

AGONISTAS DE TLR7

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención proporciona agonistas de TLR7 y sus usos en aplicaciones terapéuticas. La invención proporciona métodos para tratar infecciones, trastornos inmunológicos y cáncer usando agonistas de TLR7.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El objetivo final de la inmunoterapia contra el cáncer es la erradicación de las células tumorales por parte del sistema inmunológico. Tanto el brazo innato como el adaptativo del sistema inmunológico pueden contribuir a la erradicación de las células tumorales, con células asesinas naturales (NK) y células T, respectivamente, como jugadores clave. En la respuesta inmune adaptativa contra las células tumorales es crucial la activación de linfocitos T citotóxicos (CTLs) CD8+, los cuales son capaces de explotar su potencial citotóxico contra células tumorales después del reconocimiento de antígenos asociados a tumores (TAAs). La activación de células CD8+ sin estimulación previa se produce a través de células presentadoras de antígenos (APCs), en donde las células dendríticas (DCs) se consideran como las APC más profesionales. Estas células capturan y procesan los TAAs, presentando los epítomos en su membrana en asociación con las moléculas del complejo mayor histocompatibilidad (MHC). La maduración de las APC por señales de peligro es fundamental para la presentación de epítomos de forma estimulante a las células T.

[0003] La tolerancia de las células T periféricas contra TAA Evita una respuesta inmune eficaz a los tumores, a pesar del potencial de las células T específicas de TAA para eliminar las células tumorales. Los enfoques para romper esta tolerancia de las células T contra los TAA se pueden dividir en dos grupos: (a) inmunoterapia activa específica (también conocidas como vacunas contra el cáncer) y (b) inmunoterapia pasiva específica (por transferencia adoptiva de células T antitumorales o por anticuerpos monoclonales). La inmunogenicidad deficiente de las células tumorales también es un problema potencial en la inmunoterapia contra el cáncer. Esta baja inmunogenicidad es el resultado del hecho de que los TAA son en su mayoría autoantígenos, y también debido a la regulación a la baja del antígeno leucocitario humano y las moléculas coestimuladoras en las membranas de las células tumorales. Además, las células

tumorales inhiben activamente el sistema inmunológico mediante la secreción de factores inmunosupresores que interfieren con la función de las células T y DC.

[0004] Los receptores similares a Toll (TLRs) son una clase de proteínas que desempeñan un papel clave en el sistema inmunológico innato. Los TLRs son un tipo de receptor de reconocimiento de patrones (PRR) y reconocen moléculas que se encuentran ampliamente compartidas por patógenos pero que se pueden distinguir de las moléculas del huésped, colectivamente denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Estos son receptores únicos, no catalíticos, que atraviesan la membrana que generalmente son expresados en células centinelas tales como macrófagos y células dendríticas, que reconocen moléculas estructuralmente conservadas derivadas de microbios.

[0005] TLRs 3, 7, 8, y 9 forman un grupo de TLRs intracelulares y que reconocen ácidos nucleicos bacterianos o virales. El ligando natural para TLR7 y TLR8 es el ARN monocatenario que es rico en guanosina y/o uridina. TLR7 y TLR8 también son activados por ciertos pequeños compuestos sintéticos. Los derivados de imidazoquinolina imiquimod (R837) y resiquimod (R848) fueron descritos como ligandos TLR7 en ratones (Hemmi et al., 2002, Nat. Immunol. 3:196–200). Adicionalmente, el análogo de guanosina loxoribina fue identificado como un ligando TLR7 (Heil et al., 2003, Eur. J. Immunol. 33:2987–2997). Ligandos adicionales a TLR7 y/o TLR8 incluyen CL097 (3M-001), 852A y CL075.

[0006] A pesar de las similitudes estructurales entre TLR7 y TLR8, su activación tiene distintas consecuencias sobre las células inmunitarias innatas y la posterior producción de citocinas. Los agonistas TLR8 se han reportado como mucho más eficaces que los agonistas de TLR7 en la inducción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleuquina (IL)-12, y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α , en células mononucleares de sangre periférica (PBMC). En contraste, los agonistas de TLR7 supuestamente activan las células dendríticas plasmocitoides e inducen la producción de interferón (IFN)- α .

[0007] Tras el descubrimiento de la eficacia del agonista TLR7/8 imiquimod para proteger a los conejillos de indias de la infección por el virus del herpes, imiquimod también demostró ser eficaz contra varios tumores murinos trasplantables. Se reportó que la respuesta clínica al tratamiento tópico con imiquimod (Aldara® 5% crema) era eficaz tanto para los tumores

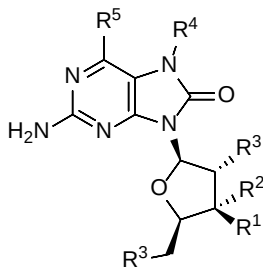
cutáneos primarios como para las metástasis cutáneas. En estos informes, no se aplicó TAAs, y los efectos potenciadores del sistema inmunológico del imiquimod fueron suficientes para provocar una respuesta antitumoral. El tratamiento con Imiquimod también se reportó como asociado con la reversión parcial o total de la expresión aberrante de algunos genes en las queratosis actínicas premalignas, lo que demuestra la capacidad del imiquimod para prevenir el desarrollo de cáncer.

[0008] Aunque el tratamiento con agonistas de TLR7 en el cáncer tópico muestran buenos efectos anticancerígenos, ha sido un desafío administrar estos agonistas por vía oral o sistémica. En un estudio clínico de fase II en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, R848 se administró por vía oral y mostró efectos terapéuticos sobre los títulos del virus de la hepatitis en plasma, pero con toxicidad limitante de la dosis. En otro estudio, el agonista TLR7 denominado 852A fue probado en un estudio de fase II en pacientes con melanoma metastásico con tres dosis intravenosas semanales. El estudio mostró una estabilización prolongada de la enfermedad en algunos pacientes, incremento IFN α y IP-10 séricos, pero con toxicidad limitante de la dosis en dos pacientes. Estos estudios indican que el uso sistémico de los agonistas de TLR7, en pacientes, puede ser un desafío debido a la ventana terapéutica estrecha.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La presente invención se refiere en general a compuestos útiles como agonistas de TLR7, composiciones de los mismos, métodos para su fabricación, y métodos para su uso.

[0010] En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos agonistas de TLR7 de acuerdo con la Formula **I**:



I

En donde,

R^1 es $-H$, $-OH$, $-O-C(O)-R^6$ o $-F$,

R^2 es $-H$ o $-F$,

R^3 es independientemente $-OH$ o $-O-C(O)-R^7$,

R^4 es $-alquilo(C_1-C_8)$, $-alquenilo(C_1-C_8)$, $-alquinilo(C_1-C_8)$, $-haloalquilo(C_1-C_8)$, $-(CH_2)_n(cicloalquilo)$, $-(CH_2)_n(heterociclilo)$, $-(CH_2)_n(arilo)$, $-(CH_2)_n(heteroarilo)$ o $-(CH_2)_nC(O)OR^6$,

R^5 es $-H$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SH$ o $-Cl$,

R^6 y R^7 son independientemente $-alquilo(C_1-C_8)$ o $arilo$,

n es un número entero 1, 2, 3, 4 o 5,

en donde cada uno de $alquilo$, $cicloalquilo$, $alquenilo$, $alquinilo$, $haloalquilo$, $arilo$, $heteroarilo$ y $heterociclilo$ se encuentran independiente y opcionalmente sustituidos por CN , NO_2 , halógeno, $alquilo(C_1-C_3)$, $haloalquilo(C_1-C_3)$, $arilo$, $heteroarilo$, OH , $alquenilo$, $alquinilo$, $O-alquilo(C_1-C_3)$, $O-(alquilen)arilo$, $O-(alquilen)heteroarilo$, $C(O)R^8$, $S-alquilo(C_1-C_8)$, $S(O)alquilo$, $SO_2alquilo$, $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8R^8$, $C(O)NR^8SO_2alquilo$, NR^8R^8 , $NR^8(CO)OR^8$, $NH(CO)R^8$, $NH(SO_2)alquilo$ o $NH(SO_2)NR^8R^8$, y R^8 es independientemente $-H$, $-OH$, $-(C_1-C_8)alquilo$, $cicloalquilo$, $heterociclilo$, o los dos R^8 's de $C(O)NR^8R^8$ o NR^8R^8 combinados juntos con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0011] En otras realizaciones, los compuestos agonistas de TLR7 de la invención se puede utilizar solo o en asociación con otros, tales como otros agentes terapéuticos y procedimientos terapéuticos, para tratar o prevenir el cáncer o una infección o enfermedad infecciosa en un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención.

[0012] En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Formula I o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente. Composiciones farmacéuticas que comprende un portador

farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, en asociación con otros agentes terapéuticos también forman parte de la presente invención.

[0013] Las realizaciones anteriores y otros aspectos de la invención son fácilmente evidentes a partir de la lectura de la descripción detallada que se presenta a continuación. Con este fin, en este documento se establecen varias referencias que describen con más detalle cierta información de forma más detallada, procedimientos, compuestos y/o composiciones, y cada uno de ellos se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0014] La presente invención proporciona compuestos tales como agonistas de TLR7. La presente invención incluye agonistas de TLR7 que activan TLR7 sin la activación sustancial de TLR8.

Definiciones

[0015] Con el fin de que la invención se entienda más fácilmente, ciertos términos técnicos y científicos se definen específicamente a continuación. A menos que se defina específicamente en otra parte de este documento, todos los demás términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el significado que es comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

[0016] En la siguiente descripción se establecen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión profunda de varias realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención se puede poner en práctica sin estos detalles. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente especificación y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la misma, tales como, "que comprende" y "comprendiendo" son para ser interpretadas en un sentido abierto e inclusivo (Es decir, como "incluida, pero no limitada a").

[0017] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" o "la realización" significa que una característica particular, la estructura o característica descritas en relación con la realización se incluyen en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en la realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no necesariamente se refieren todas a la misma realización. Además, las

características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0018] Tal como se usa en este documento, incluidas las reivindicaciones que se adjuntan, las formas singulares de palabras tales como "un," "una," y "el" incluyen sus correspondientes referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0019] "Administración" y "tratamiento", tal como se aplica a un animal, humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano o fluido biológico, se refiere al contacto de un producto farmacéutico exógeno, terapéutico, agente de diagnóstico o composición para el animal, humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. El tratamiento de una célula comprende el contacto de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde el fluido está en contacto con la célula. "Administración" y "tratamiento" también significa tratamientos in vitro y ex vivo, por ejemplo, de una célula, por un reactivo, diagnóstico, compuesto de unión o por otra célula.

[0020] "Tratar" o "tratamiento" significa la administración de un agente terapéutico, tales como una composición que contenga cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la presente invención, interna o externamente a un sujeto o paciente que tiene uno o más síntomas de enfermedad, o ser sospechosa de tener una enfermedad, Para los que la agente tiene actividad terapéutica. De forma típica, el agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz para aliviar uno o más síntomas de enfermedad en el sujeto o la población tratados, ya sea induciendo la regresión o inhibiendo la progresión de tal síntoma(s) en cualquier grado clínicamente mensurable. La cantidad de un agente terapéutico que es eficaz para aliviar cualquier síntoma de enfermedad, en particular, puede variar según diversos factores como el estado de la enfermedad, edad y peso del paciente, y la capacidad del fármaco para provocar una respuesta deseada en el sujeto. El alivio de un síntoma de la enfermedad puede evaluarse mediante cualquier medida clínica que usen normalmente los médicos u otros proveedores de atención médica capacitados para evaluar la gravedad o el estado de progresión de ese síntoma.

[0021] "Amino" se refiere al sustituyente -NH₂.

[0022] "Aminocarbonilo" se refiere al sustituyente -C(O)NH₂.

[0023] "Carboxilo" se refiere al sustituyente -CO₂H.

[0024] “Carbonilo” se refiere a un grupo -C(O)- o -C(=O)- . Ambas notaciones se usan indistintamente dentro de la especificación.

[0025] “Ciano” se refiere al sustituyente $\text{-C}\equiv\text{N}$.

[0026] “Acetilo” se refiere al sustituyente -C(O)CH_3 .

[0027] “Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al sustituyente -OH .

[0028] “Oxo” se refiere a un sustituyente $=\text{O}$.

[0029] “Tio” o “tiol” se refiere a un sustituyente -SH .

[0030] “Alquilo” se refiere a un radical consistente en una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de una a doce átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), y el cual se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. A manera de ejemplo los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y los que son similares. Estructuras con las cuales el grupo alquilo puede ser sustituido son seleccionados a partir de, pero no necesariamente limitados al, grupo que consiste de hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, tioalcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, ya sea desprotegido, o protegido según sea necesario, tal como es conocido por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se encuentra revelado en Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Second Edition, 1991.

[0031] “Alquilo inferior” tienen el mismo significado que se le dio antes a alquilo pero que tiene de uno a tres átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$).

[0032] “Alquenilo” se refiere a un grupo alquilo no saturado que tiene al menos un doble enlace y de dos a doce átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$), de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$), y el cual se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, y los que son similares.

[0033] “Alquinilo” se refiere a un grupo alquilo no saturado que tiene al menos un enlace triple y de dos a doce átomos de carbono (alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$), de dos a diez átomos de carbono

(alquinilo C₂-C₁₀) de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C₂-C₆), y el cual se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y los que son similares.

[0034] “Alquileo” o “alquileo” se refiere a una cadena hidrocarbonada (alquilo) lineal o ramificada divalente enlazada al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, respectivamente. Los alquileos pueden tener de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, n-butileno, y los que son similares. La cadena alquileo está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena alquileo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de carbono o cualquiera de las dos cadenas átomos de carbono dentro de la cadena. “Alquileo opcionalmente sustituido” se refiere a alquileo o alquileo sustituido.

[0035] “Alcoxi” se refiere a un radical de la formula -OR_a en donde R_a es un alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se encuentran limitados a -O-metilo (metoxi), -O-etilo (etoxi), -O-propil (propoxi), -O-isopropilo (iso propoxi) y los que son similares.

[0036]

[0037] “Ariilo” se refiere a un sistema radical de anillo hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Ejemplos de ariilos son sistemas radicales de anillos hidrocarbonados que comprenden hidrógeno y de 6 a 9 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; sistemas radicales de anillos hidrocarbonados que comprenden hidrógeno y de 9 a 12 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; sistemas radicales de anillos hidrocarbonados que comprenden hidrógeno y de 12 a 15 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; o sistemas radicales de anillos hidrocarbonados que comprenden hidrógeno y de 15 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para propósitos de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente. Los radicales ariilo incluyen, pero no se encuentran limitados a, radicales ariilo derivados a partir de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, s-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno, y trifenileno. “Ariilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo ariilo o un grupo ariilo

sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con, pero no necesariamente limitado a, una o más estructuras seleccionadas a partir del grupo consistente de hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, Ya sea desprotegido, o protegido según sea necesario, tal como es conocido por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se encuentra revelado en Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Second Edition, 1991.

[0038] "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado estable no-aromático monocíclico o policíclico que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, tres a nueve átomos de carbono, tres a ocho átomos de carbono, tres a siete átomos de carbono, tres a seis átomos de carbono, tres a cinco átomos de carbono, un anillo con cuatro átomos de carbono, o un anillo con tres átomos de carbono. El anillo cicloalquilo puede estar saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y los que son similares.

[0039] "Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo que aquí se describe el cual se encuentra fusionado a una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono sobre la estructura de anillo existente, el cual se vuelve parte del anillo heterociclilo fusionado o el anillo heteroarilo fusionado puede ser reemplazado con un átomo de nitrógeno.

[0040] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo (bromuro), cloro (cloruro), floro (fluoruro), o iodo (ioduro).

[0041] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, tal como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con un halógeno (radicales halo), tal como se ha definido anteriormente. Los átomos halógenos pueden ser los mismos o ser diferentes. Ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y los que son similares.

[0042] “Heterocíclico”, “heterociclo”, o “anillo heterocíclico” se refiere a un radical estable saturado o insaturado de 3- a 18-miembros el cual consiste de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos, por ejemplo, uno a cinco heteroátomos, uno a cuatro heteroátomos, uno a tres heteroátomos, o uno a dos heteroátomos seleccionados a partir del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterociclos incluyen pero no se encuentran limitados a radicales estables de 3-15 miembros saturados o insaturados, radicales estables de 3-12 miembros saturados o insaturados, radicales estables de 3-9 miembros saturados o insaturados, radicales estables de 8- miembros saturados o insaturados, radicales estables de 7- miembros saturados o insaturados, radicales estables de 6- miembros saturados o insaturados radicales, o radicales estables de 5- miembros saturados o insaturados.

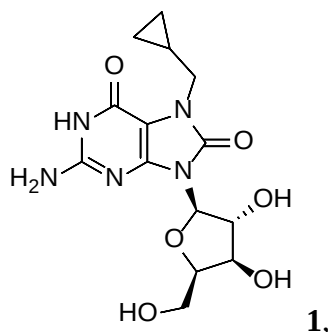
[0043] A menos que se establezca de forma diferente en la presente memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de radicales heterocíclicos no-aromáticos incluyen, pero no se encuentran limitados a, azetidínilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo imidazolinilo, imidazolidínilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidínilo, 2-oxopirrolidínilo, oxazolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidínilo, pirazolidínilo, quinuclidínilo, tiazolidínilo, tetrahidrofurilo, tietanilo, tritiano, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, tiamorfolínilo, 1-oxo-tiomorfolínilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolínilo. Los heterociclilos incluyen heteroarilos tal como se define en el presente documento, y ejemplos de heterociclilos aromáticos son enumerados en la definición de heteroarilos que se da a continuación.

[0044] “Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema de anillo de 5- a 14-miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un anillo estable de 5-12 miembros, un anillo estable de 5-10 miembros, un anillo estable de 5-9 miembros, un anillo estable de 5-8 miembros, un anillo estable de 5-7 miembros, o un anillo estable 6 miembros, el

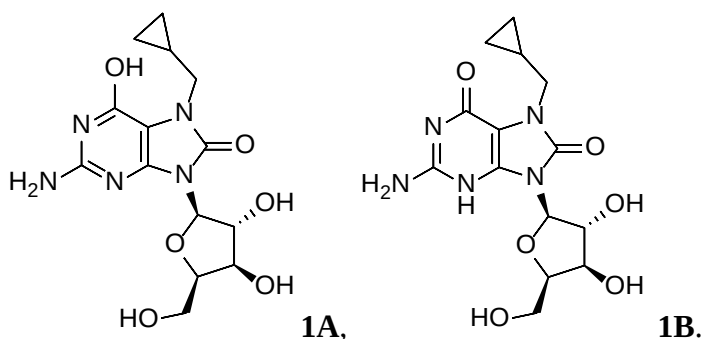
cual comprende al menos 1 heteroátomo, al menos 2 heteroátomos, al menos 3 heteroátomos, al menos 4 heteroátomos, al menos 5 heteroátomos o al menos 6 heteroátomos. Los heteroarilos pueden ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo puede ser un miembro de una anillo aromático o no-aromático, con la condición de que al menos un anillo en el heteroarilo sea aromático.

Ejemplos incluyen, pero no se encuentran limitados a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienil (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienil).

[0045] Los compuestos de la invención pueden presentar el fenómeno de tautomería. Si bien la Fórmula I puede no representar expresamente todas las formas tautoméricas posibles, Debe entenderse que la Fórmula I pretende representar cualquier forma tautomérica del compuesto representado y no debe limitarse simplemente a una forma de compuesto específico representado por el dibujo de la fórmula. Por ejemplo, cuando R⁵ es OH Se entiende para la Fórmula I que independientemente de si los sustituyentes se muestran en su forma enol o ceto como se muestra a continuación, ellos representan el mismo compuesto. Será evidente para un experto en la técnica, que compuestos como el compuesto 1:



puede existir en formas tautoméricas tales como compuestos **1A** y **1B**:



[0046] "Molécula de ácido nucleico aislada" o "polinucleótido aislado" significa un ADN o ARN genómico, mRNA, cADN, o de origen sintético o algunas combinaciones de los mismos, los cuales no están asociados con todo o una porción de un polinucleótido, en donde el polinucleótido aislado se encuentra en la naturaleza, o está enlazado a un polinucleótido que no se encuentra en la naturaleza. Para los propósitos de esta divulgación, debe entenderse que " una molécula de ácido nucleico que comprende" una secuencia de nucleótidos en particular no incluye cromosomas intactos. Las moléculas de ácido nucleico aisladas "que comprenden" secuencias de ácido nucleico específicas pueden incluir, además de las secuencias especificadas, secuencias codificantes de hasta diez o incluso hasta veinte o más de otras proteínas o porciones o fragmentos de las mismas, o puede incluir secuencias reguladoras unidas operativamente que controlan la expresión de la región codificante de las secuencias de ácido nucleico indicadas, y/o pueden incluir secuencias de vectores.

[0047] La frase "secuencias de control " se refiere a secuencias de ADN necesarias para la expresión de una secuencia codificante unida operativamente en un organismo huésped particular. Las secuencias de control adecuadas para procariotas, por ejemplo, incluyen un

promotor, opcionalmente una secuencia operadora, y un sitio de unión al ribosoma. Se sabe que las células eucariotas utilizan promotores, señales de poliadenilación y potenciadores.

[0048] Un ácido nucleico o polinucleótido está "Operativamente vinculado" cuando se coloca en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, ADN para una presecuencia o marcador secretor está operativamente ligado al ADN de un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está operativamente ligado a una secuencia codificante si afecta la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión a ribosoma está operativamente unido a una secuencia codificante si está posicionado para facilitar la traducción. Generalmente, pero no siempre, "Operativamente vinculado" significa que las secuencias de ADN que se enlazan son contiguas y, en el caso de un marcador de secreción, son contiguas en la fase de lectura. Sin embargo, los potenciadores no tienen que ser contiguos. La vinculación se logra mediante ligación en sitios de restricción convenientes. Si tales sitios no existen, los adaptadores de oligonucleótidos sintéticos o enlazadores se utilizan de acuerdo con la práctica convencional.

[0049] Tal como se usa aquí, las expresiones "célula," "línea celular" y "cultivo celular" se usan indistintamente y todas estas designaciones incluyen la progenie. De este modo, las palabras "transformantes" y "células transformadas" incluyen los cultivos de células y las células derivadas primarias de ellos sin tener en cuenta el número de transferencias. También se entiende que no toda la progenie tendrá un contenido de ADN exactamente idéntico, debido a mutaciones deliberadas o inadvertidas. Se incluye la progenie mutante que tiene la misma función o actividad biológica que la que se seleccionó en la célula originalmente transformada. Cuando se pretenda usar designaciones distintas, quedará claro por el contexto.

[0050] Tal como se usa aquí, "secuencia de la línea germinal" se refiere a una secuencia de secuencias de ADN de inmunoglobulina no reorganizadas. Puede usarse cualquier fuente adecuada de secuencias de inmunoglobulinas no reorganizadas. Se pueden obtener secuencias de la línea germinal humana, por ejemplo, a partir de las bases de datos de líneas germinales JOINSOLVER en el sitio web del National Institute of Arthritis y Musculoskeletal and Skin Diseases of the United States National Institutes of Health. Pueden obtenerse secuencias de la línea germinal de ratón, por ejemplo, como se describe en Giudicelli *et al.* (2005) *Nucleic Acids Res.* 33:D256-D261.

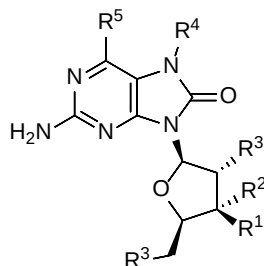
[0051] El término “en asociación con” indica que los componentes administrados en un método de la presente invención se puede formular en una sola composición para administración simultánea o se puede formular por separado en dos o más composiciones (*p. ej.*, un kit). Cada componente se puede administrar a un sujeto en un momento diferente al de cuando se administra el otro componente; por ejemplo, cada administración puede darse de forma no simultánea (*p. ej.*, por separado o secuencialmente) en varios intervalos durante un período de tiempo determinado. Además, los componentes separados pueden administrarse a un sujeto por el mismo o por una ruta diferente.

[0052] Tal como se usa aquí, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto agonista de TLR7 de la invención, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a una célula, tejido o sujeto, es eficaz para causar una mejora apreciable en uno o más síntomas de enfermedad, por ejemplo, en el cáncer o la progresión del cáncer. Una dosis eficaz se refiere además a que la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica del mismo es suficiente para dar como resultado una mejora al menos parcial de los síntomas, *p. ej.*, reducción o eliminación del tumor, falta de crecimiento del tumor, aumento del tiempo de supervivencia. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual administrado solo, una dosis efectiva se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, una dosis eficaz se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya sea que se administren en combinación, en serie o simultáneamente. Una cantidad efectiva de un agente terapéutico resultará en una mejora de una medida o parámetro de diagnóstico por al menos 10%; usualmente por al menos 20%; preferiblemente al menos aproximadamente 30%; más preferiblemente al menos 40%, y aún más preferiblemente por al menos 50%. Una cantidad efectiva también puede conllevar a una mejora en una medida subjetiva, en los casos en que se utilizan medidas subjetivas, en la evaluación de la gravedad de la enfermedad.

