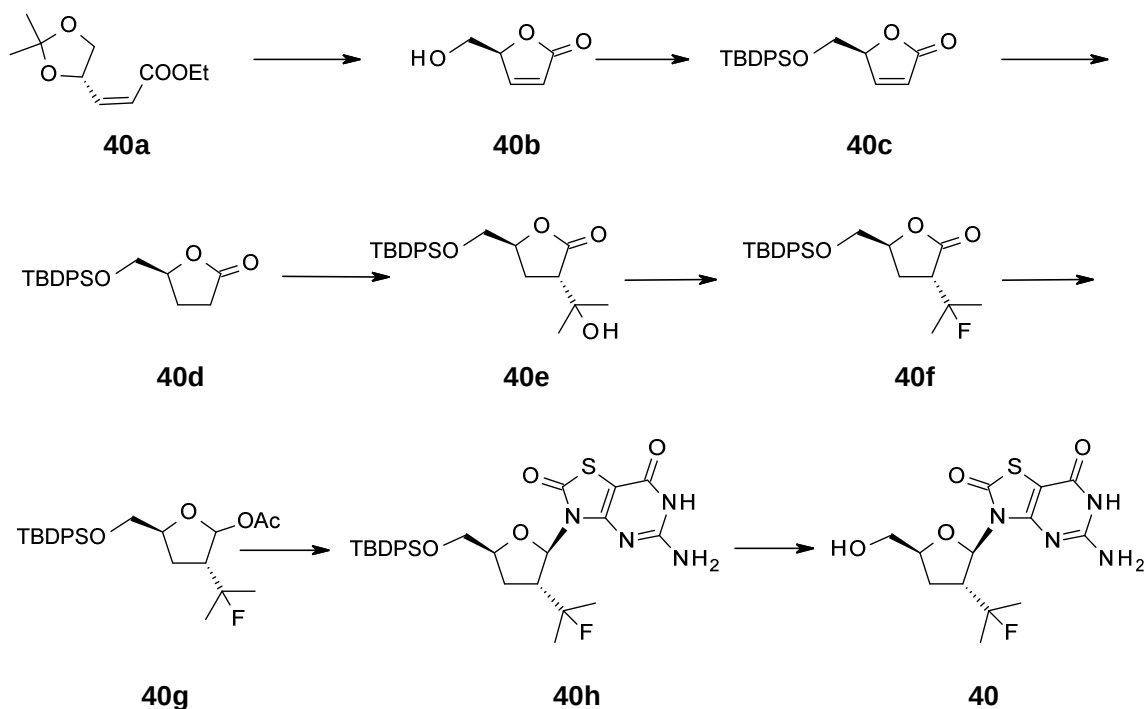
### Ejemplo 40

**5-Amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**

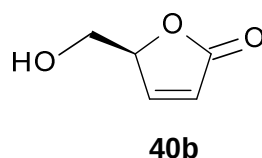


**40**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

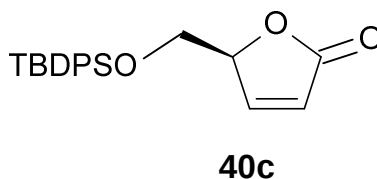


### Preparación de (2S)-2-(hidroximetil)-2H-furan-5-ona



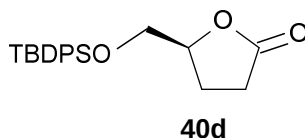
A una solución de (Z)-3-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]prop-2-enoato de etilo (n.º de CAS: 91926-90-8, n.º de cat.: PB1131897, comercialmente disponible a través de Pharma Block (Nanjing) R&D Co., Ltd , 4,0 g, 20,0 mmol) en metanol se le añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (25 µl de ácido sulfúrico concentrado al 10% en metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM al 0-10 %) para dar 2,25 g de (2S)-2-(hidroximetil)-2H-furan-5-ona (compuesto **40b**) en forma de un aceite viscoso.

### Preparación de (2S)-2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2H-furan-5-ona



A una solución de 2,25 g de (2S)-2-(hidroximetil)-2H-furan-5-ona (compuesto **40b**, 2,11 g, 16,0 mmol) e imidazol (1,63 g, 24,0 mmol) en DCM se le añadió *tert*-butil(cloro)difenilsilano (5,2 ml, 20,0 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con ácido clorhídrico 1N, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-30%) para dar 4,6 g de (2S)-2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2H-furan-5-ona (compuesto **40c**) en forma de un sólido de color blanco. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 353.