[0053] Un “sujeto” puede ser un mamífero tal como un humano, perro, gato, caballo, vaca, ratón, rata, mono (*p. ej.*, mono cynomolgus, *p. ej.*, *Macaca fascicularis*) o conejo. En realizaciones preferidas de la invención, el sujeto es un sujeto humano.

Agonistas de TLR7

[0054] Un aspecto la invención comprende compuestos agonistas de TLR7 de la Formula I:



I

En donde,

R¹ es -H, -OH, -O-C(O)-R⁶ o -F,

R² es -H o -F,

R³ es independientemente -OH o -O-C(O)-R⁷,

R⁴ es -alquilo(C₁-C₈), -alquenilo(C₁-C₈), -alquinilo(C₁-C₈), -haloalquilo(C₁-C₈), -(CH₂)_n(cicloalquilo), -(CH₂)_n(heterociclilo), -(CH₂)_n(arilo), -(CH₂)_n(heteroarilo) o -(CH₂)_nC(O)OR⁶,

R⁵ es -H, -OH, -OCH₃, -SH o -Cl,

R⁶ y R⁷ son independientemente -alquilo(C₁-C₈) o arilo,

n es un número entero 1, 2, 3, 4 o 5,

en donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se encuentran independiente y opcionalmente sustituidos por CN, NO₂, halógeno, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, OH, alquenilo, alquinilo, O-(C₁-C₃)alquilo, O-(alquilen)arilo, O-(alquilen)heteroarilo, C(O)R⁸, S(C₁-C₈)alquilo, S(O)alquilo, SO₂alquilo, C(O)OR⁸, C(O)NR⁸R⁸, C(O)NR⁸SO₂alquilo, NR⁸R⁸, NR⁸(CO)OR⁸, NH(CO)R⁸, NH(SO₂)alquilo o NH(SO₂)NR⁸R⁸, y R⁸ es independientemente -H, -OH, -(C₁-C₈)alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o los dos R⁸'s de C(O)NR⁸R⁸ o NR⁸R⁸ combinados juntos con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0055] En una realización R¹ es -H, -OH, o -F.

- [0056] En una realización R^1 es -OH.
- [0057] En una realización R^1 es -H
- [0058] En una realización R^1 es -F
- [0059] En una realización R^2 es -H o -F.
- [0060] En una realización R^2 es -H
- [0061] En una realización R^2 es -F
- [0062] En una realización R^3 es -OH o -O-C(O)-CH₃.
- [0063] En una realización R^3 es -OH.
- [0064] En una realización R^3 es -O-C(O)-CH₃.
- [0065] En una realización R^1 y R^3 son independientemente -OH.
- [0066] En una realización R^1 y R^3 son independientemente -O-C(O)-CH₃.
- [0067] En una realización R^4 es -(CH₂)(ciclopropilo), -CH₂C≡CH, -(CH₂)₃CH₃ o -CH₂CF₃.
- [0068] En una realización R^4 es -(CH₂)(ciclopropilo).
- [0069] En una realización R^4 es -CH₂C≡CH.
- [0070] En una realización R^4 es -(CH₂)₃CH₃.
- [0071] En una realización R^4 es -CH₂CF₃.
- [0072] En una realización R^5 es -H o -OH.
- [0073] En una realización R^5 es -H.
- [0074] En una realización R^5 es -OH.
- [0075] En una realización R^7 es -(C₁-C₈)alquilo.
- [0076] En una realización R^7 es -CH₃.
- [0077] En una realización R^8 es -H, -OH, -CH₃, o -CH₂CH₃.
- [0078] En una realización R^8 es -H.

[0079] En una realización R^8 es -OH.

[0080] En una realización R^8 es -CH₃.

[0081] En una realización R^8 es -CH₂CH₃.

[0082] En una realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **1** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0083] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **2** el cual puede ser denominado como 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona; o 7-alil-2-amino-9-(β-D-xilofurosil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0084] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **3** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0085] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **4** el cual puede ser denominado como (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il) tetrahidrofuran-3,4-diilo diacetato, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **27** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0087] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **30** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-

(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0088] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **29** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0089] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **26** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0090] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **32** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0091] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **31** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0092] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **28** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0093] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **32S** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal

farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0094] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **31S** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0095] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **135** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0096] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el compuesto **337** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0097] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **336** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-butil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0098] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **37** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0099] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **225** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-

2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00100] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **224** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-butil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00101] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **138** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00102] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **343** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00103] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **342** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00104] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **80** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00105] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **231** el cual puede ser denominado como 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00106] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **230** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00107] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **134** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00108] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **335** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00109] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **334** el cual puede ser denominado como acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00110] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **77** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00111] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **223** el cual puede ser denominado como 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00112] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es el Compuesto **222** el cual puede ser denominado como acetato de ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00113] En otra realización el compuesto de la Formula **I** es seleccionado a partir de la Tabla 1, con loxoribina como comparativo.

Tabla 1. Compuestos de la Formula **I**

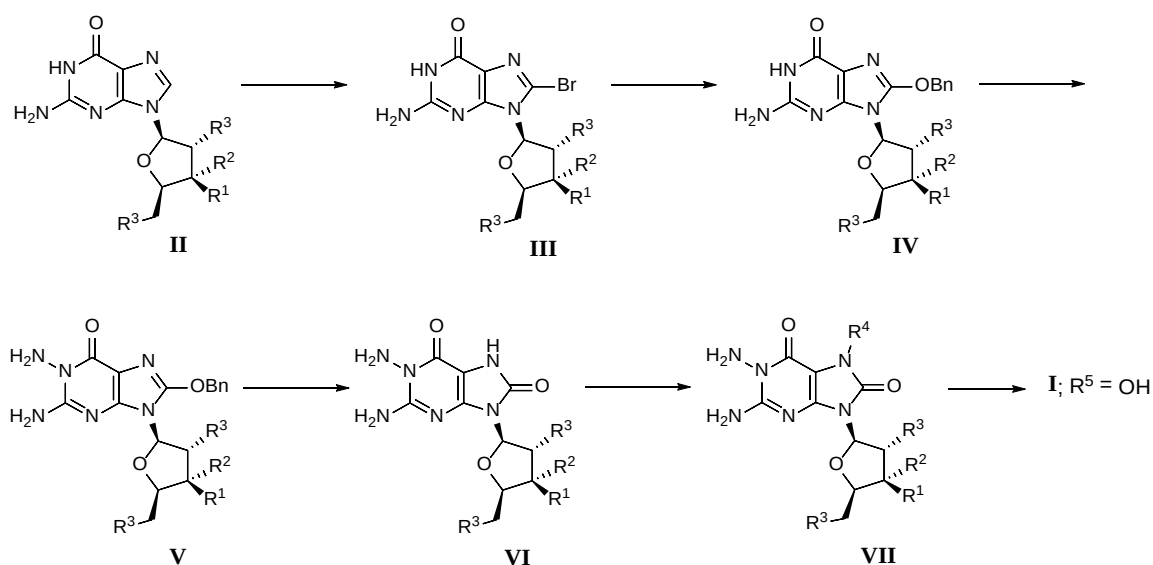
COMPUESTO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Loxoribina	-H	-OH	-OH	-CH ₂ -CH=CH ₂	-OH
Compuesto 1	-OH	-H	-OH	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-OH
Compuesto 2	-OH	-H	-OH	-CH ₂ -CH=CH ₂	-OH
Compuesto 3	-OH	-H	-OH	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-H
Compuesto 4	--O-C(O)-CH ₃	-H	--O-C(O)-CH ₃	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-H
Compuesto 26	-H	-H	-OH	-CH ₂ C≡CH	-OH
Compuesto 30	-H	-H	-OH	-CH ₂ C≡CH	-H
Compuesto 29	-H	-H	--O-C(O)-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	-H
Compuesto 27	-H	-F	-OH	-CH ₂ C≡CH	-OH
Compuesto 32	-H	-F	-OH	-CH ₂ C≡CH	-H
Compuesto 31	-H	-F	--O-C(O)-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	-H
Compuesto 28	-F	-H	-OH	-CH ₂ C≡CH	-OH
Compuesto 32S	-F	-H	-OH	-CH ₂ C≡CH	-H
Compuesto 31S	-F	-H	--O-C(O)-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	-H
Compuesto 135	-H	-F	-OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-OH
Compuesto 337	-H	-F	-OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-H
Compuesto 336	-H	-F	--O-C(O)-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-H
Compuesto 37	-H	-H	-OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-OH
Compuesto 225	-H	-H	-OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-H
Compuesto 224	-H	-H	--O-C(O)-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-H
Compuesto 138	-H	-F	-OH	-CH ₂ CF ₃	-OH
Compuesto 343	-H	-F	-OH	-CH ₂ CF ₃	-H
Compuesto 342	-H	-F	--O-C(O)-CH ₃	-CH ₂ CF ₃	-H
Compuesto 80	-H	-H	-OH	-CH ₂ CF ₃	-OH
Compuesto 231	-H	-H	-OH	-CH ₂ CF ₃	-H
Compuesto 230	-H	-H	--O-C(O)-CH ₃	-CH ₂ CF ₃	-H
Compuesto 134	-H	-F	-OH	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-OH
Compuesto 335	-H	-F	-OH	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-H
Compuesto 334	-H	-F	--O-C(O)-CH ₃	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-H
Compuesto 77	-H	-H	-OH	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-OH
Compuesto 223	-H	-H	-OH	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-H
Compuesto 222	-H	-H	--O-C(O)-CH ₃	-(CH ₂)(ciclopropilo)	-H

Procedimiento Experimental General

[00114] Los compuestos de la Formula **I** se pueden preparar mediante los métodos generales que se describen a continuación.

[00115] En un método (Esquema 1) la preparación sintética puede originarse a partir de un análogo de nucleósido de guanosina **II** en donde R^1 puede ser H, OH, F y R^2 es H o F y R^3 es OH. EL C-8 de la base de guanina puede bromarse en las condiciones descritas por Holmes, et al., JACS, 1964, p.1242 y Sheu et al., JACS, 1995, p.6439 para generar un derivado 8-bromo-guanosina **III**. Se puede introducir oxígeno en el C-8 mediante un desplazamiento S_NAr del bromo de **III** con un alcóxido de alcohol bencílico descrito por Holmes, et al., JACS, 1965, p.1772 y Sheu et al., JACS, 1995, p.6439 para generar un derivado 8-benciloxo-guanosina **IV**. Antes de la desbencilación del oxígeno en C-8 es necesario proteger el nitrógeno en la posición N-1 con el fin de lograr la alquilación selectiva de N-7 Broom et al., JOC, 1969, p.1025 describe la aminación del N-1 de la guanosina que, en esencia, actúa como un grupo protector. De este modo, intermediario **IV** puede ser expuesto a ácido hidroxiloamin-O-sulfónico en condiciones básicas para generar un derivado de N-1 amino-guanosina **V**. A continuación, el grupo bencilo se puede eliminar del oxígeno C-8 en una serie de condiciones de reacción de desterificación, preferiblemente a través de hidrogenación catalítica con paladio metálico para generar urea cíclica intermediaria **VI**. La alquilación N-7 del intermediario **VI** se puede lograr en condiciones básicas con R^4 -Lv para generar un intermediario N-7 alquilo **VII**. R^4 es un grupo alquilo C_1 - C_8 y Lv se define como un grupo saliente, como un átomo de halógeno, OSO_2CH_3 (mesilato), OSO_2CF_3 (triflato), o OSO_2Ar , en donde Ar es 4-metilfenil (tosilato). El paso final en la síntesis es una desaminación N-1 de **VII** logrado formando una sal de diazonio con nitrito de sodio en condiciones ácidas acuosas, tal como se describe en US 5,093,318 para generar los compuestos deseados de la Formula **I**, en donde R^5 es OH.

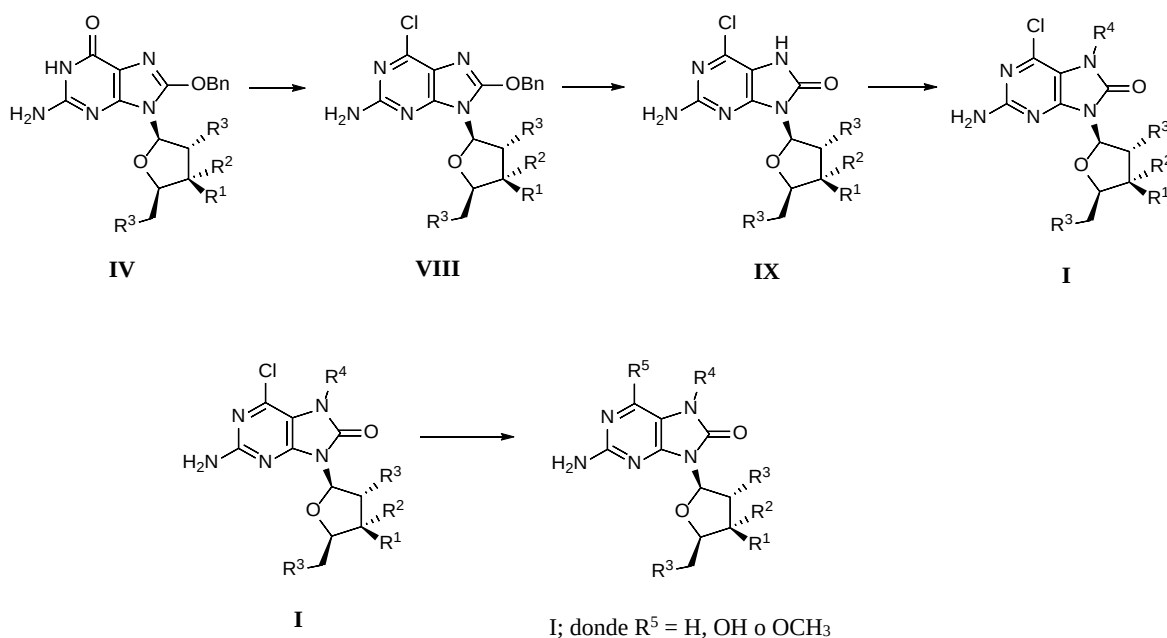
Esquema 1



[00116] Un método alternativo (Esquema 2) comienza con el intermediario **IV** (descrito anteriormente) donde el oxígeno de la amida se puede convertir en el intermediario 6-cloro purina **VIII** típicamente con oxicloruro de fósforo. El bencil éter en C-8 se puede eliminar selectivamente mediante hidrogenación catalítica o con un trihaluro de boro como BCl_3 para generar el intermediario **IX**. La alquilación N-7 del intermediario **IX** se puede lograr en condiciones básicas con R^4 -Lv para generar los compuestos N-7 alquilo de la Formula **I**. R^4 y Lv son como se define en el método A.

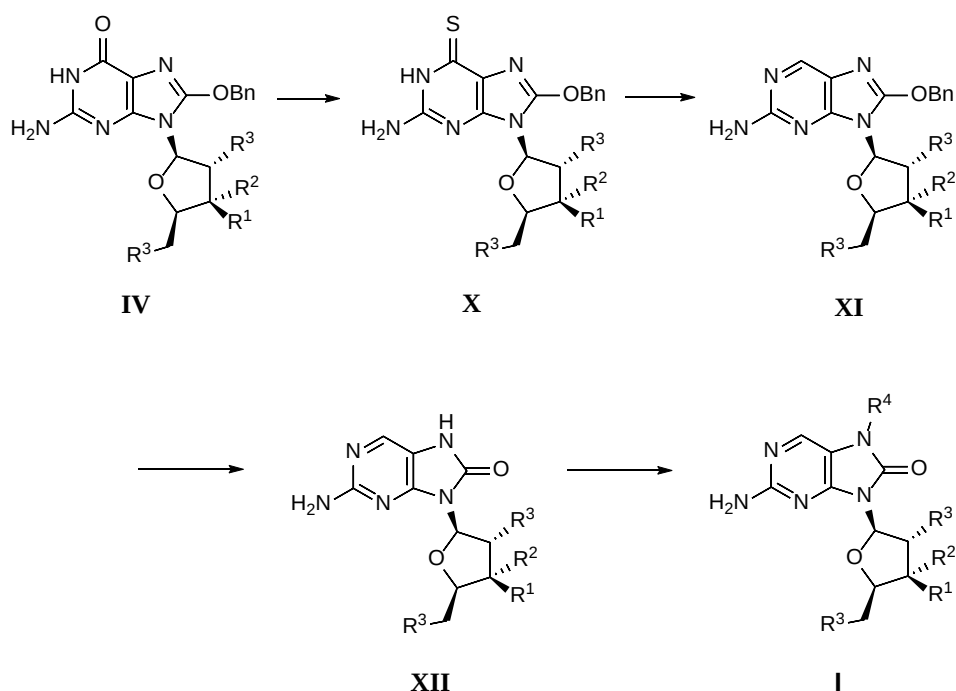
[00117] Compuestos de la Formula **I** en donde R^5 es un cloro que puede además ser transformado en otros Compuestos de la Formula **I** en donde R^5 es H, OH o OCH_3 . Para obtener los Compuestos de la Formula **I** en donde R^5 es H, se puede utilizar una reacción de hidrodeshalogenación. Esta transformación generalmente se puede realizar en condiciones de hidrogenación con Pd de Pt o con zinc activado en ácido acético. El desplazamiento del cloro C-6 a un grupo hidroxilo se puede lograr en condiciones acuosas básicas o ácidas. Este cloro también se puede desplazar con anión metóxido para producir los Compuestos de la Formula **I** en donde R^5 es OCH_3 .

Esquema 2



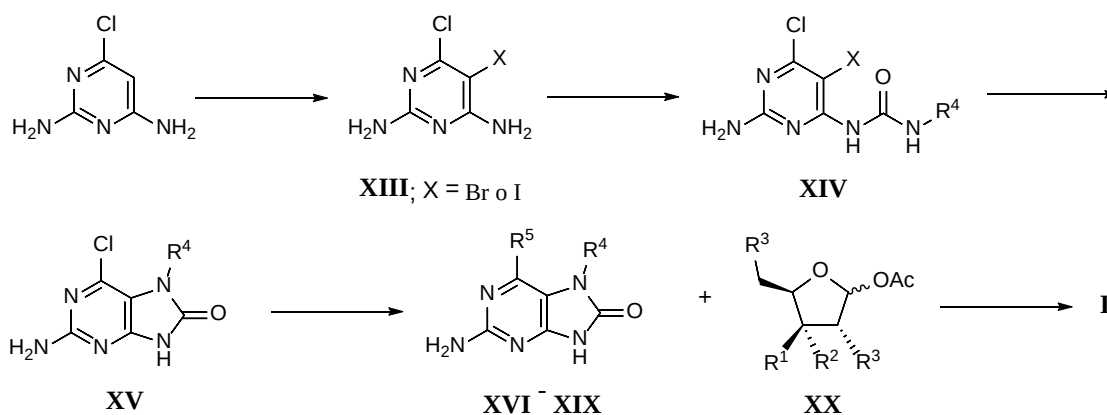
[00118] Aún en otro método (Esquema 3) se comienza con el intermediario **IV** (descrito anteriormente) donde el oxígeno amida se puede convertir en el intermediario 6-tio purina **X** típicamente con pentasulfuro de fósforo, reactivo de Lawesson o equivalente. El grupo tio se puede reducir con níquel Raney para producir el intermediario **XI**. El éter bencílico en C-8 puede luego eliminarse selectivamente por hidrogenación catalítica o con un trihaluro de boro como BCl₃ para generar el intermediario **XII**. La alquilación en N-7 del intermediario **XII** se puede lograr en condiciones básicas con R⁴-Lv para generar los compuestos N-7 alquilo de la Formula **I**. R⁴ y Lv son como antes se ha definido.

Esquema 3



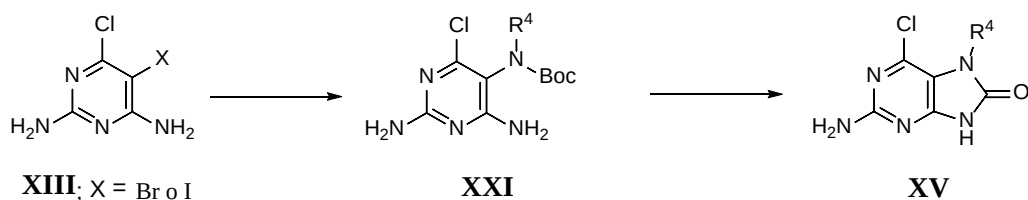
[00119] En aún en otro método (Esquema 4), el 6-cloro-2,4-diaminopirimidina [156-83-2] puede ser halogenado con bromo, N-bromosuccinamida o N-iodosuccinamida para generar el 5-halo-6-cloro-2,4-diaminopirimidina **XIII**. La exposición del intermediario **XIII** a un alquilisocianato puede formar la correspondiente urea **XIV**. La ciclación intramolecular del intermediario **XIV** se puede lograr en condiciones de reacción con un catalizador de Pd apropiado y ligando de fosfina o calentando con cobre (I) yodo en un disolvente aprótico polar. Con una base de amina para obtener las 2-amino-6-cloro-7-alkil-7,9-dihidro-8H-purin-8-onas de Formula **XV**. El grupo 6-cloro luego puede ser hidrodeshalogenado con hidrógeno y Pd o Pt metálicos para formar **XVI** en donde R^5 es H. Para formar la 6,8-dioxipurina **XVII** en donde R^5 es OH, **XV** puede ser expuesto a ya sea HCl o NaOH acuosos. El grupo 6-cloro de **XV** también se puede desplazar con anión metóxido para dar **XVIII** en donde R^5 es OCH_3 , o con hidrógenosulfuro de sodio para dar **XIX** en donde R^5 es SH. En general, las purinas intermediarias **XV-XIX** pueden luego ser expuestas a un derivado del azúcar **XX** bajo una variedad de condiciones de reacción de formación de nucleósidos, seguido de desprotección con hidroxilo para generar análogos del nucleósido 9-β-furano-purina de Formula **I**. Para una revisión completa de las condiciones sintéticas para formar nucleósidos, consulte Romeo, et al., *Chem. Rev.* 2010, 110, p.3337-3370.

Esquema 4



[00120] Otro enfoque para preparar las 2-amino-6-cloro-7-alkil-7,9-dihidro-8H-purin-8-onas de Formula **XV** se describe a continuación (Esquema 5).

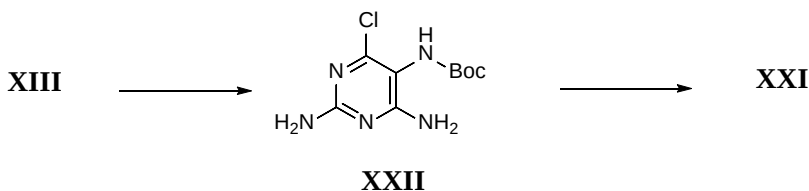
Esquema 5



[00121] Partiendo del intermediario común **XIII**, se puede generar **XXI** a partir de un *tert*-butil alkilo carbamato en condiciones de reacción con un ligando de fosfina y catalizador de Pd apropiado. Este intermediario de carbamato puede luego sufrir una ciclación intramolecular en condiciones térmicas para formar las purinas de fórmula **XV**.

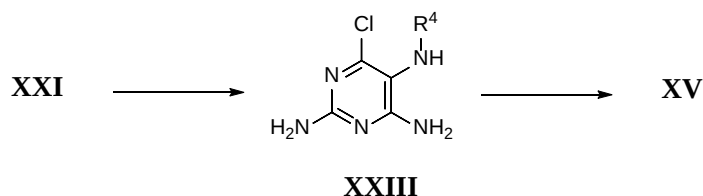
[00122] Se puede preparar e intermediario alterativo **XXI** en un proceso similar de 2 pasos mediante la formación de **XXII** a partir **XIII** y *tert*-butil carbamato en condiciones de reacción con un catalizador de Pd apropiado y ligando de fosfina (Esquema 6). El nitrógeno del carbamato puede alquilarse luego con R⁴-Lv en condiciones básicas para generar **XXI**.

Esquema 6



[00123] Las 2-amino-6-cloro-7-alkil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-onas de Formula **XV** también se pueden sintetizar en un proceso de 2 pasos a partir **XXI** tal como se muestra abajo (Esquema 7).

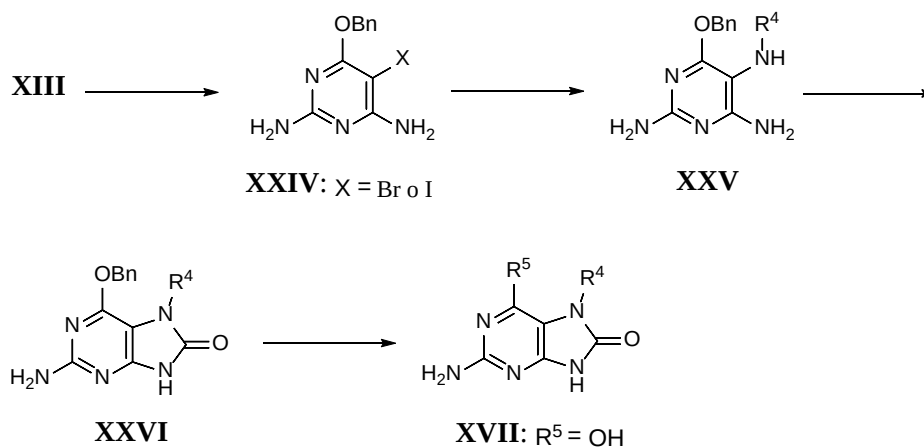
Esquema 7



[00124] Exponiendo **XXI** al ácido trifluoroacético se puede generar la pirimidina **XXIII** que además se puede convertir en **XV** con carbonil diimidazol o bis(triclorometil) carbonato o bis(4-nitrofenil) carbonato u otro reactivo formador de urea apropiado.