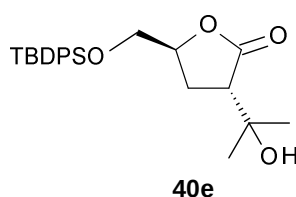
### Preparación de (5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]tetrahydrofuran-2-ona



Una solución de (2S)-2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-2H-furan-5-ona (compuesto **40c**, 2,8 g, 8,0 mmol) en EtOAc (40 ml) se agitó con paladio sobre

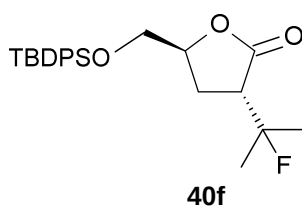
carbono al 10 % (280 mg) en atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2,7 g de (5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **40d**) en forma de un aceite viscoso. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 355.

**Preparación de (3S,5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ona**



A una solución enfriada de (5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **40d**, 5,00 g, 14,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (28 ml) se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)azanida de litio (1,3 M en THF, 11,8 ml, 15,4 mmol) gota a gota a -78 °C en argón. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después se añadió acetona destilada (1,23 ml, 15,4 mmol) gota a gota a la mezcla y la mezcla resultantes se agitó a -78 °C durante otras 2 horas. La reacción se inactivó mediante solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-30 %) para dar 5,7 g de (3S,5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **40e**) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 430. (Para la síntesis, véase: *Tetrahedron* **1997**,53, 6281-6294).

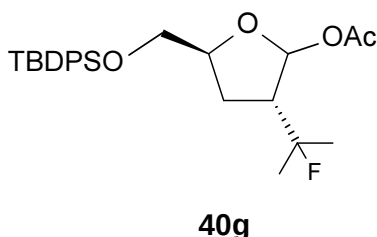
**Preparación de (3R,5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ona**



A una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (414 µl, 3,0 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C se le añadió una solución de (3S,5S)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **40e**, 1,03 g, 2,5 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se

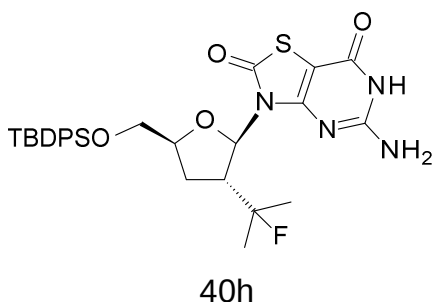
calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-20 %) para dar 820 mg de (3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **40f**) en forma de un aceite viscoso. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 415.

**Preparación de acetato de [(3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ilo]**



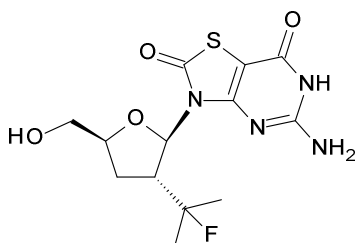
A una solución enfriada de (3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ona (compuesto **40f**, 820 mg, 1,92 mmol) en DCM seco (10 ml) a -78 °C se le añadió hidruro de diisobutil aluminio (1,0 M en tolueno, 6,0 ml, 6,0 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después a la mezcla se le añadió piridina (790 mg, 10 mmol), anhídrido acético (0,93 ml, 10,0 mmol) y DMAP (732 mg, 6,0 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta -20 °C lentamente y se agitó a -20 °C durante varias horas hasta que se completó la reacción. La mezcla resultante se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (30 ml) tres veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-20 % EtOAc) para dar 360 mg de acetato de [(3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ilo] (compuesto **40g**) en forma de un aceite viscoso. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 459.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*tert*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



Una mezcla de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (162 mg, 0,87 mmol) y bis(trimetilsilil)acetamida (527 mg, 2,61 mmol) se calentó con agitación a 75 °C en argón hasta que la mezcla se volvió transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción anterior, se le introdujeron acetato de [(3*R*,5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-ilo] (compuesto **40g**, 280 mg, 1,02 mmol) y trimetilsililtrifluorometanosulfonato (290 mg, 1,31 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 °C en argón durante 3 horas. Después la mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM al 0-5 %) para dar 225 mg de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **40h**) en forma de un sólido de color pardo. EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 583.

#### Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona

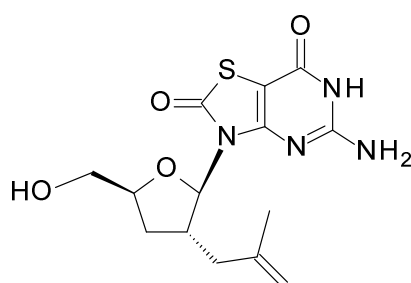


Una mezcla de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (compuesto **40h**, 66 mg, 0,12 mmol) y NH<sub>4</sub>F (133 mg, 3,6 mmol) en metanol se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 10 mg de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 40**) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 40:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 11,27-11,40 (s a, 1H), 6,90-7,08 (s a, 2H), 6,03-6,10 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,19-1,42 (m, 6H). EM obs. (IEN $^+$ ) [(M+H) $^+$ ]: 345.

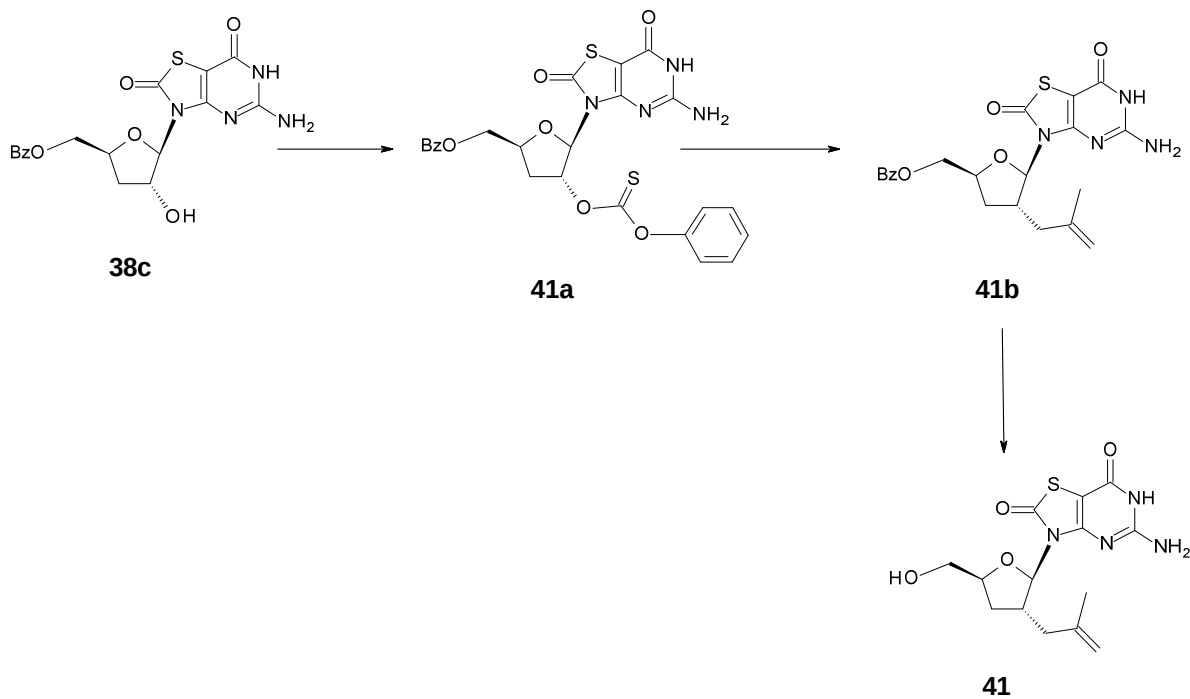
**Ejemplo 41:**

**5-amino-3-[(2R,3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(2-metilalil)tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona**

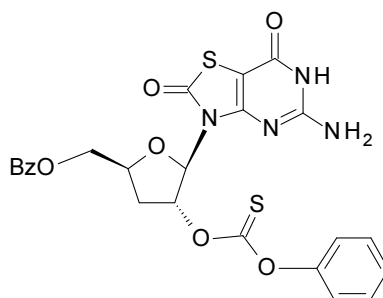


**41**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema.



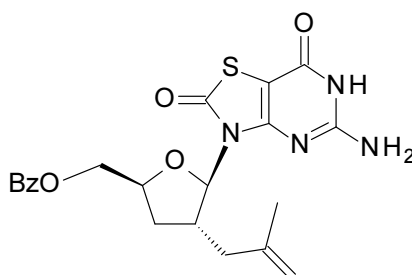
**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-fenoxycarbotioiloxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo**



**41a**

Una mezcla de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **38c**, 2,08 g, 5,0 mmol), clorometanotioato de *O*-fenilo (0,80 ml) y DMAP (1,22 g, 10,0 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-30 %) para dar 2,20 g de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-fenoxycarbotioiloxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **41a**) en forma de un sólido de color pálido. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>+</sup>]: 539.

**Preparación de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-(2-metilalil)tetrahidrofuran-2-il]metilo**

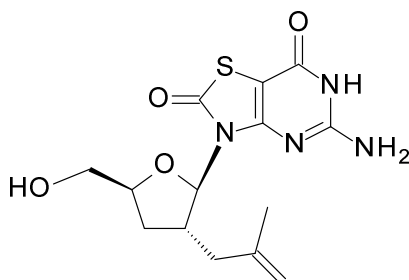


**41b**

Una mezcla de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-fenoxycarbotioiloxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **41a**, 324 mg, 0,60 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (50 mg, 0,30 mmol) y tributil(2-metilalil)estannano (0,70 ml, 3,0 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se desgasificó con argón y después se calentó con agitación a 80 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se agitó con NH<sub>4</sub>F acuoso saturado a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-30 %) para dar 190 mg de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-(2-metilalil)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **41b**) en forma de un sólido de color pardo. EM obs. (IEN<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>]: 441.

**Preparación de 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-3-(2-metilalil)tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona**



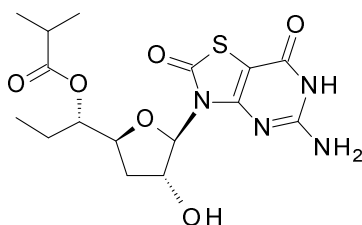
**41**

Una solución de benzoato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-(2-metilalil)tetrahidrofuran-2-il]metilo (compuesto **41b**, 180 mg, 0,41 mmol) en metanol se agitó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg, 1,09 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 41 mg de 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-alil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-5-amino-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7-diona (**ejemplo 41**) en forma de un polvo de color blanco.

**Ejemplo 41:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm: 11,03-11,29 (m, 1H), 6,76-7,04 (m, 2H), 5,68 (d, *J* = 6,02 Hz, 1H), 4,62-4,70 (m, 3H), 3,96-4,10 (m, 1H), 3,47 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 7,53 Hz, 2H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,62 (s, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 339.