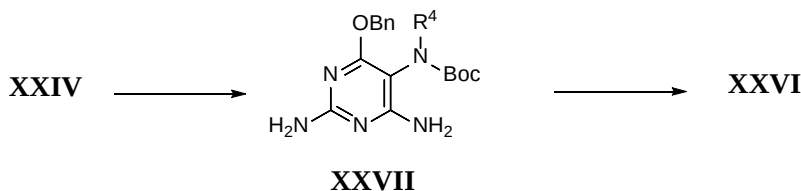
[00125] Un enfoque alternativo para preparar el intermediario **XVII** se muestra esquemáticamente a continuación (Esquema 8). El cloro de la pirimidina **XIII** se puede desplazar directamente con la sal de sodio del alcohol bencílico para formar **XXIV**. En condiciones de reacción apropiadas con un catalizador de Pd y ligando de fosfina y un alquilamina se puede formar el 6-(benciloxi)-N⁵-alquilo 2,4,5-pirimidina sustituido **XXV**. **XXVI** se puede generar a partir de carbonil diimidazol o bis (triclorometil) carbonato o bis (4-nitrofenil) carbonato u otro reactivo formador de urea apropiado. La purina intermediaria **XXVI** se puede hacer reaccionar bajo hidrogenación catalítica de otras condiciones de escisión del éter para formar **XVII**.

Esquema 8



[00126] Un segundo enfoque para preparar las 2-amino-6-benciloxo-7-alkil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-onas de Formula **XXVI** se describe a continuación (Esquema 9).

Esquema 9

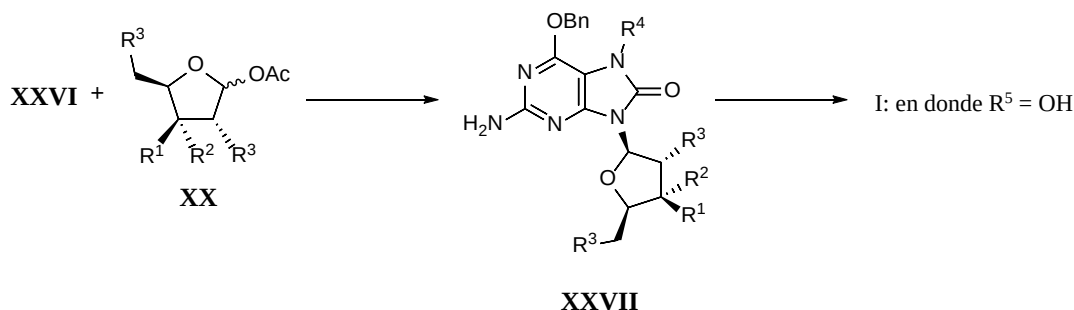


[00127] Usando condiciones de reacción apropiadas con un catalizador de Pd, ligando de fosfina y un alquil carbamato de terc-butilo, se puede formar el intermediario **XXVII**. Este intermedio de carbamato puede luego sufrir una ciclación intramolecular en condiciones térmicas para formar las purinas de fórmula **XXVI**.

De forma alternativa, la exposición de **XXVII** al ácido trifluoroacético puede dar **XXV** que luego se puede convertir en **XXVI** con carbonil diimidazol o bis (triclorometil) carbonato o bis(4-nitrofenil) carbonato u otro reactivo formador de urea apropiado (Esquema 8).

Usando las condiciones descritas anteriormente (Esquema 4) para glicosilar el N-9 de la base purina, **XXVI** y **XX** pueden ser utilizados para generar **XXVII** (Esquema 10). El éter bencílico se puede eliminar sucesivamente mediante hidrogenación catalítica o con un reactivo de trihaluro de boro para generar los compuestos de la Formula **I** en donde R^5 es OH.

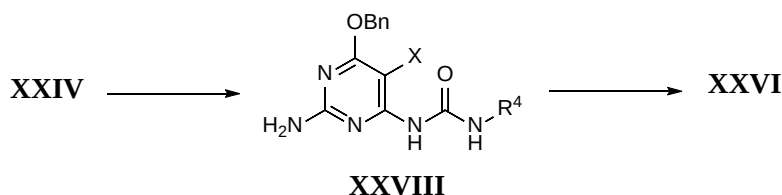
Esquema 10



[00128] Una ruta diferente que se puede usar para sintetizar la purina intermediaria **XXVI** implica exponer el intermediario **XXIV** a un alquilisocianato que puede formar la urea correspondiente **XXVIII** (Esquema 11). La ciclación intramolecular del intermediario **XXVIII** se puede lograr en condiciones de reacción con un catalizador de Pd apropiado y ligando de

fosfina o calentando con yoduro de cobre (I) en un disolvente aprótico polar con una base de amina para generar las 2-amino-6-benciloxi-7-alkil-7,9-dihidro-8H-purin-8-onas de la Formula **XXVI**.

Esquema 11



En aún en otro método (Esquema 12), un átomo de cloro de la simétrica 4,6-dicloropirimidin-2,5-diamina [55583-59-0] Puede ser desplazada con una amina bencílica como 4-metoxil bencil amina para formar **XXIX**. La exposición del intermediario **XXIX** a fosgeno o un equivalente de fosgeno como el carbonildiimidazol se puede formar la urea cíclica correspondiente **XXX**. El grupo amino primario puede protegerse luego para formar **XXXI** en donde P es un grupo protector tal como acil o carbamil. El intermediario **XXXI** puede ser hidrodeshalogenado con hidrógeno y Pd o Pt metálicos o con Zn activado en condiciones ácidas para formar **XXXII**. Alternativamente, el átomo de cloro de **XXXI** puede ser reemplazado con un alcohol apropiado, preferiblemente bencílico para formar **XXXIII**. Las N-protegidas-N-9-bencilico-7,9-dihidro-8H-purin-8-onas **XXXI**, **XXXII** y **XXXIII** puede alquilarse adicionalmente en N-7 en condiciones básicas con R⁴-Lv para generar compuestos N-7 alquilo **XXXIV**, **XXXV** y **XXXVI** respectivamente. R⁴ y Lv son como se ha definido anteriormente. Luego de la alquilación de N-7, el N-9 de **XXXIV** y **XXXV** puede ser desprotegido en las condiciones apropiadas. Dependiendo del grupo protector que se use en la amina primaria, este grupo también puede eliminarse simultáneamente. Por ejemplo, en condiciones ácidas como trifluoroacético combinado con ácido trifluorometanosulfónico se pueden formar los intermediarios **XV** y **XVI** a partir de **XXXIV** y **XXXV** respectivamente. En condiciones ácidas similares **XVII** puede ser formado a partir de **XXXVI**. De manera similar, los intermediarios **XVIII** y **XIX** pueden sintetizarse utilizando los métodos generales descritos en Esquema 12. Las purinas intermediarias **XV-XIX** pueden luego ser expuestas a un derivado del azúcar **XX** bajo una variedad de condiciones de reacción de formación de nucleósidos seguido de desprotección con hidroxilo si es necesario para generar análogos nucleósidos 9-β-furano-purina de Formula **I**.

Además, el grupo amino primario de los intermediarios **XV-XVII** puede estar protegido para formar **XXXVII-XLI**, en donde P es un grupo protector tal como acil o carbamil. Los intermediarios purina **XXXVII-XLI** pueden luego ser expuestos a un derivado del azúcar **XX** bajo una variedad de condiciones de reacción de formación de nucleósidos seguidas de desprotección para generar análogos nucleósidos de 9-β-furano-purina de Formula **I**.

Esquema 12

[00129] La activación de TLR7 de la inmunidad innata está mediada principalmente por células dendríticas plasmocitoides (pDCs). Estas células son las principales productoras fisiológicas de interferones de tipo I – hasta 1,000 veces que otro tipo de células. La activación de TLR7 es, por lo tanto, un "portal" importante de la inducción general de la respuesta inmune innata. TLR7 tiene ventajas significativas como diana terapéutica en comparación con otros TLRs. Por ejemplo, Puede ser activado por pequeñas moléculas lo que permite la administración oral. A diferencia de varias otras TLRs, La activación sistémica de TLR7 evita la estimulación de la producción excesiva de TNF.

[00130] La administración de un agonista de TLR7 involucra directa e indirectamente una variedad de mecanismos antitumorales que incluyen: producción de citocinas y quimiocinas que tienen actividad antitumoral directa; la activación de las células asesinas naturales (NK), la célula efectora principal del sistema inmunológico innato para el control del cáncer, las cuales son capaces de lisar las células tumorales se genera tanto de forma dependiente de anticuerpos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, o ADCC) y mecanismos independientes; la activación de células T y reversión del agotamiento de las células T a través de la presentación de antígenos por interacciones directas célula-célula con, y producción de citocinas y quimiocinas a partir de pDCs, todo ello conduce a un mayor ataque mediado por células T a las células tumorales; aumento de la proliferación y maduración de las células B normales y sus precursores, que puede mejorar la producción endógena de anticuerpos con actividad antitumorales; y actividad directa contra células B aberrantes a través de la activación de TLR7 en estas células que pueden inducir apoptosis e hipersensibilización a la quimioterapia.

[00131] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden usarse solos, o en asociación con otros, agente terapéuticos adicionales y procedimientos terapéuticos, para tratar o prevenir el cáncer o una infección o una enfermedad infecciosa en un sujeto que necesite tal tratamiento o prevención.

[00132] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados solos, o en asociación con vacunas tumorales.

[00133] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados solos, o en asociación con quimio agentes terapéuticos.

[00134] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados solos, o en asociación con radioterapia.

[00135] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados solos, o en asociación con terapias dirigidas. Ejemplos de terapias dirigidas incluyen: terapias hormonales, inhibidores de la transducción de señales (p. ej., inhibidores de EGFR, tales como cetuximab (Erbix) y erlotinib (Tarceva)); inhibidores de HER2 (p. ej., trastuzumab (Herceptin) y pertuzumab (Perjeta)); inhibidores de BCR-ABL (tales como imatinib (Gleevec) y dasatinib (Sprycel)); inhibidores de ALK (tales como crizotinib (Xalkori) y ceritinib (Zykadia)); inhibidores de BRAF (tales como vemurafenib (Zelboraf) y dabrafenib (Tafinlar)), moduladores de la expresión génica, inductores de apoptosis (p. ej., bortezomib (Velcade) y carfilzomib (Kyprolis)), inhibidores de la angiogénesis (p. ej., bevacizumab (Avastin) y ramucirumab (Cyramza), anticuerpos monoclonales unidos a toxinas (p. ej., brentuximab vedotin (Adcetris) y ado-trastuzumab emtansia (Kadcyla)).

[00136] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados en combinación con un agente terapéutico anticáncer o fármaco inmunomodulador tales como un inhibidor del receptor inmunomodulador o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al receptor.

[00137] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados en combinación con un inhibidor del punto de verificación inmune, un agonista OX40, un agonista 4-1BB, un agonista ICOS, un agonista GITR o un agonista IL2-receptor.

[00138] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados en combinación con un inhibidor o un antagonista de PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, SIRP α , CD47, VISTA, BTLA o TIGIT.

[00139] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados en combinación con un anticuerpo terapéutico con actividad antitumoral mediado al menos en parte a través de ADCC.

[00140] En una realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención pueden ser usados en combinación con un anticuerpo terapéutico con actividad antitumoral mediada al menos en parte a través de ADCC, incluyendo rituximab, trastuzumab y alemtuzumab.

[00141] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-OX40, incluyendo MOXR0916 y GSK3174998, u otro agonista de la vía.

[00142] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-4-1BB, incluyendo urelumab, utomilumab, u otro agonista de la vía.

[00143] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-ICOS u otro agonista de la vía.

[00144] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-GITR u otro agonista de la vía.

[00145] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un receptor IL-2 u otro agonista de la vía.

[00146] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-PD1 o anti-PDL1, incluyendo nivlumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda), atezoluzimab (Tecentriq), durvalumab (Imfinzi) o avelumab (Bavencio)).

[00147] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un antagonista CTLA-4/CD80-CD86, que incluye ipilimumab (Yervoy).

[00148] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un antagonista de la vía Tim-3, que incluye MBG453 y TSR-022.

[00149] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un antagonista de la vía LAG-3, que incluye BMS-986016, GSK2831781 y IMP321.

[00150] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-SIRP α .

[00151] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-CD47.

[00152] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un antagonista de la vía Vista.

[00153] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un antagonista de la vía BTLA.

[00154] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un antagonista de la vía TIGIT.

[00155] En otra realización, el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención aumentan la actividad de una célula inmunitaria. El aumento de la actividad de una célula inmunitaria se puede detectar usando cualquier método conocido en la técnica. En una realización, el aumento de la actividad de una célula inmunitaria se puede detectar midiendo la proliferación de la célula inmunitaria. Por ejemplo, se puede detectar un aumento en la actividad de una célula T midiendo la proliferación de la célula T o eventos de transducción de señal tales como fosforilación de tirosina de receptores inmunes o quinasas aguas abajo que transmiten señales a los reguladores transcripcionales. En otras realizaciones, el aumento de la actividad de una célula inmunitaria se puede detectar midiendo la función citotóxica celular de CTL o NK en células diana específicas o respuestas de citocinas IFN γ , que están asociados con la estimulación de la inmunidad antitumoral. En otras realizaciones, el aumento de la actividad de una célula inmunitaria se puede detectar midiendo la activación de las células T *ex vivo* en una muestra derivada del sujeto.

[00156] Agentes adicionales que son beneficiosos para aumentar la respuesta de las células T citolíticas pueden ser usados en combinación con los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención. Estos incluyen, sin limitación, molécula coestimuladora B7, interleucina-2 (p. ej., NKTR-214), interferón- γ , GM-CSF, antagonistas CTLA-4, ligando OX-40/OX-40, ligando CD40/CD40, sargramostima, levamisol, virus vaccinia, Bacilo Calmette-Guerin (BCG), liposomas, alumbre, adyuvante completo o incompleto de Freund, endotoxinas desintoxicadas, aceites minerales, sustancias tensioactivas tales como lipolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, y emulsiones de aceite o hidrocarburos.

[00157] En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con uno o más antieméticos, incluidos, pero no limitados a: casopitant (GlaxoSmithKline), Netupitant (MGI-Helsinn) y otros antagonistas del receptor NK-1,

palonosetron (comercializado como Aloxi por MGI Pharma), aprepitant (comercializado como Emend por Merck y Co.; Rahway, NJ), difenhidramina (comercializado como Benadryl® por Pfizer; New York, NY), hidroxizina (comercializado como Atarax® por Pfizer; New York, NY), metoclopramida (comercializado como Reglan® por AH Robins Co.; Richmond, VA), lorazepam (comercializado como Ativan® por Wyeth; Madison, NJ), alprazolam (comercializado como Xanax® por Pfizer; New York, NY), haloperidol (comercializado como Haldol® por Ortho-McNeil; Raritan, NJ), droperidol (Inapsine®), dronabinol (comercializado como Marinol® por Solvay Pharmaceuticals, Inc.; Marietta, GA), dexametasona (comercializado como Decadron® por Merck y Co.; Rahway, NJ), metilprednisolona (comercializado como Medrol® por Pfizer; New York, NY), proclorperazina (comercializado como Compazine® por Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), granisetron (comercializado como Kytril® por Hoffmann-La Roche Inc.; Nutley, NJ), ondansetron (comercializado como Zofran® por Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), dolasetron (comercializado como Anzemet® por Sanofi-Aventis; New York, NY), tropisetron (comercializado como Navoban® por Novartis; East Hanover, NJ).

[00158] Otros efectos secundarios del tratamiento del cáncer incluyen deficiencia de glóbulos rojos y blancos. De acuerdo con esto, en una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 se encuentra en asociación con un agente que trata o previene tal deficiencia, que incluye filgrastima, PEG-filgrastima, eritropoyetina, epoyetina alfa y darbepoyetina alfa.

[00159] En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más ingredientes terapéuticamente activos como un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble, de una proteína receptora de TNF, una proteína similar a la inmunoglobulina, un receptor de citocinas, una integrina, una señalización de moléculas de activación linfocítica (proteínas SLAM), OX40, 4-1BB (CD137), ICOS (CD278), GITR, IL2R beta (CD122) y/o IL2R gamma.

[00160] La presente invención incluye composiciones que comprenden un compuesto agonista de TLR7 de la presente invención en asociación con uno o más anticuerpos que se dirigen a la interacción PD-1/PD-L1 o interacción CTLA-4/CD80-CD86. Ejemplos no limitantes

de tales anticuerpos incluyen pembrolizumab, nivolumab, avelumab, REGN2810, MEDI-0680, PDR-001, SHR-1210, BGB-A317, PF-06801591, TSR-042, atezolizumab, durvalumab, BMS-936559, ipilimumab y tremelimumab.

[00161] Se prefieren las composiciones para inducir una respuesta inmune de células T que estimulan preferentemente una respuesta de células T citolíticas frente a una respuesta de anticuerpos, aunque también se pueden utilizar los que estimulan ambos tipos de respuesta.

[00162] En otra realización las composiciones que comprenden uno o más compuestos agonistas de TLR7 pueden además comprender uno o más otros ingredientes terapéuticamente activos que son inhibidores del punto de verificación inmune, un agonista OX40, un agonista 4-1BB, un agonista ICOS, un agonista GITR o un agonista del receptor IL2.

[00163] En otra realización, las composiciones que comprenden uno o más compuestos agonistas de TLR7 pueden además comprender uno o más otros de ingredientes terapéuticamente activos que son un inhibidor o un antagonista de PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, SIRP α , CD47, VISTA, BTLA o TIGIT.

[00164] En otra realización, las composiciones que comprenden uno o más compuestos agonistas de TLR7 pueden además comprender uno o más de otros ingredientes terapéuticamente activos que son un anticuerpo terapéutico con actividad antitumoral Mediado al menos en parte a través de ADCC.

[00165] En otra realización, las composiciones que comprenden uno o más compuestos agonistas de TLR7 pueden además comprender uno o más de otros ingredientes terapéuticamente activos que son un anticuerpo terapéutico con actividad antitumoral mediada al menos en parte a través ADCC, que incluye rituximab, trastuzumab y alemtuzumab.

[00166] Además, también en la invención se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer o una infección o una enfermedad infecciosa en un sujeto que necesite tal tratamiento o prevención, en sujetos, que incluye sujetos humanos, con el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 revelados en el presente documento. En una realización, de la invención, tal sujeto sufre de cáncer o una condición precancerosa. En otra realización de la invención, tal sujeto sufre una infección de una enfermedad infecciosa.

[00167] En otra realización, la presente invención también se refiere a los métodos de tratamiento o prevención del cáncer en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención, opcionalmente en asociación con un agente terapéutico adicional o procedimiento terapéutico; y a los métodos de tratamiento de una infección o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención, opcionalmente en asociación con un agente terapéutico adicional o procedimiento terapéutico.

[00168] En otra realización, la presente invención se refiere a un método para aumentar la actividad de una célula inmunitaria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de uno o más compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención para el tratamiento o la prevención del cáncer; tratamiento de una infección o una enfermedad infecciosa; actuando como adyuvante de la vacuna; o aumentar la activación de las células inmunes.

[00169] En una realización, la invención proporciona métodos para tratar sujetos usando un compuesto agonista de TLR7 de la invención, en donde el sujeto padece cáncer o una condición precancerosa. En una realización, el cáncer es, *p. ej.*, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición renal, cáncer de vejiga, cáncer de Wilm, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de huesos, cáncer de pulmón (*p. ej.*, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, cáncer de células renales, retinoblastoma, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide de riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, cáncer de cerebro, glioblastoma, meningioma, adenoma hipofisario, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma, papiloma del plexo coroideo, policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide de hígado, cáncer de mama o cáncer gástrico. En una realización de la invención, el cáncer es cáncer metastásico, *p. ej.*, de las variedades descritas anteriormente.

[00170] En una realización, la invención proporciona métodos para tratar sujetos usando un compuesto agonista de TLR7 de la invención, en donde el sujeto sufre de una infección viral. En una realización, la infección viral es una infección con un virus seleccionado a partir del grupo consistente de virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis (A, B, o C), virus del herpes (*p. ej.*, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, papillomavirus, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC o virus de la encefalitis arboviral.

[00171] En una realización, la invención proporciona métodos para tratar sujetos usando un compuesto agonista de TLR7 de la invención, en donde el sujeto sufre de una infección bacteriana. En una realización, la infección bacteriana es una infección con una bacteria seleccionada a partir del grupo consistente de *Chlamydia*, bacteria rickettsial, micobacteria, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y gonococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, bacilli, *Vibrio cholerae*, *Clostridium tetan*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, y *Borriella*.

[00172] En una realización, la invención proporciona métodos para tratar sujetos usando un compuesto agonista de TLR7 de la invención, en donde el sujeto sufre de una infección por hongos. En una realización, la infección por hongos es una infección con un hongo seleccionado a partir del grupo consistente de *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, *etc.*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, *etc.*), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

[00173] En una realización, la invención proporciona métodos para tratar sujetos usando un compuesto agonista de TLR7 de la invención, en donde el sujeto sufre de una infección parasitaria. En una realización, la infección parasitaria es una infección con un parásito seleccionado a partir del grupo consistente de *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*,

Plasmodium vivax, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

[00174] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención y uno o más anticuerpos que se dirigen a la interacción PD-1/PD-L1 o CTLA-4/CD80-CD86 al sujeto. En una realización de la invención, un compuesto agonista de TLR7 de la invención se encuentra en asociación con un anticuerpo anti-PD1 o anti-PDL1.

[00175] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en combinación con un inhibidor del punto de verificación inmune, un agonista OX40, un agonista 4-1BB, un agonista de ICOS, un agonista de GITR o un agonista del receptor de IL2.

[00176] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en combinación con un inhibidor o un antagonista de PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, SIRP α , CD47, VISTA, BTLA o TIGIT.

[00177] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en combinación con un anticuerpo terapéutico con actividad antitumoral mediada al menos en parte a través ADCC.

[00178] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en combinación con un anticuerpo terapéutico con actividad antitumoral mediada al menos en parte a través ADCC, que incluye rituximab, trastuzumab y alemtuzumab.

[00179] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos

agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-OX40, que incluye MOXR0916 y GSK3174998, u otro agonista de la vía.

[00180] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-4-1BB, que incluye urelumab, utomilumab, u otro agonista de la vía.

[00181] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-ICOS u otro agonista de la vía.

[00182] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-GITR u otro agonista de la vía.

[00183] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un receptor IL-2 u otro agonista de la vía.

[00184] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-PD1 o anti-PDL1, que incluye nivlumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda), atezoluzimab (Tecentriq), durvalumab (Imfinzi) o avelumab (Bavencio)).

[00185] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un antagonista CTLA-4/CD80-CD86, que incluye ipilimumab (Yervoy).

[00186] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos

agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un antagonista de la vía Tim-3, que incluye MBG453 y TSR-022.

[00187] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un antagonista de la vía LAG-3, que incluye BMS-986016, GSK2831781 y IMP321.

[00188] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-SIRP α .

[00189] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un anticuerpo anti-CD47.

[00190] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un antagonista de la vía Vista.

[00191] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un antagonista de la vía BTLA.

[00192] La presente invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos agonistas de TLR7 de la presente invención en asociación con un antagonista de la vía TIGIT.

Composiciones farmacéuticas y Administración

[00193] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Formula I o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Composiciones farmacéuticas que comprende un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en asociación con otros agentes terapéuticos también forman parte de la presente invención.

[00194] El término “farmacéutico” tal como se usa aquí se refiere a una Sustancia química destinada a la cura, el tratamiento o la prevención de enfermedades y que está sujeto a un proceso de aprobación por el U.S. Food and Drug Administration (o un equivalente no estadounidense del mismo) como medicamento con receta o sin receta. Los detalles sobre las técnicas para la formulación y administración de tales composiciones se pueden encontrar en Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition (Mack Publishing Co., Easton, PA) y Nielloud and Marti-Mestres, *Pharmaceutical Emulsions y Suspensions: 2nd Edition* (Marcel Dekker, Inc, New York). Para preparar composiciones farmacéuticas o estériles de el(los) compuesto(s) agonistas de TLR7 de la invención, el(los) compuesto(s) es(son) mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Véase, *p. ej.*, *Remington's Pharmaceutical Sciences* y *U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984).

[00195] Las formulaciones de agentes terapéuticos y de diagnóstico se pueden preparar mezclando con vehículos, excipientes o estabilizadores aceptables en forma de, *p. ej.*, polvos liofilizados, lechadas, soluciones acuosas o suspensiones (véase, *p. ej.*, Hardman, *et al.* (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, y Wilkins, New York, NY; Avis, *et al.* (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY).

[00196] La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos o composiciones de la invención, administrados solos o en combinación con otro agente terapéutico, puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación., *p. ej.*, para determinar el LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población), el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población) y la relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico (LD₅₀/ ED₅₀). Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad.

La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración.

[00197] En una realización adicional, se aplica un agente terapéutico adicional que es administrado a un sujeto en asociación con un compuesto agonista de TLR7 de la invención de acuerdo con Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002)).

[00198] El modo de administración puede variar. Para los propósitos de esta divulgación, las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por una variedad de medios que incluyen los no parenterales, parenterales, por inhalación, por vía tópica o rectal, en formulaciones que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los medios de "administración no parenterales" abarcan las vías oral, bucal, sublingual, tópica, transdérmica, oftálmica, ótica, nasal, rectal, cervical, pulmonar, mucosa y vaginal. El termino parenteral tal como se usa aquí incluye, pero no se limita a inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarteriales, intradérmicas, intratecales y epidurales con una variedad de técnicas de infusión. La inyección intraarterial e intravenosa tal como se usa aquí incluye la administración a través de catéteres. La administración intra-tumoral (directamente en la masa tumoral) o peri-tumoral (alrededor de la masa tumoral) de los compuestos de la presente invención también se contemplan. El termino oral tal como se usa aquí incluye, pero no se limita a la ingestión oral, o la administración por vía sublingual o bucal. La administración oral incluye bebidas líquidas, barras energéticas y formulaciones de píldoras.

[00199] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para administración oral por ejemplo, Se pueden preparar tabletas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de Composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, para proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen un fármaco compuesto mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser,

por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes; tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos, o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen recubrimiento entérico, recubrimiento colónico, o microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y/o proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[00200] La presente invención proporciona un recipiente (p. ej., un frasco de plástico o vidrio, p. ej., con tapa o columna cromatográfica, aguja hueca o una jeringa) que comprende uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica del mismo. La presente invención también proporciona un dispositivo de inyección que comprende uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica del mismo. Un dispositivo de inyección es un dispositivo que introduce una sustancia en el cuerpo de un paciente por vía parenteral. *p. ej.*, Intramuscular, subcutánea o intravenosa. Por ejemplo, un dispositivo de inyección puede ser una jeringa (*p. ej.*, precargado con la composición farmacéutica, tales como un auto-inyector) el cual, por ejemplo, incluye un cilindro o barril para contener el fluido a inyectar (*p. ej.*, uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos), una aguja para aplicar a la piel y/o los vasos sanguíneos para la inyección del fluido; y un émbolo para empujar el fluido fuera del cilindro y a través del orificio de la aguja. En una realización de la invención, un dispositivo de inyección que comprende uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica del mismo es un dispositivo de inyección intravenosa (IV). Dicho dispositivo incluye uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica del mismo en una cánula o trocar/aguja que puede unirse a un tubo que puede unirse a una bolsa o depósito para contener líquido (*p. ej.*, solución salina; o solución de ringer con lactato que comprende NaCl, lactato de sodio, KCl, CaCl₂ y opcionalmente que incluye glucosa) introducido en el cuerpo del paciente a través de la cánula o trocar/aguja. Los uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos pueden, en una realización de la invención, introducirse en el dispositivo una vez que el trocar y la cánula se insertan en la vena de un sujeto y el trocar se retira de la cánula insertada. El dispositivo IV puede, por ejemplo, ser

insertado en una vena periférica (*p. ej.*, en la mano o brazo); la vena cava superior o vena cava inferior, o dentro de la aurícula derecha del corazón (*p. ej.*, un IV central); o en una subclavia, yugular interna, o una vena femoral y, por ejemplo, avanzó hacia el corazón hasta llegar a la vena cava superior o aurícula derecha (*p. ej.*, una vía venosa central). En una realización de la invención, un dispositivo de inyección es un autoinyector; un inyector de chorro o una bomba de infusión externa. Un inyector de chorro utiliza un chorro estrecho de líquido a alta presión que penetra en la epidermis para introducir uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica del mismo en el cuerpo del paciente. Las bombas de infusión externas son dispositivos médicos que administran una composición farmacéutica en el cuerpo de un paciente en cantidades controladas. Las bombas de infusión externas pueden accionarse eléctricamente o mecánicamente. Diferentes bombas operan de diferentes maneras, por ejemplo, una bomba de jeringa retiene líquido en el depósito de una jeringa, un pistón móvil controla el suministro de líquido, una bomba elastomérica retiene líquido en un depósito de globo extensible, y la presión de las paredes elásticas del globo impulsa suministro de fluidos. En una bomba peristáltica, un conjunto de rodillos aprieta un tramo de tubo flexible, empujando el fluido hacia adelante. En una bomba multicanal, los fluidos se pueden suministrar desde múltiples depósitos a múltiples velocidades.

[00201] Los compuestos y composiciones farmacéuticas revelados en el presente documento también se pueden administrar con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja; tales como los dispositivos descritos en las patentes de EE. UU. De No. 6,620,135; 6,096,002; 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824 o 4,596,556. Estos dispositivos sin aguja que comprenden la composición farmacéutica también forman parte de la presente invención. Las Composiciones farmacéuticas revelados en el presente documento también se puede administrar por infusión. Ejemplos de conocidos implantes y módulos para la administración de las Composiciones farmacéuticas incluyen los descritos en: La Patente de Estados Unidos No. 4,487,603, que describe una bomba de microinfusión implantable para dispensar medicación a una velocidad controlada; La Patente de Estados Unidos No.4,447,233, que describe una bomba de infusión de medicación para administrar medicación a una velocidad de infusión precisa; La Patente de Estados Unidos No. 4,447,224, que describe un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de fármacos; La Patente de Estados Unidos No. 4,439,196, que describe un sistema osmótico de administración de fármacos

que tiene compartimentos multicámara. Muchos otros implantes, sistemas de liberación y módulos de este tipo son bien conocidos por los expertos en la técnica y los que comprenden las Composiciones farmacéuticas de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención.

[00202] Alternativamente, uno puede administrar los compuestos agonistas de TLR7 de la invención de manera local en lugar de sistémico, por ejemplo, a través de la inyección del Compuesto dentro de un tumor. Además, uno puede administrar los compuestos agonistas de TLR7 de la invención en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido, dirigido, por ejemplo, a un tumor caracterizado por inmunopatología. Los liposomas serán absorbidos selectivamente por el tejido correspondiente. Tales métodos y liposomas son parte de la presente invención.

[00203] Cuando un compuesto revelado o su sal se nombra o representa por estructura, queda entendido que el compuesto o sal, incluye solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El Compuesto o sal, o solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, también puede exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Debe entenderse que cuando se nombra o se representa por estructura, el compuesto descrito, o solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, también incluye todos sus polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como densidad, forma, dureza, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos exhiben típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para identificación. Un experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones utilizadas durante la cristalización o recristalización del compuesto.

[00204] Para solvatos de compuestos de esta invención, o sales de los mismos, que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvato farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red

cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, ácido acético, etanolamina, acetato de etilo o pueden involucrar agua como solvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

[00205] Debido a su uso potencial en medicina, las sales del (de los) compuesto (s) de la invención son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas por P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2nd ed. (Wiley-VCH: 2011) y también *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y también *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

[00206] Las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, p. ej., sales de metales alcalinos, sales alcalinotérreas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavularato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucate, napsilato, nitrato, Sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metileno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), sales de pantotenato, fosfato / difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculado, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato, y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. De este modo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[00207] Las sales de los compuestos de la presente invención pueden ser preparadas mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye tratamiento de las bases libres con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y los que son similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido fórmico, ácido algínico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosildil, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico o ácido cinámico, ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares.

[00208] Se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, zinc, así como sales elaboradas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como dietilamina, isopropilamina, olamina, benzetamina, benetamina, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol), morfolina, epolamina, piperidina, piperazina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilenediamina, 2-hidroxi-etilamina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, cloroprocaina, colina, deanol, imidazol, dietanolamina, etilenediamina, meglumin (N-metilglucamina), procaina, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, glucamina, collidina, quinina, quinolona, erbumin y aminoácidos básicos como lisina y arginina.

[00209] Si un Compuesto que contiene una amina básica u otro grupo funcional básico se aísla como una sal, la correspondiente forma de base libre de ese Compuesto puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye tratamiento de la sal con una base orgánica o inorgánica, adecuadamente una base orgánica o inorgánica que tiene un mayor pK_a que la forma de base libre del compuesto. De forma similar, si un compuesto que contiene un diéster de fosfato, diéster de fosforotioato u otro grupo funcional ácido se aísla como una sal, la correspondiente forma de ácido libre de ese compuesto puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la sal con un

ácido orgánico o inorgánico, Adecuadamente un ácido inorgánico u orgánico que tiene una menor pK_a que la forma de ácido libre del compuesto.

[00210] Una cantidad efectiva de un Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como aquí se describe, para un paciente en particular puede variar dependiendo de factores como la condición que se está tratando, la salud general de la paciente, la vía y la dosis de administración y la gravedad de los efectos secundarios.

[00211] “Un profármaco farmacéuticamente aceptable” es un compuesto que puede convertirse, bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis, en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto antes de exhibir sus efectos farmacológicos. De forma típica, el profármaco está formulado con el (los) objetivo (s) de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento del paciente, mejorar la biodisponibilidad, duración de acción prolongada, selectividad de órganos mejorada, formulación mejorada (p. ej., aumento de la hidrosolubilidad), y/o disminución de los efectos secundarios (p. ej., toxicidad). El profármaco se puede preparar fácilmente a partir de los Compuestos de la Formula I utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, 1, 172-178, 949-982 (1995). Véase también Bertolini et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., *J. Chromatogr. B*, 748, 281-293 (2000); Spraul et al., *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605 (1992); y Prox et al., *Xenobiol.*, 3, 103-112 (1992).

[00212] Los métodos para la coadministración con un agente terapéutico adicional son bien conocidos en la técnica (Hardman, et al. (eds.) (2001) Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, NY; Poole and Peterson (eds.) (2001) *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA; Chabner and Longo (eds.) (2001) *Cancer*

Chemotherapy y Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA). Generalmente, la coadministración o la administración conjunta indica tratar a un sujeto con dos o más agentes, donde los agentes pueden administrarse simultáneamente o en diferentes momentos. Por ejemplo, dichos agentes pueden administrarse a un solo sujeto como administraciones separadas, que puede ser esencialmente al mismo tiempo o en diferentes momentos, y que puede ser por la misma vía o diferentes vías de administración. Dichos agentes pueden administrarse a un solo sujeto en la misma administración. (p. ej., la misma formulación) de manera que se administren al mismo tiempo por la misma vía de administración.

[00213] De forma general, cada administración de un compuesto de la invención comprende entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg en un individuo, p. ej., desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg.

Métodos Generales

[00214] Toda la química sintética se realizó en material de vidrio de laboratorio estándar a menos que se indique lo contrario en los ejemplos. Los reactivos comerciales se utilizaron tal como se recibieron. Las reacciones de microondas se realizaron en un Biotage Initiator usando el software del instrumento para controlar el tiempo de calentamiento y la presión. El LC/MS analítico se realizó en un Agilent 1290 infinity, Mass:6150 SQD(ESI/APCI) o en un Agilent 1200 SERIES, Mass:6130SQD(ESI/APCI); detector de longitud de onda variable y Agilent 6130 espectrómetro de masas de cuadrupolo simple, con alternancia de exploraciones de iones positivos y negativos utilizando el software Chemstation. Los tiempos de retención se determinaron a partir del cromatograma UV extraído de 220 nm. HPLC se realizó en un sistema Waters 2695 con un detector de longitud de onda variable utilizando el software Empower. Los tiempos de retención se determinaron a partir de los cromatogramas UV extraídos de 210 nm y 300 nm. ^1H NMR fue llevado a cabo en un Bruker Avance 400 a 400 MHz o en un Bruker Avance DRX-500 a 500 MHz usando el software Topspin. Para patrones de división complicados, se tabuló la división aparente. La cromatografía analítica en capa fina se realizó sobre sílice (Macherey-Nagel ALUGRAM Xtra SIL G, 0.2 mm, indicador UV₂₅₄) y fue

visualizado bajo luz ultravioleta. La cromatografía en gel de sílice se realizó manualmente, o con cromatografía Grace automatizada para elución en gradiente. Los puntos de fusión se recogieron utilizando un aparato de punto de fusión Büchi B-540.

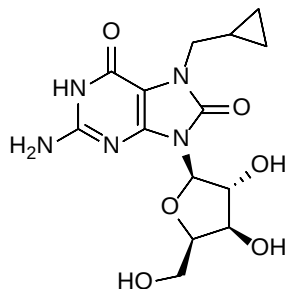
[00215] Se describen métodos estándar en biología molecular en Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning, 3rd ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). Los métodos estándar también aparecen en Ausbel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, que describe la clonación en células bacterianas y mutagénesis del ADN (Vol. 1), clonación en células de mamíferos y levadura (Vol. 2), glicoconjugados y expresión de proteínas (Vol. 3), y bioinformática (Vol. 4).

[00216] Se describen métodos estándar de histología del sistema inmunológico (véase, *p. ej.*, Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, *et al.* (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, *et al.* (2002) *Basic Histology: Text y Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY).

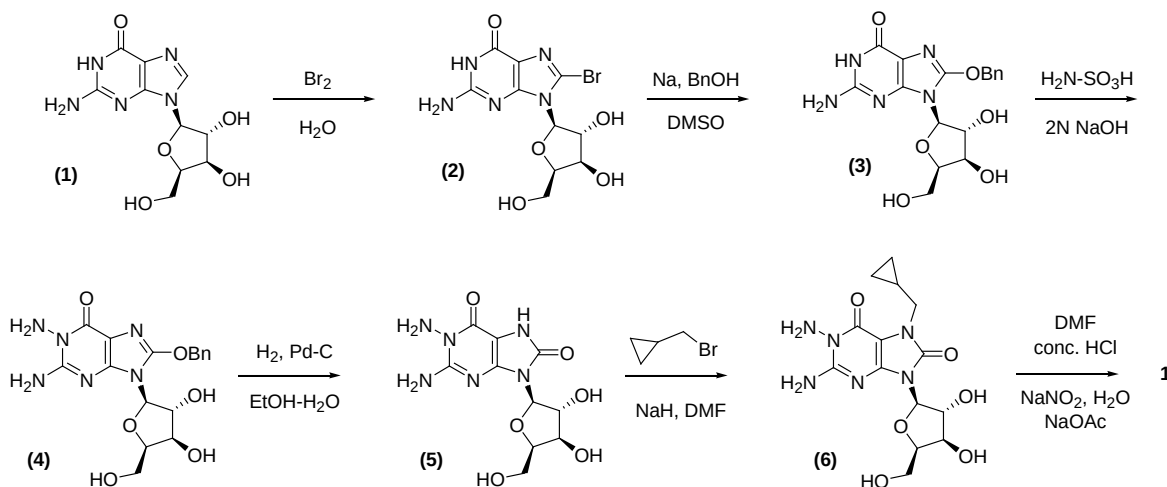
[00217] Paquetes de software y bases de datos para determinar, *p. ej.*, fragmentos antigénicos, secuencias líder, plegamiento de proteínas, dominios funcionales, sitios de glicosilación, y alineaciones de secuencia, están disponibles (véase, *p. ej.*, GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742; Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742; Wren, *et al.* (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690).

Ejemplos

Ejemplo 1: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto 1



[00218] El compuesto **1** fue elaborado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso 1: 2-amino-8-bromo-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (2)

[00219] A una solución agitada de 2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (1) [27462-39-1], Preparada de acuerdo con los procedimientos de Zou, et al, *Can. J. Chem.*, 1987, p.1436 y Robins et al, *JOC*, 1996, p.9207, (15.0 g, 53 mmol) en 250 mL de agua, se añadió una solución acuosa de bromo (4.5 mL, 1.5 eq) lentamente a temperatura ambiente. En el matraz cerrado de fondo redondo la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio para eliminar el exceso de bromo. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado fue lavado con agua y acetona. El sólido fue desecado bajo condiciones de vacío para generar 15.4 g del producto deseado 2-amino-8-bromo-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (2) como un sólido de color blanquecino con un 80% de rendimiento.

Paso 2: 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (3)

[00220] Trozos de sodio (6.0 gm, 260.9 mmol) se agregaron a 60 mL de alcohol bencílico en un matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h, y luego se calentó hasta que el sodio se disolvió. Se agregó una solución de 2-amino-8-bromo-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (2) (15.4 g, 42 mmol) en 60 mL de DMSO a la solución agitada obtenida anteriormente. Esto se agitó por 10 h. Se agregó ácido acético glacial a la mezcla de reacción agitada para ajustarla a la neutralidad. La mezcla se trató con éter. Se decantó la capa de éter, y el material sobrante fue tratado con acetona. El sólido se filtró y se lavó con agua. El producto crudo fue recrystalizado con etanol-agua (1:1) para generar 11.0 g de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (3) como un sólido de color blanquecino con un 67% de rendimiento.

Paso 3: 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (4)

[00221] Se disolvió 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (3) (11.0 g, 28 mmol) en 150 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. Se agregó ácido hidroxiloamin-O-sulfónico (9.35 g, 82 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y se filtró. El sólido fue lavado con acetona para generar 5.8 g de producto sólido blanco 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (4) con un 51% de rendimiento.

Paso 4: 1,2-diamino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (5)

[00222] Se disolvió 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (4) (5.8 g, 14 mmol) en 200 mL de etanol y 200 mL de agua en el matraz de hidrogenación mediante calentamiento a 90 °C. Se agregó 1 g de 5% Pd/C. En el reactor de Parr la mezcla de reacción fue mantenida bajo una atmosfera de hidrógeno a 40-50 psi durante toda la noche. El hidrogeno fue evacuado del reactor y el catalizador se separó por filtración y se lavó con agua caliente. El filtrado fue concentrado

bajo condiciones de presión reducida generando el producto crudo que se recrystalizó en agua para generar 3.6 g de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (5) como un sólido de color blanco con un 81% de rendimiento.

Paso 5: 1,2-diamino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (6)

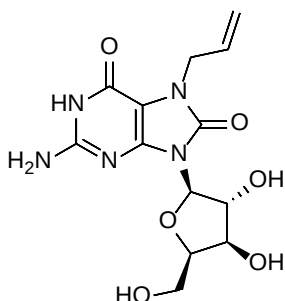
[00223] Se disolvió 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (5) (3.6 g, 11.4 mmol, 1.0 eq) en 50 mL de DMF anhidro. Se agregó NaH (0.5 g, 12.6 mmol, 1.1 eq) a la solución en agitación, y esta fue agitada por un espacio adicional de 1 hr. Se agregó bromuro de ciclopropilmetilo (1.70 g, 12.6 mmol, 1.1 eq) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (15:1) como eluyente. Se obtuvo 1,2-diamino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (6) (2.5 g) como un sólido de color blanco con un 65% de rendimiento.

Paso 6: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 1

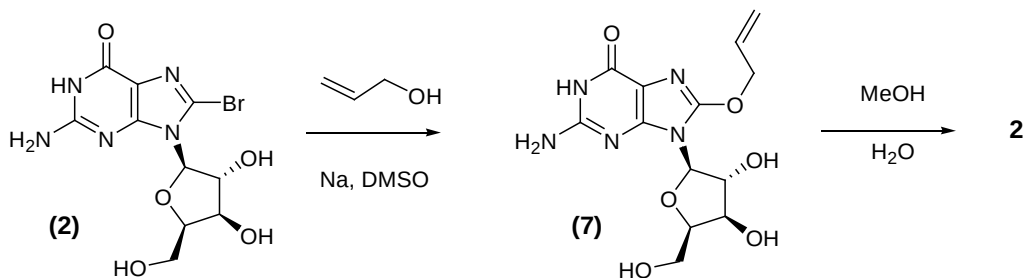
[00224] Se agregó 1,2-diamino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (6) (0.50 g, 1.4 mmol) al matraz que contiene 10 mL de DMF. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.0 mL) a 0 °C. Se agregó una solución acuosa de nitrito de sodio (113 mg, 1.7 mmol) en 5 mL de agua bajo condiciones de agitación. Luego de agitar durante 30 min, Se agregó acetato de sodio (0.50 g, 6.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 25 min y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente para generar 0.30 g del producto 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 1, como un sólido de color blanco con un 63% de rendimiento. Pureza por HPLC 99.5%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.03 (s, 1H), 6.64 (s,

2H), 5.69-5.77 (m, 2H), 5.51(d, 1H, $J = 4$ Hz), 4.63(t, 1H, $J = 8$ Hz), 4.46-4.54 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 1H), 1.12-1.25 (m, 1H), 0.31-0.46 (m, 4H). MS (ESI), m/z 354.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **2**



[00225] El Compuesto **2** fue elaborado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso 1: 8-(Aliloxi)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (**7**)

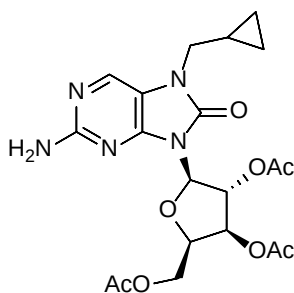
[00226] Se agregaron pequeños trozos de sodio metálico (0.4 g, 17.4 mmol) en porciones a alcohol alílico en agitación (10 mL, 8.5 g, 146 mmol) y se continuó hasta que todo el sodio se disolvió por completo y el gas hidrógeno dejó de emanar. Se agregó DMSO anhidro (10 mL) seguido por la adición de 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (**2**) (Ejemplo 1) (1.0 g, 2.8 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 65 °C bajo condiciones de agitación y se continuó hasta que el material de inicio 8-bromo purina se consumió tal como se revela mediante TLC (diclorometano-metanol: 2:1; $R_f = 0.6$). Los solventes fueron concentrados bajo condiciones de presión reducida, y el residuo fue tratado con eter etílico. La capa de eter etílico fue decantada y

el residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol: 8:1 como eluyente para generar 190 mg de 8-(aliloxi)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (7) como un sólido de color blanquecino con un 21% de rendimiento.

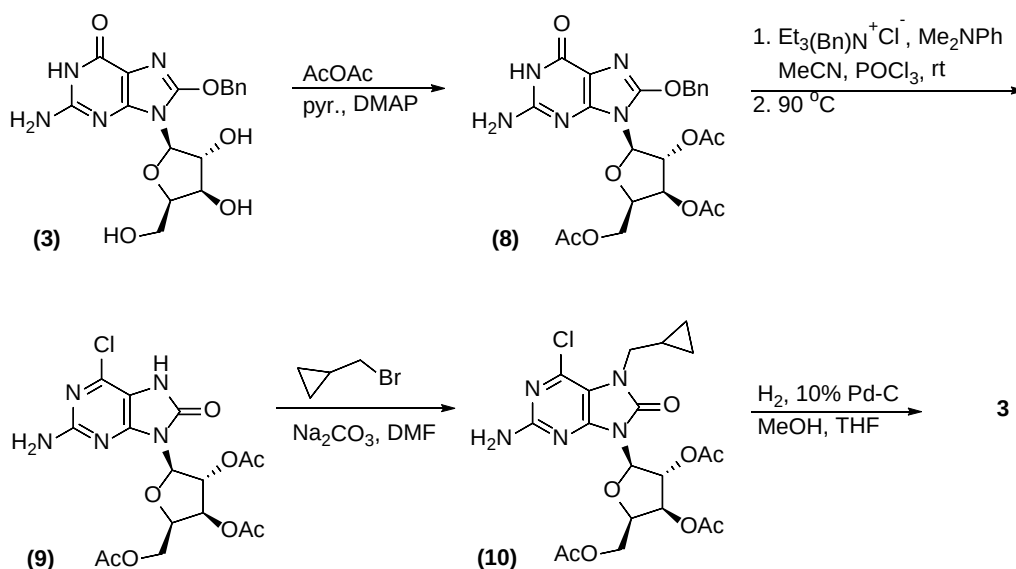
Paso 2: 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 2

[00227] Se disolvió 8-(Aliloxi)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (7) (190 mg, 0.6 mmol) en 15 mL de metanol y 150 mL de agua. La mezcla de reacción fue calentada en reflujo por 5 h. El solvente fue concentrado bajo condiciones de presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel que usó diclorometano-metanol: 10:1 como eluyente para generar 134 mg de 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 2, como una espuma de color blanquecina con un 70.5% de rendimiento; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 5.86-5.95 (m, 1H), 5.67-5.74 (m, 2H), 5.50 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 5.02-5.12 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.53-3.58 (m, 1H), MS (ESI), *m/z* 340.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo, Compuesto 3



[00228] Compuesto 3 fue elaborado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso 1: diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (8)

[00229] Una solución de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (3) (16.0 g, 41.1 mmol) en piridina anhidra (250 mL) fue tratada con anhídrido acético (15.5 mL, 164.4 mmol, 4.0 eq) y una cantidad catalítica de DMAP (50 mg, 0.41 mmol, 0.01 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego de la culminación de la reacción tal como fue evaluado mediante TLC, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (300 mL) y vertida en 500 mL de agua. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con solución de salmuera saturada, secado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (20:1) como eluyente para generar 10 g de diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (8) como una espuma de color blanco con 47.2% de rendimiento; R_f = 0.30 (diclorometano-metanol = 18:1).