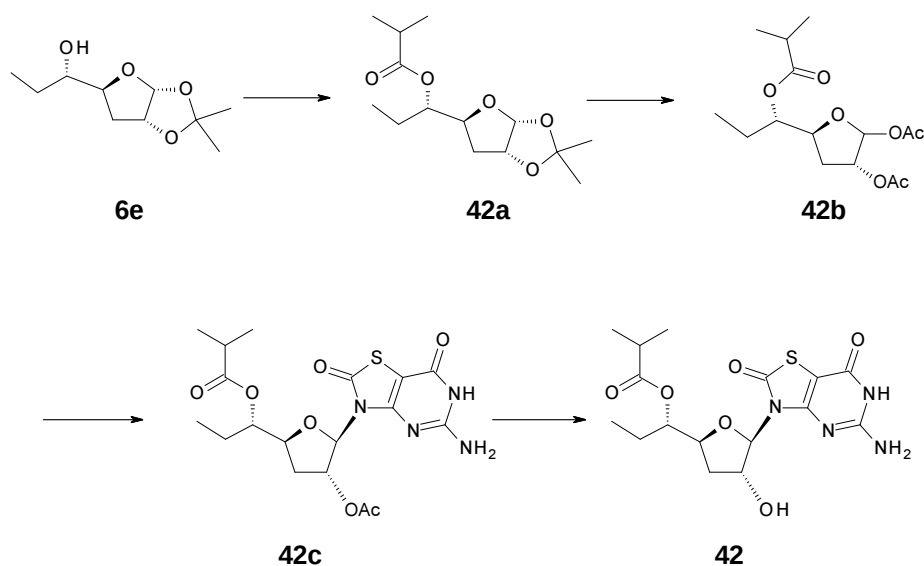
**Ejemplo 42**

**2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo];**

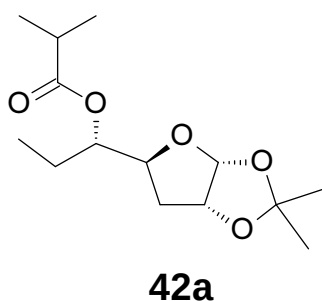


**42**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema.

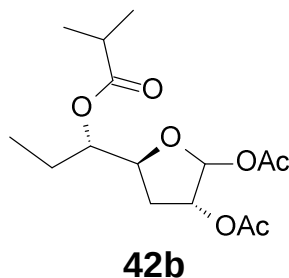


**Preparación de 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo]**



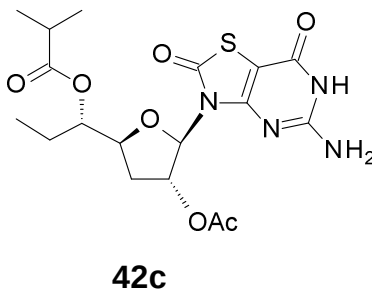
A una solución enfriada de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **6e**, 505,6 mg, 2,5 mmol) en piridina se le añadió cloruro de isobutirilo (0,39 ml, 3,72 mmol) gota a gota mientras se enfriaba con un baño de agua-hielo. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-30 %) para dar 470 mg de 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **42a**).

**Preparación de 2-metilpropanoato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-yl]propilo]**



A una solución agitada de 2-metilpropanoato de [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]propilo] (compuesto **42a**, 470 mg, 1,73 mmol), anhídrido acético (0,81 ml, 8,64 mmol) y ácido acético (0,51 ml, 8,64 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (18,4  $\mu$ l, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-20 %) para dar 105 mg de 2-metilpropanoato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-yl]propilo] (compuesto **42b**).

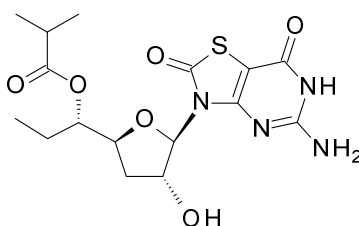
**Preparación de 2-metilpropanoato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-yl)tetrahydrofuran-2-yl]propilo]**



A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (63 mg, 0,34 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió BSA (252  $\mu$ l, 1,02 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a 70°C en argón durante 0,5 horas para formar una solución transparente. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente 2-metilpropanoato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-diacetoxitetrahydrofuran-2-yl]propilo] (compuesto **42b**, 105 mg, 0,34 mmol) y TMSOTf (113  $\mu$ l, 0,51 mmol). Después de calentarse con agitación a 70 °C durante 14 horas, la mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM al 0-5 %) para dar 75 mg de 2-

metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **42c**) en forma de un sólido de color amarillo claro.

**Preparación de 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo]**



**42**

Una mezcla de 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **42c**, 70 mg, 0,16 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,2 mg, 0,096 mmol) en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (1 gota). La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar los disolventes y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 18,2 mg de 2-metilpropanoato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (**ejemplo 42**) en forma de un sólido de color pálido.

**Ejemplo 42:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 5,89-5,95 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 2H), 1,15 (dd, *J* = 4,02, 7,03 Hz, 6H), 0,88-0,95 (m, 3H). EM obs. (IEN<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 399.

### Ejemplo 43

#### Ensayo con células HEK293-Blue-hTLR-7:

Se adquirió una línea celular HEK293-Blue-hTLR-7 estable a través de InvivoGen (n.º de cat.: hkb-htrl7, San Diego, California, EE.UU.), Estas células se diseñaron para estudiar la estimulación de TLRy humano controlando la activación de NF-κB. Se situó un gen indicador SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a NF-κB y AP-1. El SEAP se indujo activando a NF-κB y a AP-1 estimulando a las células HEK-Blue hTLR7 con ligandos de TLR7. Por lo tanto, la expresión indicadora se reguló mediante el promotor de NF-κB tras la estimulación

de TLR7 humano durante 20 horas. La actividad indicadora de SEAP en el sobrenadante de cultivo se determinó usando el kit QUANTI-Blue™ (n.º de cat.: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE.UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que vira a púrpura o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Se incubaron células HEK293-Blue-hTLR7 a una densidad de 250.000~450.000 células/ml en un volumen de 180 µl en una placa de 96 pocillos en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía glucosa a 4,5 g/l, penicilina a 50 U/ml, estreptomycin a 50 mg/ml, normocina a 100 mg/ml, L-glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10 % (v/v) inactivado con calor durante 24 h. Después se incubaron las células HEK293-Blue-hTLR-7 añadiendo 20 µl de compuesto de ensayo en una dilución en serie en presencia de DMSO final al 1% y se efectuó la incubación a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> durante 20 horas. Después se incubaron 20 µl del sobrenadante de cada pocillo con 180 µl de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 horas y se leyó la absorbancia a 620~655 nm usando un espectrofotómetro. Se ha aceptado ampliamente que la ruta de señalización de la activación de TLR7 da lugar a la activación aguas abajo de NF-κB, y por lo tanto se ha usado ampliamente un ensayo indicador similar para evaluar el agonismo de TLR7 (Tsuneyasu Kaisho y Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volumen 29, 7ª edición, julio de 2008, páginas 329.sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002).