Paso 2: Diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (9)

[00230] En un matraz secado al horno, se disolvieron diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo (8) (10 g, 19.4 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (8.8 g, 38.8 mmol, 2.0 eq) y *N, N*-dimetilanilina (2.7 mL, 21.3 mmol, 1.1 eq) en 300 mL de MeCN seco. Luego se agregó oxiclорuro de fósforo (9.0 mL, 97 mmol, 5.0 eq) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h o hasta la desaparición del material de partida (8) tal como se revela mediante TLC. En este momento, la mezcla de reacción fue movida a un baño de aceite precalentado a 90 °C y calentada 3 h. Luego de la culminación de la reacción, tal como fue evaluado mediante TLC, la mezcla de reacción fue concentrada en vacío. El residuo resultante fue disuelto en acetato de etilo (200 mL) y vertido dentro de 200 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y La capa orgánica combinada fue lavada con solución de salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (30:1) como eluyente para generar 1.8 g de producto de diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo (9) como una espuma de color blanco con 22% de rendimiento. R_f = 0.60 (diclorometano–metanol = 18:1)

Paso 3: diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo (10)

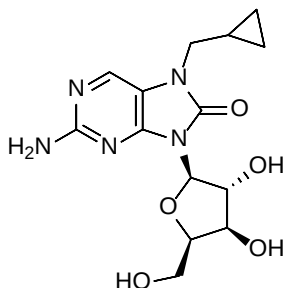
[00231] El diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo (9) (1.4 g, 3.2 mmol, 1.0 eq) fue disuelto en 50 mL de DMF anhidro. K₂CO₃ (655 mg, 4.7 mmol, 1.5 eq), se agregó a la solución en agitación, y este fue agitado de forma adicional por 10 min. Luego el bromuro de ciclopropilmetilo (0.37 mL, 3.84 mmol, 1.2 eq) se agregó a la mezcla de reacción, y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego de la culminación de la reacción tal como fue evaluado mediante TLC, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (100 mL) y tratada con 100 mL de agua. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y la capa orgánica combinada fue lavada con solución de salmuera saturada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano- metanol (50:1) como eluyente para generar 1.18 g de diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-8-

oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (10) como una espuma de color blanco con 75% de rendimiento. $R_f = 0.70$ (diclorometano–metanol = 30:1)

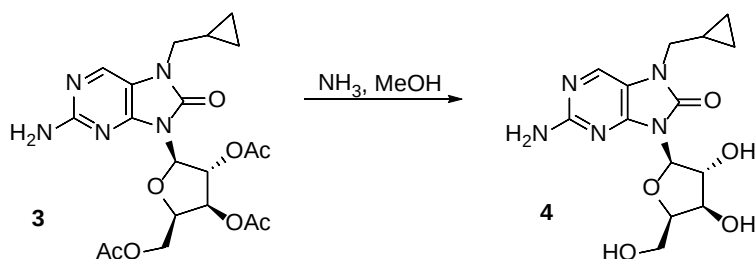
Paso 4: *diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo*, Compuesto **3**

[00232] Diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (10) (1.0 g, 2.0 mmol) fue disuelto en una mezcla de metanol anhidro (50 mL) y tetrahidrofurano (10 mL). Se agregó 10% Pd/C (120 mg), y la mezcla se agitó por 5 h bajo una atmosfera de H₂ (50 Psi) a temperatura ambiente por 2 días. Luego de la culminación de la reacción tal como fue evaluado mediante TLC, el catalizador fue eliminado por filtración a través de una almohadilla de Celita. El disolvente se evaporó, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (50:1) como eluyente para proporcionar 650 mg de diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo, El compuesto **3** se obtuvo como un sólido de color blanco con 70% de rendimiento con una pureza por HPLC de 98.2%. $R_f = 0.20$ (diclorometano–metanol = 30:1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 6.41–6.46 (m, 1H), 5.85 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.48 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.83 (s, 2H), 4.50–4.56 (m, 2H), 4.36–4.44 (m, 1H), 3.64–3.69 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.08–1.19 (m, 1H), 0.55–0.65 (m, 2H), 0.35–0.41 (m, 2H); MS (ESI), m/z 464.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **4**

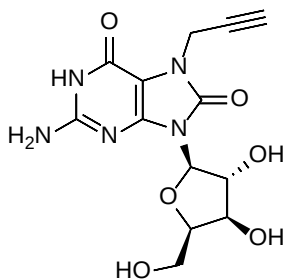


[00233] El compuesto **4** fue preparado a partir del Compuesto **3** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

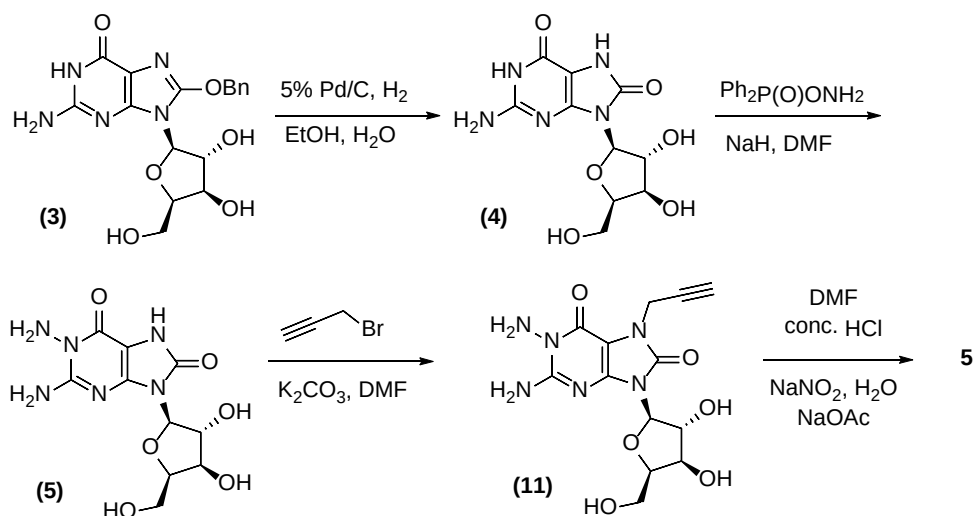


[00234] El diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo, Compuesto **3** (400 mg, 0.86 mmol) fue disuelto en NH₃-MeOH (20 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche y luego concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado en una columna de silica gel para generar 240 mg de 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **4**, como un sólido de color blanco con un 82% de rendimiento y con una pureza por HPLC de 97.9%; *R_f* = 0.30 (diclorometano –metanol = 10:1). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.72 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 5.61–5.67 (m, 1H), 5.57 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 4.61–4.66 (m, 1H), 4.57 (t, 1H, *J*=5.6 Hz), 3.91–3.99 (m, 2H), 3.55–3.75 (m, 4H), 1.10–1.20 (m, 1H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.32–0.40 (m, 2H); MS (ESI), *m/z* 338.4 [*M*+H]⁺, 360.4 [*M*+Na]⁺.

Ejemplo 5: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **5**



[00235] El compuesto **5** fue preparado usando el método modificado que se empleó para sintetizar el compuesto **1** de acuerdo con el siguiente procedimiento.



Paso 1: 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (4)

[00236] A una solución agitada de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (3) (5.1 g, 13 mmol) en 100 mL de DMF seco se le agregó NaH (0.7 g, 16.9 mmol, 1.3 eq) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 30 min, y se le agregó O-(difenilfosfinil)hidroxiloamina (4.5 g, 19.5 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la culminación tal como fue evaluado mediante TLC (diclorometano-metanol: 3:1). El precipitado fue filtrado y desecado bajo condiciones de vacío para generar 3.7 g de 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (4) como un sólido de color blanquecino con 70% de rendimiento.

Paso 2: 1,2-diamino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (5)

[00237] Se disolvió 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (4) (3.7 g, 9.1 mmol) en 500 mL de etanol y 500 mL de agua en un matraz de hidrogenación mediante calentamiento a 90 °C. Se le agregó 0.8 g de 5% Pd/C. En el reactor de Parr la mezcla de reacción fue mantenida bajo una atmosfera de hidrógeno a 40-50 psi durante toda la noche. El hidrógeno fue evacuado del reactor y el catalizador fue filtrado y lavado con agua caliente. El filtrado fue concentrado bajo condiciones de presión reducida generando el producto crudo que se recrystalizó en agua para

generar 2.1 g de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (5) como un sólido de color blanco con 72% de rendimiento.

Paso 3: 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (11)

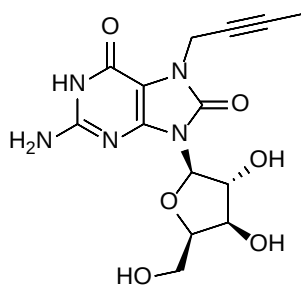
[00238] Se disolvió 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (5) (850 mg, 2.7 mmol, 1.0 eq) en 30 mL de DMF anhidro. Se agregó K₂CO₃ (410 mg, 3.8 mmol, 1.4 eq) a la solución en agitación, y esta fue agitada por un espacio adicional de 30 min. Se agregó 3-Bromo-1-propina (453 mg, 4.8 mmol, 1.8 eq) a la mezcla de reacción, y esta fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo se recogió con metanol y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (20:1) como eluyente para generar 610 mg de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (11) como un sólido de color blanco con 74% de rendimiento.

Paso 4: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 5

[00239] Se agregó 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (11) (610 mg, 1.7 mmol) a un matraz que contenía 10 mL de DMF. Se agregó Ácido clorhídrico concentrado (0.65 mL) a 0 °C. Se agregó una solución acuosa de nitrito de sodio (132 mg, 2.04 mmol, 1.2 eq) en 3 mL de agua bajo condiciones de agitación. Luego de agitar durante 30 min a 0 °C la mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente para generar 408 mg de 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 5, como un sólido de color blanco con un 71% de rendimiento; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.33 (s, 1H), 6.78 (br, 2H), 5.73–5.76 (m, 2H), 5.48–5.47 (d, 1H, *J*=3.2 Hz), 4.62–4.63 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.30–3.65 (m, 2H), 3.25 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 338.1 (M+H)⁺, 360.1 [M+Na]⁺.

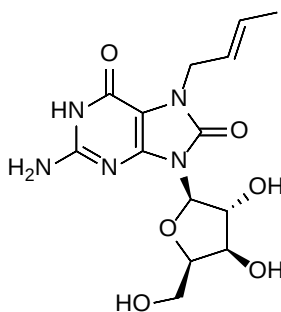
[00240] La síntesis de los compuestos **6-8**, **10-19**, y **21-23** se logró utilizando los mismos métodos que se describen para los compuestos **1** o **5**. Los compuestos **9** y **20** se prepararon originalmente mediante la hidrólisis concurrente de un grupo nitrilo bajo condiciones ácidas en el paso final de *N*-1-deaminación. Los compuestos **10** y **21** también pueden ser preparado a partir de los compuestos **9** y **20** mediante la esterificación respectiva.

Ejemplo 6: 2-amino-7-(but-2-in-1-il)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **6**



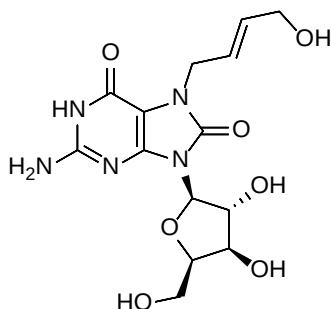
[00241] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.02 (s, 2H), 5.82-5.83 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 5.66-5.68 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.46-5.47 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.66 (t, 1H), 4.57 (t, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.56 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.11-3.37 (m, 2H), 1.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z 352.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 374.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 7: 2-amino-7-((*E*)-but-2-en-1-il)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **7**



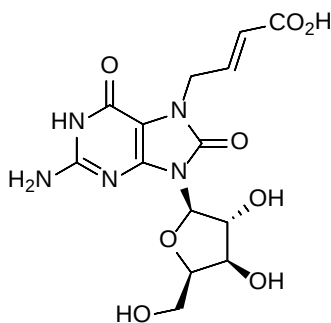
[00242] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 354.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 376.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 8: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((*E*)-4-hidroxibut-2-en-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **8**



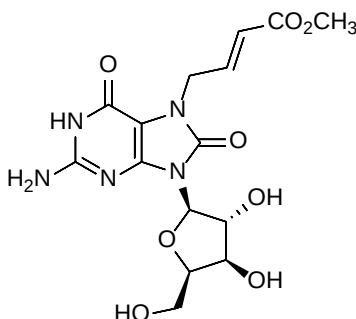
[00243] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.71 (s, 2H), 5.75 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 5.66–5.73 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 4.74 (t, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.62 (t, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.41–4.48 (m, 1H), 4.40–4.41 (m, 2H), 3.80–3.98 (m, 4H), 3.51–3.70 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, $J=5.2$ Hz). MS (ESI) m/z 370.1 ($M+H$) $^+$, 392.1 [$M+Na$] $^+$.

Ejemplo 9: ácido (*E*)-4-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)but-2-enoico, Compuesto **9**



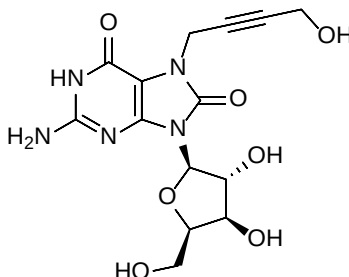
[00244] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.15 (s, 1H), 6.64–7.08 (m, 3H), 5.59–5.69 (m, 1H), 5.49 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 4.48–4.68 (m, 3H), 3.82–4.01 (m, 2H), 3.49–3.74 (m, 2H). MS (ESI) m/z 384.1 ($M+H$) $^+$, 422.0 [$M+K$] $^+$.

Ejemplo 10: Metil (*E*)-4-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)but-2-enoato, Compuesto **10**



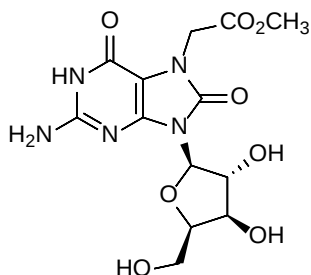
[00245] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 398.1 (M+H)⁺, 420.1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 11: 2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-hidroxibut-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **11**



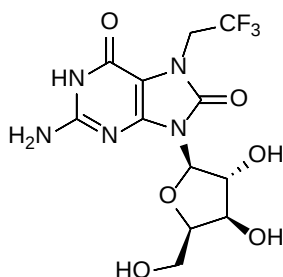
[00246] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 368.1 (M+H)⁺, 390.1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 12: Metil 2-(2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7H-purin-7-il)acetato, Compuesto **12**



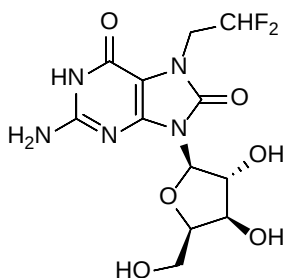
[00247] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 372.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 13: 2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **13**



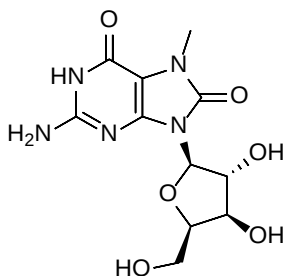
[00248] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.78 (d, 1H, $J=4$ Hz), 5.54 (d, 1H, $J=4$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.55-4.67 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H). MS (ESI) m/z 382.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 404.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 14: 2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **14**



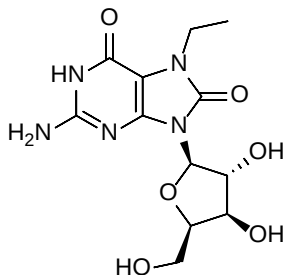
[00249] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.14-6.44 (m, 1H), 5.74 (d, 1H, $J=4$ Hz), 5.57 (d, 1H, $J=8$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.53 (s, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H). MS (ESI) m/z 386.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 15: 2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-metil-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **15**



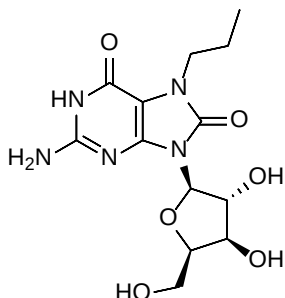
[00250] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.14 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.74-5.78 (m, 2H), 5.51 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.63 (t, 1H, $J=8$ Hz), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). MS (ESI) m/z 314.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 336.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 16: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-etil-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **16**



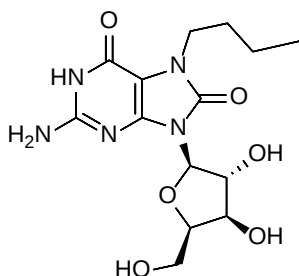
[00251] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.01 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.72-5.76 (m, 2H), 5.51 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.63 (t, 1H, $J=8$ Hz), 4.47-4.49 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, $J=8$ Hz). MS (ESI) m/z 328.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 17: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-propil-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **17**



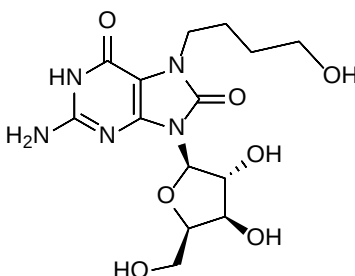
[00252] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.95 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.71-5.74 (m, 2H), 5.51 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.63 (t, 1H, $J=8$ Hz), 4.47-4.49 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=8$ Hz), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=8$ Hz). MS (ESI) m/z 342.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 364.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 18: 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **18**



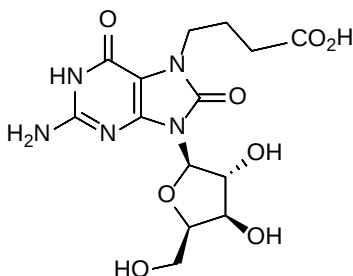
[00253] Sólido gris: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.02 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.71-5.74 (m, 2H), 5.51 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.63 (t, 1H, $J=8$ Hz), 4.47-4.49 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=8$ Hz), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.21-1.30 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, $J=8$ Hz). MS (ESI) m/z 356.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 378.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 19: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-hidroxibutil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **19**



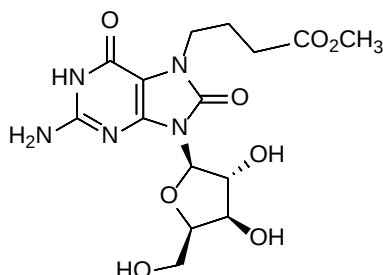
[00254] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 372.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 394.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 20: ácido 4-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)butanoico, Compuesto **20**



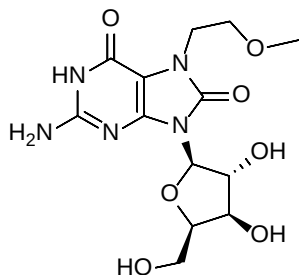
[00255] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.06 (s, 1H), 6.69 (bs, 2H), 5.50 (d, 1H J = 3.2 Hz), 5.48–4.65 (b, 3H), 4.49 (dd, 1H, J = 3.0, 1.8 Hz), 4.89 (m, 4H), 3.85 (ddd, 1H, J = 10.4, 6.4, 4.8, 1.6 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 6.4, 4.8 Hz), 2.21 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.88 (m, 2H). MS (ESI) m/z 386.1 (M+H) $^+$, 324.1[M+K] $^+$.

Ejemplo 21: Metilo 4-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)butanoato, Compuesto **21**



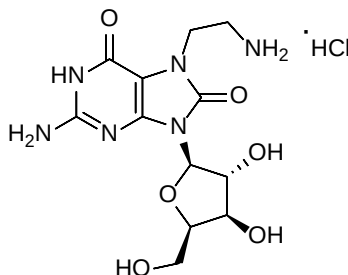
[00256] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 400.2 (M+H) $^+$, 422.1 [M+Na] $^+$.

Ejemplo 22: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2-metoxietil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **22**



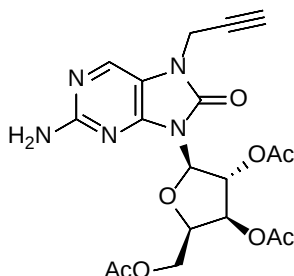
[00257] Sólido de color blanquecino: MS (ESI) m/z 358.2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 23: 2-amino-7-(2-aminoetil)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona hidrocloreto, Compuesto **23**

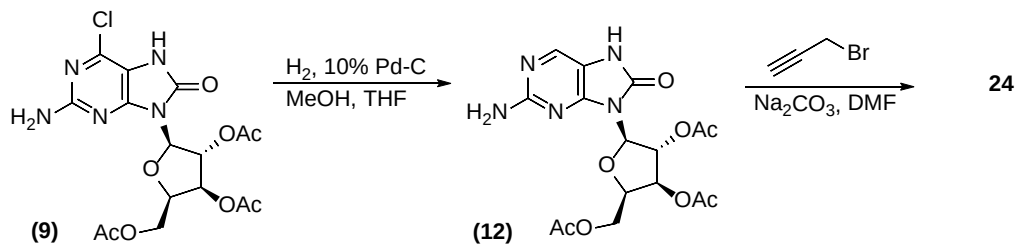


[00258] Sólido de color blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 5.63 (s, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.71 (m, 1H), 4.13–4.21 (m, 4H), 3.72–3.85 (m, 2H), 3.25–3.33 (m, 2H). MS (ESI) m/z 343.1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 24: diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo, Compuesto **24**



[00259] El Compuesto **24** se hizo de acuerdo con el siguiente procedimiento sintético a partir de diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo (9).



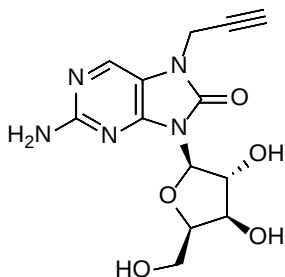
Paso 1: diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diil (12)

[00260] El diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo (9) (6.0 g, 13.6 mmol) fue disuelto en una mezcla de metanol anhidro (100 mL) y tetrahydrofuran (10 mL). Se le agregó catalizador Pd/C (150 mg, 10%), y la mezcla se agitó por 5 h bajo una atmosfera de H₂ (50 Psi) a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celita. El disolvente se evaporó, y el producto crudo fue usado en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 2: diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-3,4-diilo, Compuesto **24**

[00261] Se disolvió diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (12) (13.6 mmol) en 150 mL de DMF anhidro. se agregó Carbonato de potasio (2.8 g, 20.4 mmol, 1.5 eq) a la solución en agitación, y esta fue agitada por un espacio adicional de 5 min. En este momento se agregó 3-bromopropina (1.9 mg, 16.32 mmol, 1.2 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 45 °C por 5 h. La mezcla fue concentrada bajo condiciones de presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (70:1) como eluyente para generar 3.5 g de diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo, Compuesto **24**, como una espuma de color blanco con un 60% de rendimiento para dos pasos con una pureza por HPLC de 98%. R_f = 0.50 (diclorometano-metanol = 30:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 6.35–6.43 (m, 1H), 5.83 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 6.43–6.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 4.46–4.56 (m, 2H), 4.36–4.45 (m, 1H), 2.37 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS (ESI) m/z 448.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 470.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ejemplo 25: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **25**

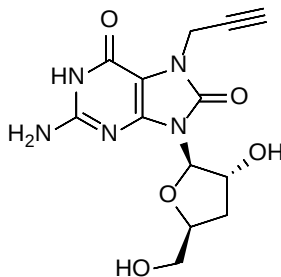


[00262] El compuesto **25** fue preparado a partir del Compuesto **24** utilizando el método descrito para preparar el Compuesto **4** a partir del Compuesto **3**.

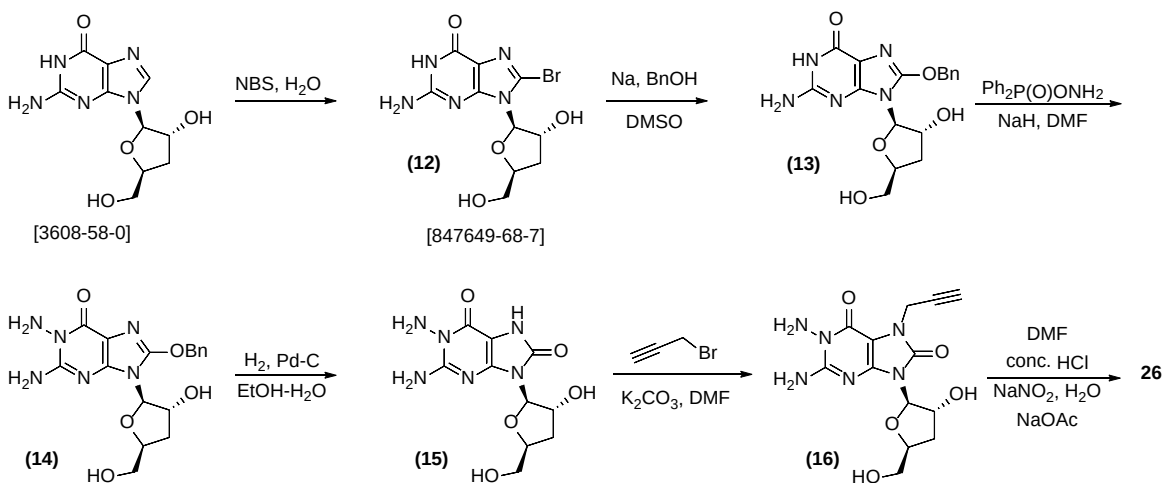
[00263] El diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(acetoximetil)-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo, Compuesto **24** (600 mg, 1.3 mmol) fue disuelto en NH_3 saturado en MeOH (50 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche y luego concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado en una columna de silica gel para generar 300 mg 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **25**, como un sólido de color blanco con 72% de rendimiento con una pureza por

HPLC de 98.8%; R_f = 0.50 (diclorometano–metanol = 6:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.72 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.49–5.60 (m, 2H), 4.46–4.76 (m, 4H), 3.92–4.03 (m, 2H), 3.55–3.71 (m, 2H), 3.41 (t, 1H, J = 2.4 Hz). MS (ESI) m/z 322.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 344.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Ejemplo 26: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **26**



[00264] Utilizando el procedimiento general para sintetizar 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, se preparó Compuesto **5**, 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **26** comenzando a partir de la conocida 3'-deoxi-guanosina [3608-58-0] y su correspondiente 3'-deoxi-8-bromoguanosina [847649-68-7] tal como se muestra en el siguiente Esquema de síntesis.



Paso 1: 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (12)

[00265] A una solución de 3'-deoxi-guanosina (2 g, 7.49 mmol, 1 eq) en H₂O (20 mL) se le agregó NBS (2.6 g, 14.98 mmol, 2 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción fue se agitó a 0 °C por 1 h. Hasta la culminación de la reacción como fue evaluado mediante TLC. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL) y extraída con alcohol n-butyl (3 x 100 mL); la capa orgánica fue lavada con agua (100 mL), salmuera (100 mL), y luego fue concentrada. El residuo fue triturado y filtrado con dietil eter, se desecó bajo condiciones de presión reducida para generar 1.7 g de (65%) 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (12) como un sólido de color blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.81 (brs, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.62 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.24–4.18 (m, 1H), 3.50 (d, *J*=3.6 Hz, 2H), 2.47–2.43 (m, 1H), 1.91–1.86 (m, 1H). (ESI) *m/z* 344.0, 346.0 (M-H)⁻.

Paso 2: 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (13)

[00266] Se disolvió sodio metálico (339 mg, 14.78 mmol, 3 eq) en alcohol bencílico (7.9 g, 73.91 mmol, 15 eq) y se calentó a 65 °C hasta que se observó una solución clara. La mezcla de reacción fue luego llevada a temperatura ambiente y a esta se le agregó una solución de 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona en DMSO (8 mL) (1.7 g, 4.92 mmol, 1eq) mediante goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego agitada a 80 °C por 5 h. Hasta la culminación de la reacción, tal como fue evaluado mediante TLC. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL) y lavada con dietil eter (2 X 100 mL), la capa acuosa fue extraída con alcohol n-butyl (3 x 100 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (100 mL), salmuera (100 mL), y concentrada para obtener una sustancia cruda, la cual bajo trituración con dietil eter generó 1.6 g (87%) de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (13) como un sólido de color blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.65 (brs, 1H), 7.48 (d, *J*=7 Hz, 2H), 7.42–7.30 (m, 3H), 6.31 (brs, 2H), 5.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.39 (d, *J*=4 Hz, 2H), 5.31 (brs, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.16–4.11 (m, 1H), 3.45–3.43 (m, 2H), 2.21–2.15 (m, 1H), 1.85–1.80 (m, 1H). (ESI) *m/z* 374.1 (M+H)⁺.

Paso 3: 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (14)

[00267] A una solución de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (1.6 g, 4.28 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) se le agregó NaH 60% (2.5 mg, 5.14 mmol, 1.2 eq) a 0 °C. Luego de agitar durante 30 min, se le agregó una porción de *O*-(difenilfosforil)hidroxiloamina (1.59 g, 6.86 mmol, 1.6 eq) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y el precipitado que se formó fue retirado mediante filtración. El Filtrado fue diluido con agua (50 mL) y se extrajo con alcohol n-butyl (3 x 100 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (100 mL), solución de salmuera (100 mL), y concentrada para obtener una sustancia cruda sólida, la cual bajo trituración con dietil eter generó 1.3 g (78%) de 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (14) como un sólido de color blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 6.97 (s, 2H), 5.58–5.56 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.79–4.77 (m, 1H), 4.72–4.71 (m, 1H), 4.14–4.09 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 2H), 2.20–2.13 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 1H). (ESI) *m/z* 389.1 (M+H)⁺.

Paso 4: 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (15)

[00268] A una solución de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (1.3 g, 3.35 mmol, 1 eq) en EtOH:H₂O (1:1; 60 mL), se le agregó 10% Pd/C (400 mg) en un recipiente de agitación Parr. La mezcla de reacción fue agitada con hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente por 2 h. Se le permitió progresar hasta la culminación de la reacción, tal como fue evaluado mediante TLC. Una vez que el material de partida fue consumido, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con etanol. El filtrado combinado se concentró y el residuo fue triturado con dietil eter para generar 1.2 g (crudo) de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (15) como un sólido de color blanquecino. El producto se utilizó tal cual o puede recrystalizarse en agua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.41–5.36 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.82–4.80 (m, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.13–4.12 (m, 1H), 3.50–3.38 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 1H), 1.85–1.79 (m, 1H). (ESI) *m/z* 299.1 (M+H)⁺.

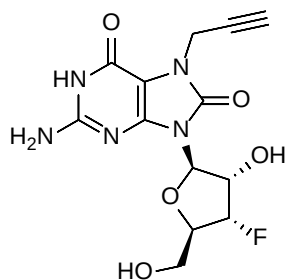
Paso 5: 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (16)

[00269] 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (15) (650 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq) fue disuelto en 50 mL de DMF anhidro. Se agregó K₂CO₃ (402 mg, 3.05 mmol, 1.4 eq) a la solución en agitación, y esta fue agitada por un espacio adicional de 30 min. se agregó 3-Bromo-1-propina (458 mg, 3.92 mmol, 1.8 eq) a la mezcla de reacción, y esta fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida y el residuo remanente fue tomado con metanol y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (20:1) como eluyente para generar 505 mg de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (16) como un sólido de color blanco con un 69% de rendimiento. MS (ESI) *m/z* 337.1 (M+H)⁺.

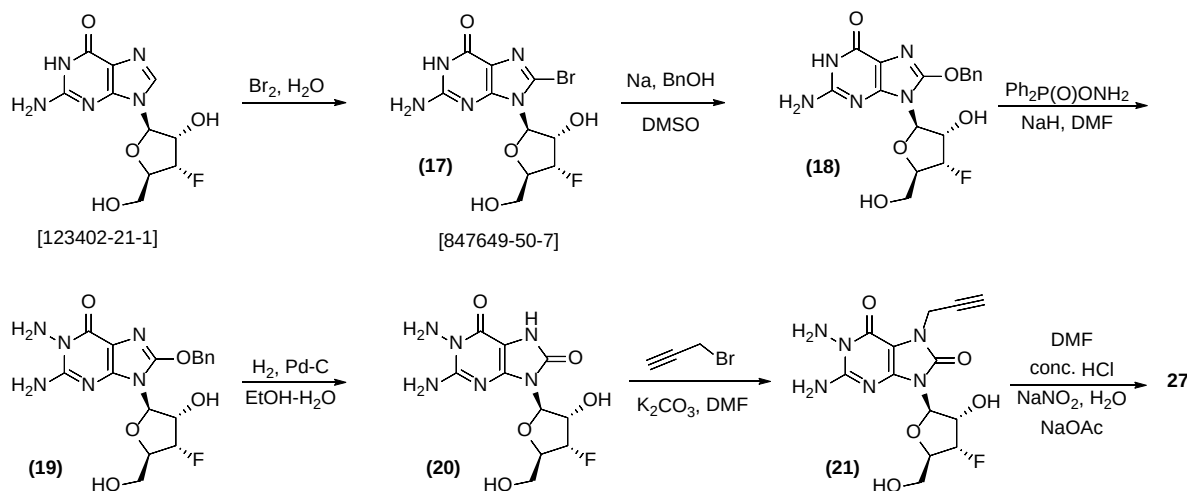
Paso 6: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **26**

[00270] Se agregó 1,2-diamino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (16) (400 mg, 1.19 mmol) a un matraz que contiene 10 mL de DMF. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.44 mL) a 0 °C. Se agregó una solución acuosa de nitrito de sodio (98 mg, 0.98 mmol, 1.2 eq) en 2 mL de agua bajo condiciones de agitación. Luego de agitar por 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente para generar 240 mg de 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **26**, como un sólido de color blanco con un 67% de rendimiento; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.81–4.77 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 4.16–4.12 (m, 1H), 3.48–3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.38–2.31 (m, 1H), 1.85–1.79 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 322.1 (M+H)⁺, 344.1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 27: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **27**



[00271] Utilizando el procedimiento general para la síntesis de 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 5, Se preparó 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 27 partiendo de la conocida 3'-deoxi-(3'*S*)-fluoro-guanosina [123402-21-1] y su correspondiente 3'-deoxi-(3'*S*)-fluoro-8-bromoguanosina [847649-50-7] tal como se muestra en el siguiente Esquema de síntesis.



Paso 1: 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (17)

[00272] En una campana extractora, se agregó lentamente una solución acuosa de bromo (5.4 mL, 2 eq) a una solución agitada de 3'-deoxi-(3'*S*)-fluoro-guanosina [123402-21-1] (15 g, 52.6 mmol) en 300 mL a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche en un matraz cerrado de fondo redondo a temperatura ambiente durante toda la noche o hasta la culminación tal como fue evaluado mediante TLC. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio para eliminar el exceso de bromo. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado fue

lavado con agua y acetona. El sólido fue desecado bajo condiciones de vacío para generar 13 g de 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (17) como un sólido de color blanquecino con un 68% de rendimiento.

Paso 2: 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (18)

[00273] Se agregaron pequeños trozos de sodio (1.2 g) a 28 mL de alcohol bencílico en un matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h, y luego se calentó a 65 °C hasta que el sodio se disolvió. Se agregó una solución de 2-amino-8-bromo-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (17) (7 g, 19.2 mmol) en 28 mL de DMSO a la solución agitada obtenida anteriormente. La mezcla de reacción se agitó por 5 h hasta la culminación tal como fue evaluado mediante TLC. Se agregó ácido acético glacial a la mezcla de reacción agitada para ajustar el pH a 7. La mezcla fue vertida dentro de 1L de eter con agitación vigorosa. La capa superior de eter fue decantada, y el material remanente se agregó a una gran cantidad de acetona (800 mL) bajo condiciones de agitación. EL sólido fue filtrado, y el producto crudo fue lavado con agua. El producto crudo fue calentado en una mezcla de etanol-agua (1:1). La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado y desecado bajo condiciones de vacío para generar 4 g de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (18) como un producto sólido de color blanquecino **23** con un 53% de rendimiento.

Paso 3: 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (19)

[00274] A una solución agitada de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (18) (2 g, 5.1 mmol) en 40 mL de DMF seco se le agregó NaH (0.24 g, 6.1 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó por 30 min, y se le agregó *O*-(difenilfosfinil)hidroxiloamina (1.9 g, 8.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de inicio tal como fue evidenciado mediante el monitoreo con TLC. El precipitado fue filtrado y desecado bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una

columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente generando 1 g de 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (19) como un sólido de color blanco con un 50% de rendimiento.

Paso 4: 1,2-diamino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (20)

[00275] Se disolvió 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (**19**) (1 g, 2.5 mmol) en 1000 mL de etanol y 1000 mL de agua mediante calentamiento a 90 °C. Se agregó 10% Pd/C (0.2 g). La mezcla de reacción fue hidrogenado bajo 1 atm de hidrógeno durante toda la noche. El catalizador fue filtrado y lavado con agua caliente. El filtrado fue concentrado bajo condiciones de presión reducida y el sólido crudo remanente fue recrystalizado a partir del agua para generar 0.65 g de 1,2-diamino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (20) como un sólido de color blanco con un 84% de rendimiento.

Paso 5: 1,2-diamino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (21)

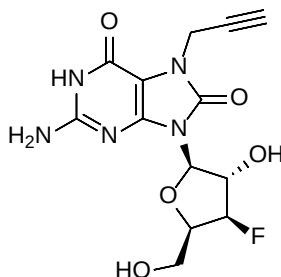
[00276] Se disolvió 1,2-diamino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (20) (650 mg, 2 mmol, 1.0 eq) en 20 mL de DMF anhidro. Se agregó K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 1.5 eq), y esta fue agitada por un espacio adicional de 30 min. Se agregó 3-Bromopropina (476 mg, 4 mmol, 2 eq) a la mezcla de reacción, y esta fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo se recogió con metanol y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (15:1) como eluyente para generar 580 mg de 1,2-diamino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (21) como un sólido de color blanco con un 79% de rendimiento.

Paso 6: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto 27

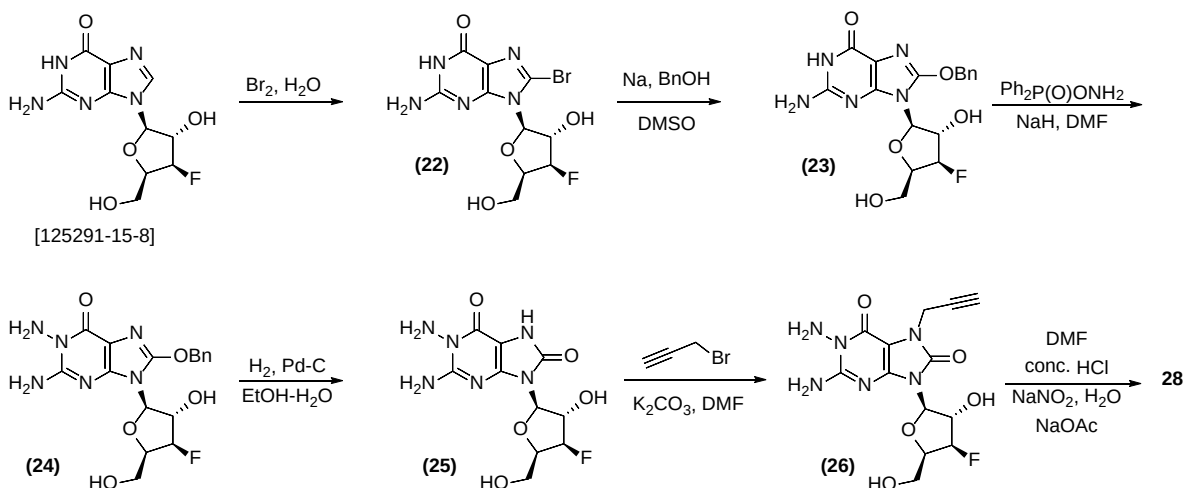
[00277] Se agregó 1,2-diamino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (21) (580

mg, 1.63 mmol) al matraz que contiene 10 mL de DMF. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.6 mL) a 0 °C. Se agregó una solución acuosa de nitrito de sodio (135 mg, 1.96 mmol, 1.2 eq) en 5 mL de agua bajo condiciones de agitación. Se continuó con la agitación a 0 °C por 30 min y la mezcla de reacción fue luego concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente para generar 465 mg de 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **27** como un sólido de color blanco con un 83% de rendimiento. Pureza por HPLC de 96.5%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.81 (d, 1H, *J*=4 Hz), 5.63 (d, 1H, *J*=8 Hz), 5.19–5.11 (m, 1H), 5.10–4.97 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.14–4.08 (m, 1H), 3.59–3.52 (m, 2H), 3.25 (s, 1H). ESI-MS *m/z* 340.1 [M + H]⁺, 362.1 [M + Na]⁺.

Ejemplo 28: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **28**



[00278] Utilizando el procedimiento general para sintetizar 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **5**, 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **28**, se preparó material de partida a partir de la conocida 3'-deoxi-(3'*R*)-fluoro-guanosina [125291-15-8] tal como se muestra en el siguiente Esquema de síntesis.



Paso 1: 2-amino-8-bromo-9-((2R,3S,4R,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (22)

[00279] En una campana extractora, una solución acuosa de bromo (2.4 mL, 2 eq) fue agregada lentamente a una solución agitada de 3'-deoxi-(3'R)-fluoro-guanosina [125291-15-8] (6.7 g, 23 mmol) en 100 mL de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue sellada en un matraz de fondo redondo y agitada a temperatura ambiente durante toda la noche o hasta la culminación tal como sea indicado por el TLC. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio para eliminar el exceso de bromo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado fue lavado con agua y acetona. El sólido fue desecado bajo condiciones de vacío para generar 6.5 g de 2-amino-8-bromo-9-((2R,3S,4R,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (22) como un sólido de color blanquecino con un 76% de rendimiento.

Paso 2: 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2R,3S,4R,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (23)

[00280] Se agregaron pequeños trozos de sodio (1.2 g, 3 eq) a 25 mL de alcohol bencílico en un matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h, y luego se calentó a 65 °C hasta la desaparición del sodio. Se agregó una solución de 2-amino-8-bromo-9-((2R,3S,4R,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (22) (6.5 g, 17.8 mmol) en 30 mL de DMSO a la solución de alcóxido de sodio agitada obtenida anteriormente. Esta fue agitada a 65 °C por 10 h hasta el consumo de (22) tal como es determinado mediante TLC. Se agregó ácido acético glacial a la mezcla de reacción agitada para ajustar el pH a 7. La mezcla fue vertida dentro de 1.5 L de eter con una agitación vigorosa. Los

sólidos fueron filtrados, y el producto crudo fue lavado con agua. El producto crudo fue calentado en una mezcla de etanol-agua (1:1) y luego enfriada a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado y desecado bajo condiciones de vacío para generar 3.8 g de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (23) como un sólido de color blanquecino con un 54% de rendimiento.

Paso 3: 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (24)

[00281] A una solución agitada de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (23) (3.8 g, 9.7 mmol) en 80 mL de DMF seco se le agregó NaH (0.46 g, 11.6 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 30 min, y se le agregó *O*-(difenilfosfinil)hidroxiloamina (3.3 g, 14.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente de forma continua hasta la culminación, tal como es determinado mediante TLC. El precipitado fue filtrado y desecado bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente para generar 2 g de 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (24) como un sólido de color blanco con un 51% de rendimiento.

Paso 4: 1,2-diamino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (25)

[00282] Se disolvió 1,2-diamino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (24) (2 g, 5 mmol) en 1200 mL de etanol y 1200 mL de agua mediante calentamiento a 90 °C. Se agregó 0.4 g de catalizador Pd/C (10%). La mezcla de reacción fue mantenida bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El catalizador se filtró a través de Celita y se lavó con agua caliente. El filtrado fue concentrado bajo condiciones de presión reducida generando un sólido que se recrystalizó a partir de agua generando 1.3 g de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (25) como un sólido de color blanco con un 84% de rendimiento.

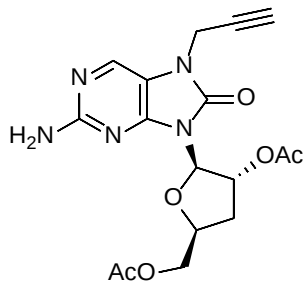
Paso 5: 1,2-diamino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(*prop*-2-*in*-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (26)

[00283] Se disolvió 1,2-diamino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (25) (1.3 g, 4.1 mmol, 1.0 eq) en 40 mL de DMF anhidro. Se agregó K₂CO₃ (854 mg, 6.1 mmol, 1.5 eq) a la solución en agitación, y esta fue agitada por un espacio adicional de 30 min. Se agregó 3-Bromopropina (976 mg, 8.2 mmol, 2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida después de lo cual el residuo se recogió con metanol y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (15:1) como eluyente para generar 1.2 g de 1,2-diamino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (26) como un sólido de color blanco con un 82% de rendimiento.

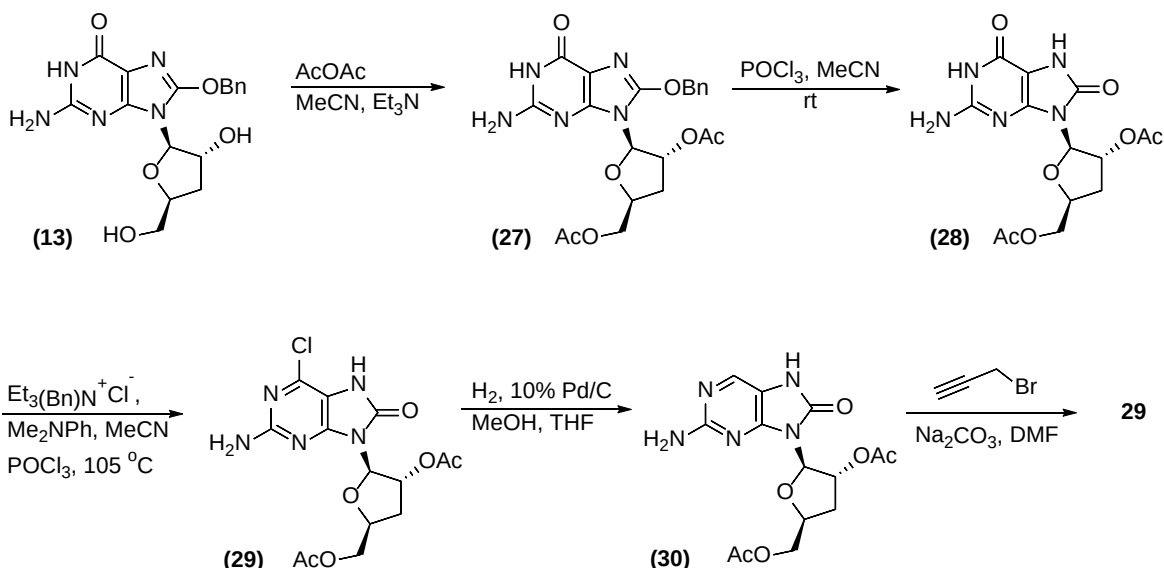
Paso 6: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **28**

[00284] 1,2-diamino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (26) (1.2 g, 3.39 mmol) se agregó al matraz que contiene 20 mL de DMF. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.2 mL) a 0 °C. Se agregó una solución acuosa de nitrito de sodio (280 mg, 4.07 mmol, 1.2 eq) en 10 mL bajo condiciones de agitación. Luego de la agitación a 0 °C por 30 min, la mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente para generar 960 mg de 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **28** como un sólido de color blanco con un 83% de rendimiento. Pureza por HPLC 96.3%; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.98 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.35–5.37 (m, 2H), 4.74–5.08 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.00–4.08 (m, 1H), 3.56–3.63 (m, 2H), 3.24 (t, 1H, *J*=4 Hz). ESI-MS *m/z* 340.1 [M + H]⁺, 362.1 [M + Na]⁺.

Ejemplo 29: acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)metilo, Compuesto **29**



[00285] El compuesto **29** fue elaborado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso 1: acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (**27**)

[00286] Una solución de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (**13**) (22 g, 58.9 mmol) en MeCN anhidro (300 mL) que contiene trietilamina (40.8 mL) fue tratada con anhídrido acético (12.3 mL, 129.7 mmol, 2.2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (800 mL) y vertida dentro de 800 mL de agua. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, desecada con Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (50:1) como eluyente para generar 18.1 g de acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-

(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (27) como un sólido de color amarillo con un 67% de rendimiento; $R_f = 0.5$ (diclorometano–metanol = 10:1).

Paso 2: acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (28)

[00287] En un matraz secado al horno, se disolvió acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (27) (18.1 g, 39.6 mmol) en 200 mL de MeCN seco. Se agregó oxicloruro de fósforo (3.6 mL, 39.6 mmol, 1.0 eq), y esta fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (800 mL) y vertida dentro de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa fue extraída con diclorometano. La capa orgánica combinada fue desecada con Na₂SO₄ anhidro, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (30:1) como eluyente para generar 13 g de acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (28) como un sólido de color blanco con un 89% de rendimiento, $R_f = 0.40$ (diclorometano–metanol = 10:1).

Paso 3: acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (29)

[00288] En un matraz secado al horno se disolvió acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (28) (13 g, 35.4 mmol), bencil trietilo cloruro de amonio (16.1 g, 70.8 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (4.9 mL, 38.9 mmol) en 400 mL de MeCN anhidro. Se agregó POCl₃ (16.2 mL, 177.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C por 8 h. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío. El residuo resultante fue disuelto en diclorometano, lavado con agua seguido por solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica fue desecada con Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (120:1) como eluyente para generar 6.1 g de acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (29) como un sólido de color blanco con un 45% de rendimiento. $R_f = 0.60$ (diclorometano–metanol = 40:1)

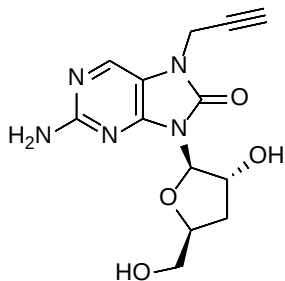
Paso 4: acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (30)

[00289] El acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (29) (6.1 g, 15.8 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (150 mL) y se le agregó trietilamina (2.2 mL, 15.8 mmol) al 10% en Pd/C (610 mg). La mezcla se agitó por 5 h bajo una atmosfera de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente. Luego, el catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celita y el disolvente se evaporó generando el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (60:1) como eluyente. Acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (30) (3.2 g) se aisló como una espuma de color blanco con un 57% de rendimiento. R_f = 0.4 (diclorometano-metanol = 20:1).