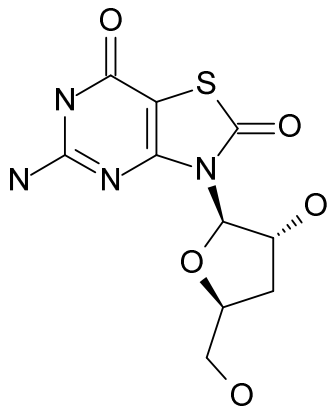
La actividad agonista de TLR7 en el ensayo HEK293- hTLR-7 de los compuestos de la presente invención se lista en la tabla 1. Los Ejemplos se ensayaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían CE<sub>50</sub> de aproximadamente 10 µM a aproximadamente 90 µM.

**Tabla 1: Actividad de los compuestos en el ensayo de HEK293- hTLR-7**

| Ejemplo n.º | EC <sub>50</sub> (µM) de HEK293- hTLR-7 |
|-------------|-----------------------------------------|
| ANA-122     | 446                                     |
| 1-A         | 52                                      |
| 5-A         | 48                                      |
| 8-A         | 87                                      |
| 10-A        | 63                                      |
| 14-A        | 48                                      |
| 18-A        | 12                                      |
| 19-A        | 38                                      |
| 22-A        | 14                                      |
| 23-A        | 26                                      |
| 24-A        | 70                                      |

|      |    |
|------|----|
| 26   | 29 |
| 26-A | 12 |
| 27-A | 15 |
| 28   | 10 |
| 29   | 29 |
| 30   | 15 |
| 31   | 70 |
| 32   | 67 |
| 39   | 62 |
| 42   | 51 |

Un compuesto de referencia divulgado en la patente WO2006066080(A1) como compuesto 122 (citado en el presente documento como ANA-122) también se ensayó respecto de su actividad agonista de TLR7 en el ensayo de HEK293-hTLR-7 mencionado anteriormente, se observó que la CE50 de ANA-122 era de 446 µM.



**17-A**, a las correspondientes formas activas, **ejemplo 1-A** y **ejemplo 14-A**, en presencia de hepatocitos humanos. La formación de las formas activas, **ejemplo 1-A** y **ejemplo 14-A**, se controló en el estudio. Por comparación, también se evaluó la conversión metabólica de famciclovir a penciclovir.

### **Suspensión de hepatocitos**

Se adquirió medio de siembra de hepatocitos criopreservados (n.º de cat.: PY-HMD-01) a través de RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd. Los hepatocitos humanos criopreservados (n.º de cat.: X008005, n.º de lote: VRR) se adquirieron a través de In Vitro Technologies (Baltimore, MD).

La suspensión madre de hepatocitos se preparó a partir de hepatocitos criopreservados en medio de siembra a una concentración de  $1,8 \times 10^6$  células/ml.

### **Soluciones de trabajo de los compuestos**

Los compuestos se disolvieron en DMSO para producir soluciones madre 50 mM. Se diluyeron 10 µl de la solución madre en 5 ml de medio de siembra para obtener una solución de trabajo 100 µM.

### **Incubaciones**

Las suspensiones de reacción se prepararon en placas de cultivo celular de 24 pocillos mezclando 200 µl de suspensión de hepatocitos (de cinomolgo o humanos) y 200 µl de solución de trabajo. La incubación final contenía  $0,9 \times 10^6$  células/ml y 50 µM de compuesto. Las mezclas anteriores se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 %, con agitación a 150 rpm.

### **Preparación de muestras para análisis**

Después de 180 min de incubación, se transfirieron 200 µl de la mezcla de incubación a un tubo de 1,5 ml y se inactivó con 400 µl de solución de parada (acetonitrilo enfriado en hielo con tolbutamida 0,2 µM como patrón interno). Las muestras se centrifugaron a 12000 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes resultantes se sometieron a análisis por CL-EM/EM.

Las curvas de calibración se prepararon del siguiente modo. A 200 µl de suspensión de células (densidad celular de 1,8 millones de células/ml), se le añadieron 198 µl de medio de siembra de hepatocitos y 2 µl de las concentraciones adecuadas del compuesto en DMSO. Las muestras se mezclaron

completamente y se transfirieron 200 µl de la muestra a 400 µl de la solución de parada (véase más arriba). El intervalo de la curva patrón es de 1 µM a 25 µM.