Paso 5: acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **29**

[00290] El acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (30) (2.2 g, 6.3 mmol) se disolvió en 50 mL de DMF anhidro y se le agregó K₂CO₃ (1.3 g, 9.4 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó por 30 min. y se le agregó 3-bromopropina (0.98 mL, 12.6 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción agitada fue mantenida a 45 °C por 3 h. La mezcla fue luego concentrada bajo condiciones de presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (160:1) como eluyente para generar 1.8 g de acetato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **29**, como una espuma de color blanco con un 75% de rendimiento. Pureza por HPLC (98.2%). R_f = 0.50 (diclorometano-metanol = 40:1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 5.98-5.99 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 5.80-5.82 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.91 (s, 2H), 4.59 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 4.44-4.51 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 1H), 2.39 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ESI-MS m/z 390.1 [M + H]⁺, 412.1 [M + Na]⁺.

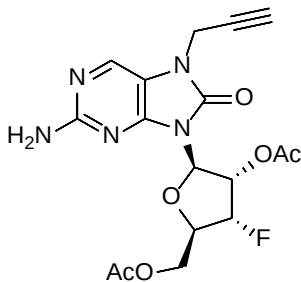
Ejemplo 30: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **30**



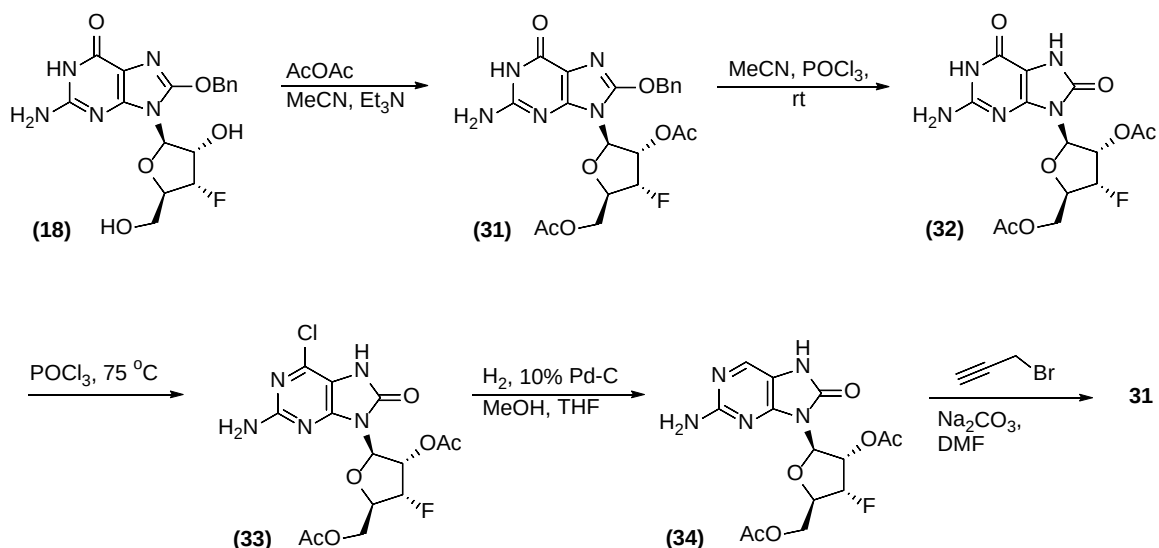
El compuesto **30** fue preparado a partir del Compuesto **29** utilizando el método descrito para preparar Compuesto **4** a partir del Compuesto **3**.

[00291] Se sometió a tratamiento el acetato de ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **29** (1.37 g, 3.52 mmol) con amoníaco saturado en metanol. El matraz fue sellado, y la mezcla de reacción fue calentado a 40 °C y agitado durante toda la noche. Los compuestos volátiles fueron evaporados bajo condiciones de presión reducida, y el residuo purificado por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (30:1) como eluyente para generar 800 mg de 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **30** como un sólido de color blanco con un 75% de rendimiento con una pureza por HPLC de 98.9%. R_f = 0.30 (diclorometano-metanol = 10:1). ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.61 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 5.43-5.44 (d, 1H, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.68-4.71 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$), 4.62-4.63 (d, 2H, $J=2.4\text{Hz}$), 4.17-4.20 (m, 1H,), 3.42-3.49 (m, 2H,), 3.39-3.40 (t, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 2.37-2.44 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H). ESI-MS m/z 306.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 328.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ejemplo 31: acetato de ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **31**



[00292] Compuesto **31** fue elaborado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso 1: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (**31**)

[00293] Una solución de 2-amino-8-(benciloxi)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (**18**) (11.2 g, 28.6 mmol) en MeCN anhidro (150 mL) que contiene trietilamina (15.9 mL, 4.0 eq) fue tratada con anhídrido acético (6.8 mL, 71.6 mmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, fue diluida con acetato de etilo (500 mL) y vertida dentro de agua. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con salmueras, desecada con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de silica gel usando diclorometano-metanol (40:1) como eluyente para generar 9.2 g de acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (**31**) como una espuma de color blanco con un 67.6% de rendimiento; *R_f* = 0.2 (diclorometano-metanol = 20:1).

Paso 2: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (**32**)

[00294] Se disolvió acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-(benciloxi)-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (31) (8.5 g, 17.9 mmol) en 100 mL de MeCN anhidro y se agregó oxiclورو de fósforo (1.7 mL, 17.9 mmol, 1.0 eq) con agitación y se mantuvo a temperatura ambiente por 1 h. MeOH (10 mL) y se agregó un exceso de NaHCO₃ sólido a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó por 20 min y luego se concentró en vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (30:1) como eluyente para generar 5.7 g de acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (32) como una espuma de color blanco con un 82% de rendimiento, R_f = 0.30 (diclorometano-metanol = 10:1).

Paso 3: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (33)

[00295] En un matraz secado al horno, se disolvió acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (32) (5.7 g, 14.8 mmol) en 60 mL oxiclورو de fósforo. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante toda la noche y fue concentrada en vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (100:1) como eluyente para generar 2.7 g de acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (33) como una espuma de color blanco con un 45% de rendimiento. R_f = 0.60 (diclorometano-metanol = 30:1).

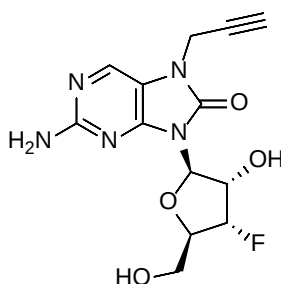
Paso 4: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (34)

[00296] Se disolvió el acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-6-cloro-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (33) (2.7 g, 6.7 mmol) en una mezcla de metanol anhidro (30 mL) y se le agregó tetrahidrofuran (10 mL) al 10% en Pd/C (270 mg). La mezcla se agitó por 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno (50 Psi) a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celita, el disolvente se evaporó, y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (40:1) como eluyente para generar 1 g de acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (34) como una espuma de color blanco con un 42% de rendimiento. R_f = 0.2 (diclorometano-metanol = 20:1).

Paso 5: acetato de ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **31**

[00297] Se disolvió acetato de ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (**34**) (1g, 2.7 mmol) en 20 mL de DMF anhidro y se le agregó K₂CO₃ (0.56 g, 4 mmol, 1.5 eq) con agitación. A la mezcla de reacción se agregó 3-Bromopropina (0.43 mL, 5.4 mmol, 2 eq), y se continuó con la agitación por 5 h a 45 °C. La mezcla fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (100:1) como eluyente para generar 750 mg de acetato de ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **31**, como una espuma de color blanco con un 70% de rendimiento con una pureza por HPLC de 98.4%. *R_f* = 0.60 (diclorometano-metanol = 30:1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 6.10-6.15 (m, 2H), 5.53-5.55 (m, 0.5H), 5.40-5.42 (m, 0.5H), 4.96 (s, 2H), 4.60 (d, 2H, *J*=4 Hz), 4.44-4.57 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 2.39 (t, 1H, *J*=4 Hz), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ESI-MS *m/z* 408.1 [M + H]⁺, 430.1 [M + Na]⁺.

Ejemplo 32: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **32**



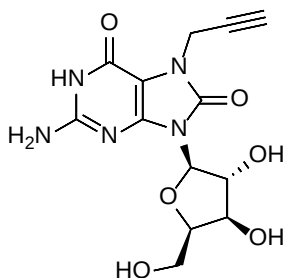
[00298] El compuesto **32** fue preparado a partir del Compuesto **31** utilizando el método descrito para preparar Compuesto **4** a partir del Compuesto **3**.

[00299] Al acetato de ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **31** (500 mg, 1.23mmol) se le agregó una solución saturada de amoniaco metanólico. La mezcla de reacción fue calentada a 40 °C y agitada durante toda la noche. Los compuestos volátiles fueron evaporados bajo condiciones de presión reducida, y el residuo sólido se purificó mediante cromatografía en

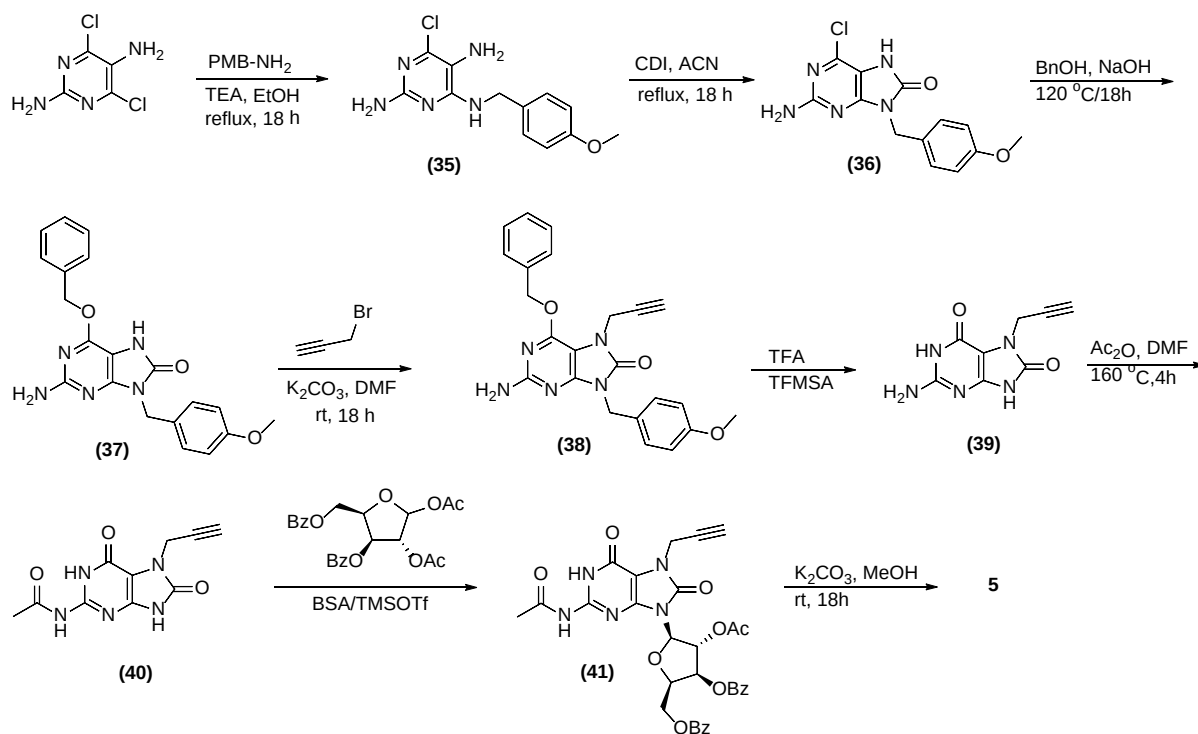
columna usando diclorometano-metanol (40:1) como eluyente para generar 300 mg de 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **32**, como un sólido de color blanco con un 76% de rendimiento con una pureza por HPLC de 98.6%. R_f = 0.30 (diclorometano-metanol = 10:1). ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.44 (s, 2H, NH_2), 5.85 (d, 1H, $J=4$ Hz, 1'-H), 5.71 (d, 1H, $J=4$ Hz, 2'-OH), 5.25-5.35 (m, 1H, 2'-H), 5.14-5.15 (m, 0.5H, 4'-H), 5.00-5.10 (m, 0.5H, half 4'-H), 4.96 (t, 1H, $J=4$ Hz, 5'-OH), 4.65 (d, 2H, $J=4$ Hz, CH_2), 4.09-4.19 (m, 1H, 3'-H), 3.51-3.62 (m, 2H, 5'-H), 3.41 (t, 1H, $J=4$ Hz). ESI-MS m/z 324.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 346.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Procedimientos sintéticos alternativos para los compuestos **5**, **26** y **27**.

Ejemplo 5A: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **5**



[00300] El compuesto **5** también se sintetizó de acuerdo con el siguiente procedimiento alternativo de varios pasos.



Paso-1: 6-Cloro-*N*⁴-(4-metoxibencil)pirimidin-2,4,5-triamina (35)

[00301] Se agregó 4-Metoxibencil amina (114.8 g, 83.728 mol) a una mezcla de soluciones agitadas de 4,6-dicloropirimidin-2,5-diamina [55583-59-0] (100 g, 55.81 mol) y TEA (169 mL, 167.45 mol) en etanol (1.0 L) a 0 °C y la mezcla de reacción que resulta se agitó en reflujo por 18 h. El disolvente se evaporó bajo condiciones de presión reducida, la masa delgada fue vertida dentro de agua helada y agitada por 30 min. El precipitado sólido fue colectado mediante filtración, lavado con agua y desecado bajo condiciones de vacío para generar 6-cloro-*N*⁴-(4-metoxibencil)pirimidin-2,4,5-triamina (35) (100 g, 64%) como un sólido de color marrón. ES⁺, *m/z* 280.1 [M+H]⁺; C₁₂H₁₄ClN₅O; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.92 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.47 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

Paso-2: 2-amino-6-cloro-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (36)

[00302] Una mezcla de 6-cloro-*N*⁴-(4-metoxibencil)pirimidin-2,4,5-triamina (35) (50 g, 17.92 mol) y 1,1'-carbonildiimidazol (100 g, 61.64 mol) en acetonitrilo (500 mL) se agitó a temperatura de reflujo por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se concentró bajo condiciones de presión reducida. A el residuo resultante se le agregó agua helada

y se agitó por 30 min a temperatura ambiente. El precipitado sólido fue filtrado, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-6-cloro-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (36) (50 g, 91%) como un sólido de color marrón; $C_{13}H_{12}ClN_5O_2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

Paso-3: 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (37)

[00303] Se agregó hidróxido de sodio (9.967 g, 262.29 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-cloro-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (36) (40 g, 131.14 mmol) en alcohol bencílico (45.0 mL). La mezcla de reacción que resulta se agitó a 120 °C por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (200 mL), se le adicionó eter dietílico (150 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (30 g, 60%) como un sólido de color marrón. ES+, m/z 378.1 $[M+H]^+$; $C_{20}H_{19}N_5O_3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.81 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40–7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34–7.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

Paso-4: 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (38)

[00304] Se agregó bromuro de propargilo (7.1 ml, 63.66 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (37) (20 g, 53.05 mmol), K_2CO_3 (10.98 g, 79.57 mmol) en DMF (100 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (200 mL), se le agregó eter dietílico (150 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (38) (20 g, 91%) como un sólido de color marrón. ES+, m/z 416.1 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{21}N_5O_3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.32–3.26 (m, 1H).

Paso-5: 2-amino-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (39)

[00305] Se agregó ácido trifluorometanosulfónico (27 g, 180.72 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (25 g, 60.24 mmol) en ácido trifluoroacético (21 mL, 180.72 mmol) a 0 °C bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 18h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue congelada con agua helada, basificada con una solución saturada de NaHCO₃ bajo un agitación vigoroso y se filtró. El sólido residual fue llevado a acetato de etilo, agitado por 30 min y se filtró y desecó para generar 2-amino-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (12 g, 36%) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 206.1 [M+H]⁺; C₈H₇N₅O₂; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.32 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.14 (s, 1H).

Paso-6: *N*-(6,8-Dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-purin-2-il)acetamida (40)

[00306] Se agregó anhídrido acético (4.85 mL, 47.56 mmol) a una solución de 2-amino-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (6.5 g, 31.70 mmol) en DMF (65 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta se agitó a temperatura ambiente por 18 h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C (se formó un sólido bajo condiciones de agitación) y agitada por 30 minutos. El producto fue filtrado, se lavó con etanol y desecó bajo condiciones de vacío para generar *N*-(6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-purin-2-il)acetamida (4 g, 51.2%) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 248.1 [M+H]⁺; C₁₀H₉N₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.83 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

Paso-6: *benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2-Acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9H-purin-9-il)-4-acetoxi-2-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il* (41)

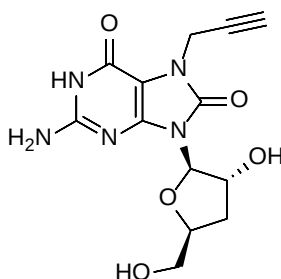
[00307] El diacetato de *N*-(6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-purin-2-il)acetamida (400 mg, 1.61 mmol), (3*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzoiloxi)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo (716 mg, 1.61 mmol) [85026-60-4] (Véase M. Popsavin, et al, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, **2012**, 22, p. 6700 y G. Gosselin, et al, *J.Het.Chem.*, **1982**, 19, p. 597), BSA (983 mg, 4.85 mmol) y MeCN (40 mL) fueron mezclados vigorosamente para 45 min hasta obtener una solución homogénea. A continuación, la reacción se cargó con TMSOTf (540 mg, 2.42 mmol) y se colocó en un baño de aceite precalentado a 75 °C. Luego de 4 h la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante

evaporación rotatoria. El sólido resultante fue disuelto en acetato de etilo (100 mL) y extraído mediante solución acuosa saturada NaHCO₃ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue desecada con Na₂SO₄ y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 40% acetato de etilo-pet-eter), para generar 190 mg (18.64%) de benzoato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-2-((benzoiloxi) metil) tetrahidrofuran-3-il como un sólido de color amarillo claro. ES⁺, m/z 630.1 [M+H]⁺; C₃₁H₂₇N₅O₁₀; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.89 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 5H), 6.48–6.46 (m, 1H), 5.83–5.79 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.57–4.53 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

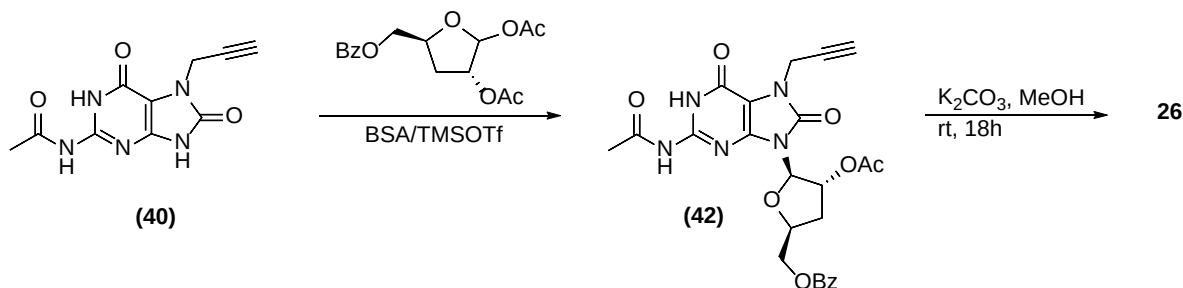
Paso-7: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 5

[00308] Benzoato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-2-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il (500 mg, 0.79 mmol) fue disuelto en metanol (10 mL). Se le agregó K₂CO₃ (164 mg, 1.19 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se le agregó ácido acético (96 mg, 1.58 mmol), y la reacción fue concentrada mediante evaporación rotatoria. El producto crudo fue purificada mediante purificación de fase inversa GRACE (MeCN-0.01% de HCO₂H en H₂O) para obtener 120 mg (45%) de 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 5, como un sólido de color blanquecino. ES⁺, m/z 338.0 [M+H]⁺; C₁₃H₁₅N₅O₆; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.91–3.88 (m, 2H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.59–3.54 (m, 1H), 3.25–3.24 (m, 1H).

Ejemplo 26A: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto 26



[00309] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, El Compuesto **26** también se sintetizó de acuerdo con el siguiente procedimiento alternativo de varios pasos.



Paso-1: benzoato de ((2S,4R,5R)-5-(2-Acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9H-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (42)

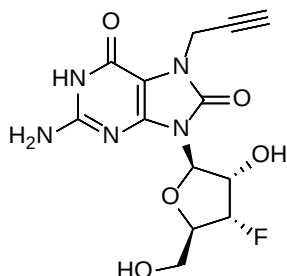
[00310] Diacetato de N-(6,8-Dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-purin-2-il)acetamida (1 g, 4.04 mmol), (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo [4613-71-2] (Véase P.J. Bolon, et al, *Tetrahedron*, **1994**, 50, p. 7747) (1.30 g, 4.04 mmol) y BSA (2.45 g, 12.14 mmol) en diclorometano (100 mL) fueron agitados vigorosamente a 70 °C por 45 min hasta que se formó una solución homogénea. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo condiciones de vacío. El concentrado crudo fue disuelto en MeCN (50 mL) luego fue cargado con TMSOTf (1.35 mL, 6.07 mmol) y colocado en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Luego de 16 h, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El sólido resultante fue disuelto en EtOAc (200 mL) y fue extraído mediante solución acuosa saturada NaHCO₃ (2 x 50 mL). La fase orgánica fue desecada con Na₂SO₄ y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 40% EtOAc-pet-eter) para generar 700 mg (33.98%) de benzoato de ((2S,4R,5R)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9H-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo como un sólido de color amarillo claro. ES⁺, m/z 510.1 [M+H]⁺; C₂₄H₂₃N₅O₈.

Paso 2: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **26**

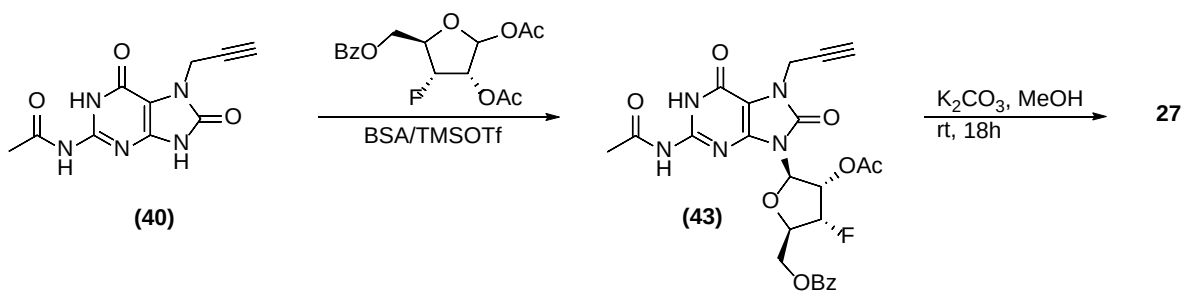
[00311] Al benzoato ((2S,4R,5R)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9H-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (1 g, 1.96 mmol) disuelto en

metanol (20 mL) se le agregó K₂CO₃ (407 mg, 2.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. Se le agregó ácido acético (236 mg, 3.9 mmol), y la mezcla fue Concentrada mediante evaporación rotatoria. El producto crudo fue purificado mediante Purificación de fase inversa GRACE (MeCN-0.01% de HCO₂H in H₂O), para generar 200 mg (32%) de 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona como un sólido de color blanquecino. ES⁺, m/z 322.0 [M+H]⁺; C₁₃H₁₅N₅O₅. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.03 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H) 4.70 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.82 (m, 1H).

Ejemplo 27A: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **27**



[00312] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, también se sintetizó el Compuesto **27** de acuerdo con el siguiente procedimiento alternativo de varios pasos.



Paso-1: benzoato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (43)

[00313] El diacetato de *N*-(6,8-Dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (500 mg, 2.042 mmol), (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((benzoiloxi)metil)-4-

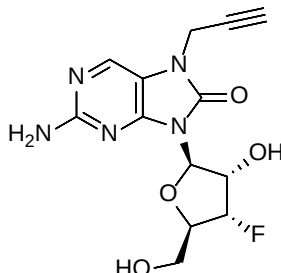
fluorotetrahidrofuran-2,3-diilo (Véase R.F. Schinazi, et al, *Het. Comm*, **2015**, 21, p. 315) (1.376 g, 4.04 mmol) y BSA (331 mg, 2.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) fueron agitados vigorosamente por 45 min a 70 °C hasta que se formó una solución homogénea. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo condiciones de vacío. El concentrado crudo fue disuelto en MeCN (50 mL) luego cargado con TMSOTf (0.186 mL, 0.81 mmol) y colocado en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Luego de 16 h, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El sólido resultante fue disuelto en acetato etílico (200 mL) y extraída con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL). La capa orgánica fue desecada con Na₂SO₄ y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 40% acetato de etilo-pet-eter) para generar 200 mg (18.25%) de benzoato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo como un sólido de color amarillo claro. ES⁺, m/z 528.1 [M+H]⁺; C₂₄H₂₂FN₅O₈. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.80 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.64–7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49–7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.93–5.87 (m, 1H), 5.53–5.48 (m, 1H), 5.14–5.09 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.75–4.69 (m, 1H), 4.68–4.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).