**Bioanálisis**

Los compuestos se cuantificaron en un instrumento de CL-EM/EM API5500 en el modo MRM de IEN positiva. Los resultados de la conversión de profármaco y de generación de metabolito se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2: Concentración de los metabolitos formados en hepatocitos humanos después de 3 horas de incubación con 50 µM de profármacos.**

| Ejemplo n.º | Producto Metabolizado | Concentración de producto en hepatocitos humanos (µM) |
|-------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| 2-A         | 1-A                   | 8,7                                                   |
| 3-A         | 1-A                   | 19,3                                                  |
| 4-A         | 1-A                   | 10,3                                                  |
| 16-A        | 14-A                  | 7,3                                                   |
| 17-A        | 14-A                  | 7,3                                                   |
| Famciclovir | Penciclovir           | 23,5                                                  |

En hepatocitos humanos, los compuestos **ejemplo 2-A**, **ejemplo 3-A**, **ejemplo 4-A**, **ejemplo 16-A** y **ejemplo 17-A** así como famciclovir fueron metabolizados para dar los correspondientes metabolitos activos del **ejemplo 1-A**, **ejemplo 14-A** y penciclovir, respectivamente.

**Ejemplo 45**

**El ejemplo 1-A agonista de TLR7 activa a TLR7 murino**

La potencia del agonista de TLR7, **ejemplo 1-A** para activar a TLR7 murino se evaluó usando una línea celular HEK293-Blue-mTLR7 estable disponible a través de InvivoGen (n.º de cat.: hkb-mtlr7, San Diego, California, EE.UU.), De manera similar a HEK293-Blue-hTLR7 descrita en el ejemplo 43, HEK293-Blue-mTLR7 están diseñadas para estudiar la estimulación de TLR7 murino controlando la activación de NF-κB. Se situó un gen indicador SEAP bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a NF-κB y AP-1. La expresión de SEAP se indujo mediante la activación de NF-κB y AP-1 tras la estimulación de TLR7 murino con ligandos de TLR7. La expresión de SEAP en el sobrenadante de cultivo celular se determinó usando un kit QUANTI-Blue™ (n.º de cat.: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE.UU.), un medio de detección que vira

a púrpura/azul en presencia de fosfatasa alcalina, a una longitud de onda de 655 nm.

Se incubaron células HEK293-Blue-mTLR7 a una densidad de 250.000~450.000 células/ml en un volumen de 180 µl en una placa de 96 pocillos en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía glucosa a 4,5 g/l, penicilina a 50 U/ml, estreptomina a 50 mg/ml, normocina a 100 mg/ml, L-glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10 % (v/v) inactivado por calor durante 24 horas. Entonces se incubaron células HEK293 con 20 µl de compuesto de ensayo en una dilución en serie en presencia de DMSO final al 1 % a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> durante 20 horas. Se incubaron 20 µl del sobrenadante de cada pocillo con 180 µl de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 horas y se midió la absorbancia a 655 nm usando un espectrofotómetro.

Tal como se muestra en la **figura 1**, el **ejemplo 1-A** activa a TLR7 murino de manera dependiente de la dosis con una CE50 de 71,8 µM.

#### **Ejemplo 46**

##### **El ejemplo 1-A agonista de TLR7 induce citocinas antivirales en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) *in vitro***

Para demostrar la activación de TLR7 en leucocitos por el compuesto de la presente invención, los PBMC murinos (disponibles a través de ALLCells, LLC.) se sometieron a estimulación con **ejemplo 1-A**. Se sembraron 70 millones de PBMC murinos (raza C57bl/6) en cada pocillo de una placa de 24 pocillos a las concentraciones de  $2 \times 10^6$ /ml en 1,5 ml de medio RPMI-1640 que contenía suero fetal bovino al 10 %. Los PBMC sembrados se incubaron con **ejemplo 1-A** a un intervalo de concentraciones desde 2 hasta 10 µM durante 24 horas. Se recogieron 50 µl del medio de cultivo celular y se analizaron con un kit multicanal Procarta de 36 canales (ebioscience EPX360-26092-901, eBioscience), que medía los niveles de 15 analitos de citocinas, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Tal como se muestra en la **figura 2**, se observaron altos niveles de IFN-α, IP10, TNFα e IL-6 inducidos por el **ejemplo 1-A** de manera dependiente de la dosis. Los niveles aumentados de estas citocinas en los PBMC estimulados demuestran que el agonista de TLR7, **ejemplo 1-A** induce la activación inmunitaria y tiene el potencial de tratar enfermedades infecciosas.

Ejemplo 47

El ejemplo 4-A reduce el ADN y HBsAg de VHB en un modelo de AAV-VHB

Se evaluó al **ejemplo 4-A** respecto de su eficacia antiviral *in vivo* usando un modelo de ratón de AAV-VHB. Este modelo de ratón para la infección por VHB se generó inyectando a ratones C57BL/6 con un virus adeno-asociado recombinante (AAV) que porta un genoma de VHB (virus de la hepatitis B) replicable (AAV-HBV). A las 2-3 semanas después de la infección, se detectaron altos niveles de marcadores virales de VHB, tales como ADN genómico y HBsAg de VHB (antígeno de superficie del VHB), en los sueros de los animales infectados. Con una viremia de VHB persistente y un sistema inmunitario completamente competente, el modelo AAV-VHB es adecuado para investigar la eficacia *in vivo* del **ejemplo 4-A**.

Se llevaron a cabo dos estudios *in vivo* independientes para evaluar la potencia antiviral del **ejemplo 4-A** a 100 mg/kg y 300 mg/kg respectivamente. Para cada estudio, se usaron diez ratones macho C57BL/6 macho de 4-5 semanas de edad, libres de patógenos específicos, disponibles a través de Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences (SLAC) y se alojaron en un animalario en jaulas ventiladas individualmente en condiciones de temperatura y luz controladas siguiendo las directrices de cuidados animales de la institución. La reserva de virus AAV-VHB se compró a través de Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute (Pekín, China). Se inyectó a los ratones C57BL/6 con 200 µl de virus recombinante en suero salino tamponado mediante inyección en la vena caudal. Se extrajo sangre de los ratones en el día 14 después de la inyección para controlar los niveles de HBsAg, HBeAg, y de ADN genómico de VHB en suero, y se agruparon al azar basándose en estos niveles de biomarcador de VHB. Los ratones agrupados se trataron a continuación siguiendo el diseño del estudio mostrado en la tabla 3.

Tabla 3. Estudio *in vivo* en el modelo de AAV-VHB de ratón

| n.º de estudio | n.º de grupo | n.º de ratones | Tratamiento |               |                           |
|----------------|--------------|----------------|-------------|---------------|---------------------------|
|                |              |                | Compuesto   | Dosis (mg/kg) | Administración de fármaco |
| 1              | 1            | 5              | vehículo    | 0             | PO, QOD, 42D              |
|                | 2            | 5              | Ejemplo 4-A | 100           |                           |
| 2              | 3            | 5              | vehículo    | 0             |                           |
|                | 4            | 5              | Ejemplo 4-A | 300           |                           |

Los ratones en los grupos 1 y 3 se trataron con placebo de vehículo (Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 %, y parabenos al 0,1 % en agua); Se dosificó a los ratones en los grupos 2 y 4 por vía oral con ejemplo 4-A a 100 mg/kg y 300 mg/kg respectivamente, cada dos días (QOD). Se trató a todos los ratones durante un total de 6 semanas. Se recogieron muestras de suero dos veces a la semana para controlar los niveles de biomarcadores de VHB. El HBsAg en suero se midió usando el kit CLIA (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Zhengzhou, China) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El límite inferior de cuantificación (LIC) para HBsAg fue de 0,1 ng/ml. Se usó una dilución en suero de 500 veces (para HBsAg) para obtener valores dentro del intervalo lineal de la curva patrón. El ADN de VHB en suero se extrajo usando el kit MagNA Pure 96 NA y el kit Viral NA Small Volume (Roche) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras de ADN se analizaron mediante PCR cuantitativa (qPCR) en tiempo real usando conjuntos de cebador y sonda específicos de VHB para la amplificación y detección específica de una región del genoma del VHB de 128 pb del nucleótido 2969 al 3096. El LIC para el ADN de VHB fue de 20 copias/μl.

Tal como se muestra en la **figura 3**, después del tratamiento de 6 semanas, el **ejemplo 4-A** a 100 mg/kg indujo una reducción mayor de 2-log en el ADN de VHB y una reducción de 1,5 log en HBsAg. A una dosis mayor de 300 mg/kg, el **ejemplo 4-A** redujo el ADN de VHB en más de 3-log y HBsAg en 2,7-log al final del tratamiento. Los resultados de este estudio demuestran claramente la eficacia antiviral *in vivo* del **ejemplo 4-A** y destaca el potencial de los compuestos de la presente invención para desarrollar nuevas terapias para enfermedades infecciosas.