Paso-2: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **27**

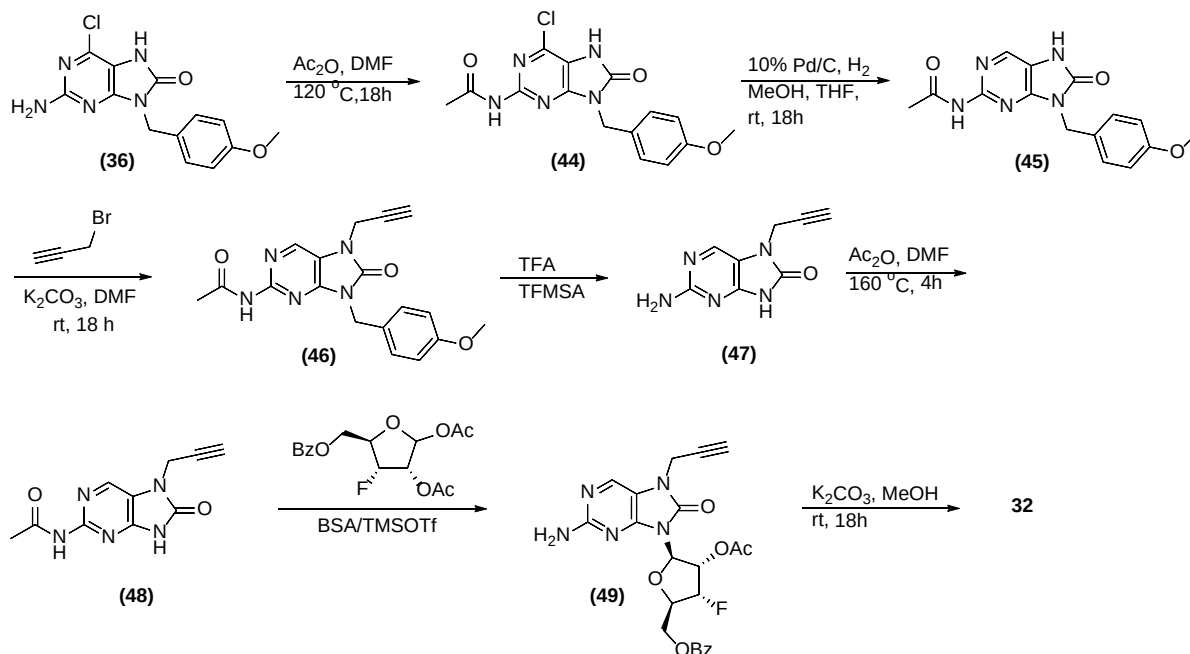
[00314] Al benzoato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(prop-2-in-1-il)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (500 mg, 0.948 mmol) disuelto en MeOH (10 mL) se le agregó K₂CO₃ (131 mg, 0.948 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. Se le agregó ácido acético (114 mg, 1.896 mmol), y la mezcla de reacción fue concentrada mediante evaporación rotatoria. El producto crudo fue purificado mediante Purificación de fase inversa GRACE (MeCN-0.01% de HCO₂H en H₂O), y se obtiene 120 mg (37.38%) de 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **27** como un sólido de color marrón claro. ES⁺, m/z 340.1 [M+H]⁺; C₁₃H₁₄FN₅O₅. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.24–5.17 (m, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.96–4.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.15–4.16 (m, 1H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.24 (s, 1H).

Procedimientos sintéticos alternativos para Compuesto **32**.

Ejemplo 32A: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **32**



[00315] El compuesto **32** también se sintetizó de acuerdo con el siguiente procedimiento alternativo de varios pasos.



Paso-1: *N*-(6-Cloro-9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (**44**)

[00316] Se agregó anhídrido acético (13.04 ml, 85.224 mmol) a una solución de 2-amino-6-cloro-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (**36**) (13.0 g, 42.622 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resultó se agitó a 140 °C por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C (el sólido se formó bajo condiciones de agitación) y agitada por 30 minutos. El producto fue filtrado, lavado con agua y desecado bajo condiciones de vacío para generar *N*-(6-cloro-9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-

dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (9.0 g, 60.85%) como un sólido de color marrón; ES⁺, m/z 348.1 [M+H]⁺, C₁₅H₁₄ClN₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Paso-2: *N*-(9-(4-Metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (45)

[00317] se agregó 10% Pd/C (3.5 g) a una solución de *N*-(6-cloro-9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (15.0 g, 28.81 mmol) en metanol (200 mL) y THF (400 mL). La mezcla de reacción fue hidrogenada con gas H₂ a 80 psi de presión en un vial agitador Parr a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de la almohadilla de celita y el filtrado fue evaporado para generar un sólido crudo. Los sólidos se introdujeron en éter dietílico y se agitó por 15 min se filtró y se repitió. Los sólidos fueron desecados bajo condiciones de vacío a *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (10.5 g, 77.6%) como un sólido de color marrón claro. ¹H NMR y LC-MS indico una acetilación (37%) ES⁺, m/z 314.2 [M+H]⁺; C₁₅H₁₅N₅O₃; y desacetilación (43%) ES⁺, m/z 272.2 [M+H]⁺; C₁₃H₁₃N₅O₂. La mezcla cruda se puede utilizar en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

Paso-3: *N*-(9-(4-Metoxibencil)-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (46)

[00318] Se agregó bromuro de propargilo (6.0 mL, 40.255 mmol) a una suspensión de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (45) (10.5 g, 33.546 mmol) y K₂CO₃ (6.95 g, 50.319 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (200 mL), eter dietílico (150 mL) se le agregó y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y desecado para generar *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (8.5 g, 72.21%) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 352.2 [M+H]⁺; C₁₈H₁₇N₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

Paso-4: 2-amino-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (47)

[00319] Se agregó ácido trifluorometanosulfónico (4.5 ml) a una suspensión de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (4.5 g, 12.82 mmol) en ácido trifluoroacético (4.5 mL) a 0 °C bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada, basificada con solución saturada de NaHCO₃ bajo un agitación vigoroso y se filtró. El sólido residual se tomó en acetato de etilo, agitó por 30 min, filtró y desecó para generar 2-amino-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (2.0 g, 82.64%) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 190.1 [M+H]⁺; C₈H₇N₅O₂; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.22 (s, 1H).

Paso-5: *N*-(8-Oxo-7-(prop-2-in-1-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (48)

[00320] Se agregó anhídrido acético (7 mL, 68.78 mmol) a una solución de 2-amino-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (6.5 g, 34.39 mmol) en DMF (65 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta se agitó a 140 °C por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y agitada por 30 minutos con los que se forman sólidos. El producto fue filtrado, lavado con agua y desecado bajo condiciones de vacío para generar *N*-(8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (4 g, 50.34%) como un sólido de color marrón; C₁₀H₉N₅O₃; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.11 (s, 3H).

Paso-6: benzoato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Acetamido-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (49)

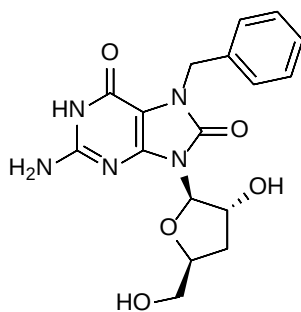
[00321] Se mezclaron Diacetato de *N*-(8-Oxo-7-(prop-2-in-1-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida (2.0 g, 8.65 mmol), (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((benzoiloxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-2,3-diilo (5.887 g, 17.316 mmol), BSA (5.283 g, 25.974 mmol) y dicloro etano (50 mL). La mezcla de reacción que resulta se agitó a 80 °C por 30 min bajo argón. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida, el residuo fue diluido con ACN (100 mL) y luego se cargó con TMSOTf (2.886 g, 12.987 mmol) y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Luego de 18 h la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El sólido resultante fue disuelto en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue desecada con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo fue purificado por

cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 40% acetato de etilo-pet-eter), para obtener (2 g, 47.16%) de benzoato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-acetamido-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo como un sólido de color amarillo claro. ES+, *m/z* 512.2 [M+H]⁺; C₂₄H₂₂FN₅O₇; LC-MS indicó 83.5% de lo deseado *m/z* y ¹H-NMR indicó las señales deseadas junto con algunos residuos de disolvente. El compuesto crudo se utilizó a continuación sin aislamiento.

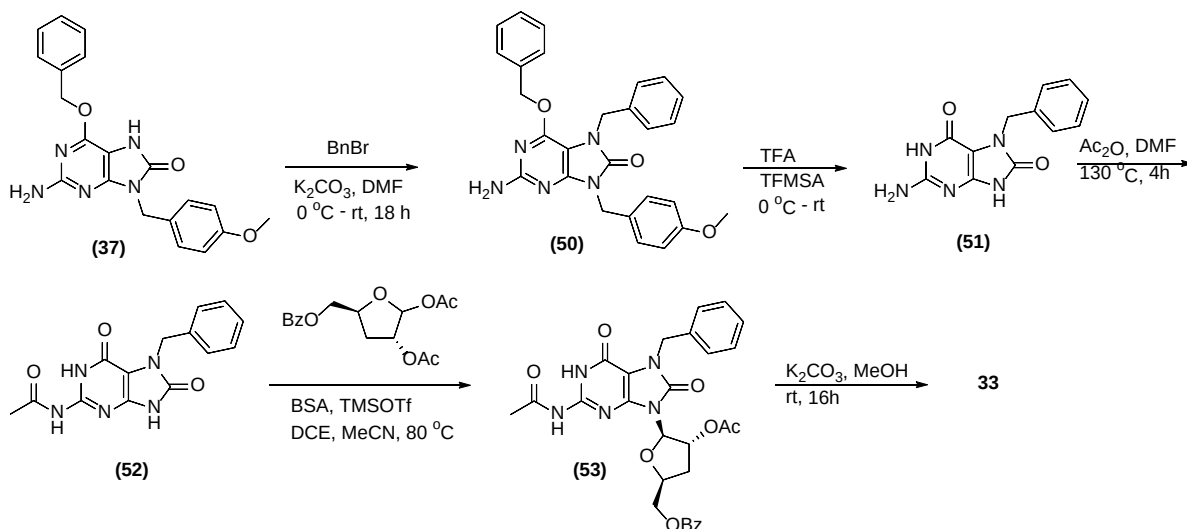
Paso-7: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **32**

[00322] Benzoato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Acetamido-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (5.0 g, 11.13 mmol) fue disuelto en amonio metanólico (7M) (500 mL) en un frasco sellado. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 días. La mezcla de reacción fue concentrada mediante evaporación rotatoria para generar un sólido delgado. Este sólido fue disuelto en una cantidad mínima de metanol y acetonitrilo (50 mL), se le agregó y se agitó por 2 h. Los sólidos se filtraron para producir (1.4 g, 38.93%) de 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **32**, como un sólido de color marrón pálido. ES+, *m/z* 324.1 [M+H]⁺; C₁₃H₁₄N₅O₄; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.05 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.32–5.27 (m, 1H), , 5.12–5.01 (m, 1H), 4.96–4.93 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.17–4.10 (m, 1H), 3.63–3.51 (m, 2H), 3.40 (s, 1H).

Ejemplo 33: 2-amino-7-bencil-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **33**



[00323] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, Compuesto **33**, fue sintetizado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso-1: 2-amino-7-bencil-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (50)

[00324] Se agregó Bromuro de bencilo (1.36 g, 7.95 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2 g, 5.305 mmol) y K₂CO₃ (2.1 g, 15.91 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (120 mL), diluido con dietil eter (80 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-7-bencil-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2.0 g, 83%) como un sólido de color blanquecino; ES⁺, m/z 468.2 [M+H]⁺; C₂₇H₂₅N₅O₃: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.32–7.20(m, 10H), 7.12–7.09 (m, 2H), 6.87 (d, *J* =12 Hz, 2H), 6.41(s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.95(s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

Paso-2: 2-amino-7-bencil-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (51)

[00325] Se agregó Ácido trifluorometanosulfónico (2.2 mL, 25.64 mmol) a una suspensión de 2-amino-7-bencil-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2 g, 4.28 mmol) en ácido trifluoroacético (2.09 mL, 25.64 mmol) a 0 °C bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada, basificada con solución saturada de NaHCO₃ bajo un agitación vigoroso y se filtró. El sólido residual fue tomado en acetato de etilo, agitado por 30 min y se filtró y desecó para generar 2-amino-7-bencil-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (0.5 g, 45 %) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 258.1 [M+H]⁺;

$C_{12}H_{11}N_5O_2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H NMR: δ 11.16 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.30–7.22 (s, 5H), 6.37 (s, 2H), 4.93 (s, 2H).

Paso-3: *N*-(7-bencil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (52)

[00326] Se agregó anhídrido acético (0.28 mL, 5.36 mmol) a una solución de 2-amino-7-bencil-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (0.500 g, 1.945 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada a 130 °C por 3 h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C (el sólido se formó bajo condiciones de agitación) y agitada por 30 minutos. El producto fue filtrado, se lavó con etanol y desecado bajo condiciones de vacío para generar *N*-(7-bencil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (0.3 g, 51 %) como un sólido de color marrón. Este Compuesto crudo se utilizó directamente para el siguiente paso. $C_{14}H_{13}N_5O_3$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.01 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 7.32–7.31 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

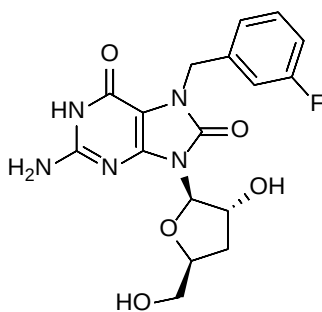
Paso-4: benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetamido-7-bencil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (53)

[00327] Se agitaron *N*-(7-bencil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (300 mg, 1.0 mmol), diacetato de (3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo (387.6 mg, 1.204 mmol), BSA (0.76 mL, 3.010 mmol) disuelto en 1,2-dicloroetano (10 mL) a 80 °C por 30 min bajo un ambiente de argón. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida, el residuo fue diluido con acetonitrilo seco (10 mL) y a la solución se le agregó TMSOTf (0.12 mL, 0.707 mmol). La mezcla de reacción fue colocada en un baño de aceite precalentado a 80 °C y agitada. Luego de 3 h la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue extraído bajo condiciones de presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en acetato de etilo (80 mL) y la solución fue agitada con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue separada, desecada en Na_2SO_4 y concentrada. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0 a 60% acetato de etilo-pet-eter) para generar benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-7-bencil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (100 mg, 17 %) como un sólido de color blanquecino; ES+, m/z 262.2 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{27}N_5O_8$.

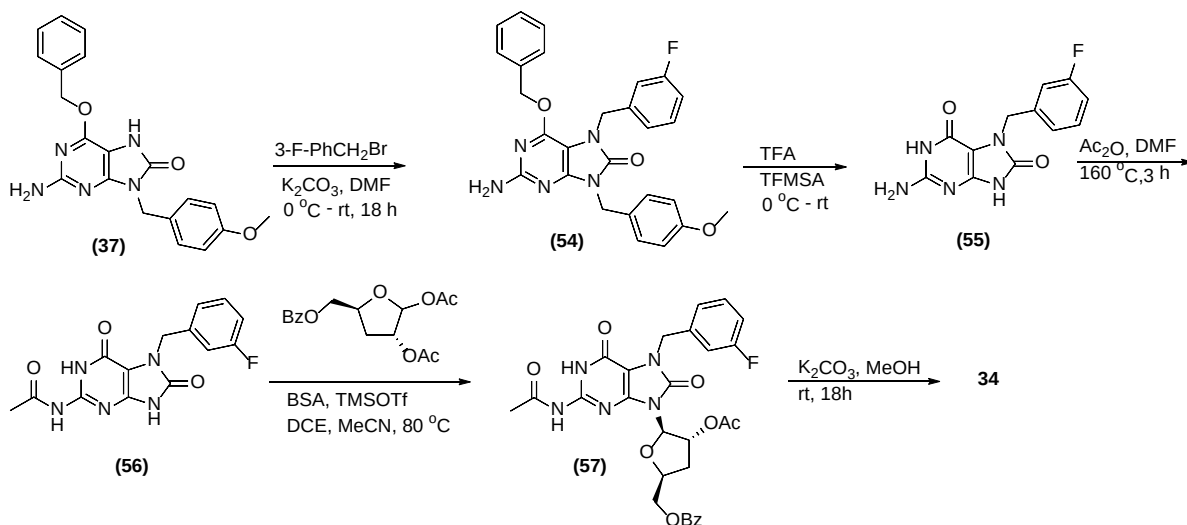
Paso-5: 2-amino-7-bencil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto 33

[00328] A una solución de benzoato de ((2S,4R,5R)-5-(2-acetamido-7-bencil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9H-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (0.1 g, 0.178 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó K₂CO₃ (122.9 mg, 0.891 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por LC-MS. Después del consumo completo de material de partida, la mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante Cromatografía flash Grace usando metanol y diclorometano para obtener 40 mg de producto con un 92% de rendimiento por LC-MS. El Compuesto fue además disuelto en 1 mL de metanol y se agitó por 20 min. El compuesto precipitado fue colectado mediante filtración y se desecó para generar 2-amino-7-bencil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto 33 (15 mg, 22%), como un sólido de color blanquecino. ES⁺, m/z 374.2 [M+H]⁺; C₁₇H₁₉N₅O₅; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.32–7.31 (s, 5H), 6.52 (s, 2H), 5.52 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.82–4.78 (m 1H), 4.69 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.14–4.12 (m, 1H), 3.48–3.41 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 1H), 1.84–1.79 (m, 1H).

Ejemplo 34: 2-amino-7-(3-fluorobencil)-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto 34



[00329] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, El compuesto 34 fue sintetizado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso-1: 2-amino-6-(benciloxi)-7-(3-fluorobencil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (54)

[00330] Se agregó 3-Fluorobromuro de bencilo (0.75 ml, 5.96 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2 g, 5.305 mmol) (1.5 g, 3.97 mmol), K₂CO₃ (1.64 g, 11.93 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (120 mL), diluida con dietil eter (80 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-6-(benciloxi)-7-(3-fluorobencil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (1.7 g, 89%) como un sólido de color blanquecino; ES⁺, m/z 486.1 [M+H]⁺; C₂₇H₂₄FN₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.31–7.29 (m 4H), 7.26–7.21 (m, 4H), 7.09–7.04 (m 1H), 6.93–6.87 (m, 4H), 6.44(s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

Paso-2: 2-amino-7-(3-fluorobencil)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (55)

[00331] Se agregó ácido trifluorometanosulfónico (1.85 mL, 21.03 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-7-(3-fluorobencil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (1.7 g, 3.50 mmol) en ácido trifluoroacético (1.7 mL, 21.03 mmol) a 0 °C bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada, basificada con una solución saturada de NaHCO₃ bajo un agitación vigoroso y se filtró. El sólido residual fue tomado en acetato de etilo, agitado por 30 min, filtró y desecó para generar 2-amino-7-(3-fluorobencil)-7,9-

dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (0.7 g, 72 %) como un sólido de color marrón; ES+, m/z 276.1 [M+H]⁺; C₁₂H₁₀FN₅O₂; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.13–7.05 (m, 4H), 6.39 (s, 2H), 4.94 (s, 2H).

Paso-3: *N*-(7-(3-Fluorobencil)-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (56)

[00332] se agregó anhídrido acético (0.76 mL, 7.63 mmol) a una solución de 2-amino-7-(3-fluorobencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (0.7g, 2.545 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta se agitó a 130 °C por 3 h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C (el sólido se formó bajo condiciones de agitación) y agitada por 30 minutos. El producto fue filtrado, se lavó con etanol y se desecó bajo condiciones de vacío para generar *N*-(7-(3-fluorobencil)-6,8-dioxo-6,7,8,9 tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (600 mg, 75 %) como un sólido de color marrón. Este Compuesto crudo se utilizó directamente para el siguiente paso. ES-, m/z 316.1 [M-H]⁻; C₁₄H₁₂FN₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.02 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

Paso-4: *benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetamido-7-(3-fluorobencil)-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo* (57)

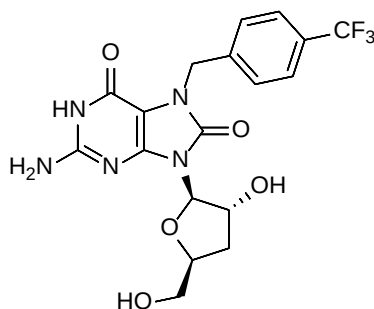
[00333] Se disolvió diacetato *N*-(7-3-Fluorobencil)-6,8-dioxo-6,7,8,9 tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (440 mg, 1.338 mmol), (3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo (536 mg, 1.66 mmol), BSA (1.0 mL, 4.16 mmol) en 1,2-diclorometano (10 mL), la mezcla de reacción que resulta se agitó a 80 °C por 30 min bajo un ambiente de argón. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida, el residuo fue diluido con acetonitrilo (10 mL), y se le agregó TMSOTf (0.17 mL, 0.97 mmol). La mezcla de reacción fue colocada en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se agitó. Luego de 3 h la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue extraído bajo condiciones de presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en acetato de etilo (80 mL) y la solución fue agitada con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue separada, desecada en Na₂SO₄ y concentrada. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 60% acetato de etilo-pet-eter) a benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-7-(3-fluorobencil)-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (150 mg, 18 %) como un sólido de color blanquecino; ES+, m/z 580.1 [M+H]⁺; C₂₈H₂₆FN₅O₈; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.1 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 7.16–7.07 (m, 3H), 5.76–5.72 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.40–4.36 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 4, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

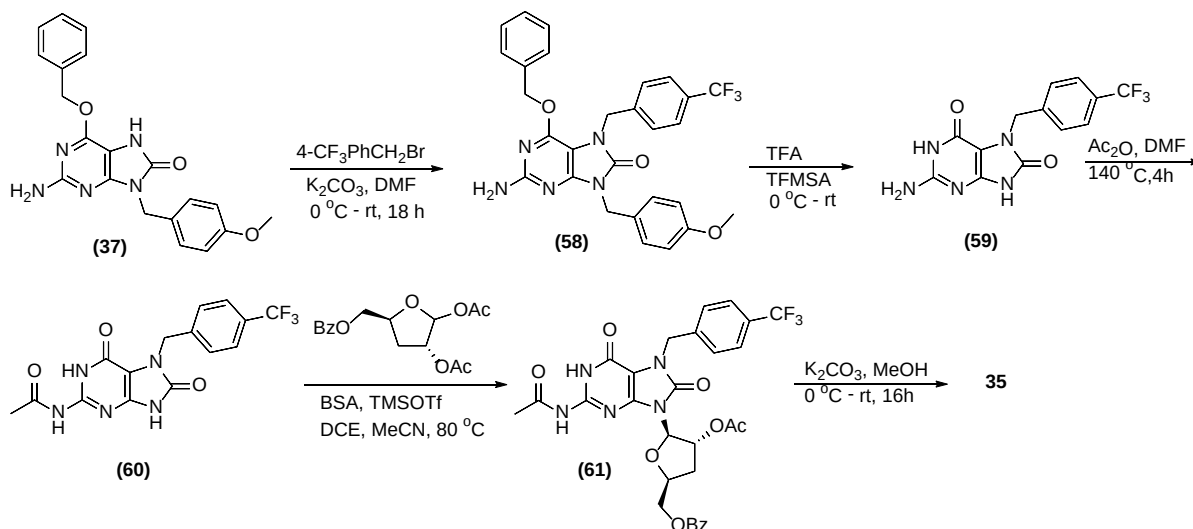
Paso-5: 2-amino-7-(3-fluorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **34**

[00334] A una solución de benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-7-(3-fluorobencil)-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (150 mg, 0.259 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó K₂CO₃ (177.4 mg, 1.295 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por LC-MS. Luego de la culminación de la reacción, el solvente fue extraído bajo condiciones de presión reducida. El compuesto crudo resultante fue purificado mediante Cromatografía flash GRACE usando metanol y diclorometano y se obtuvo 50 mg de producto. LC-MS mostró 75% de producto. El producto impuro fue disuelto en 1 mL de metanol se agitó por 20 minutos, luego se filtró y desecó para generar 2-amino-7-(3-fluorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (Compuesto **34**) (16 mg, 22%), como un sólido de color blanquecino; ES⁺, *m/z* 392.1 [M+H]⁺; C₁₇H₁₈FN₅O₅; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.87 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 3H), 6.52 (s, 2H), 5.52 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.82–4.79 (s, 1H), 4.67 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 3.48–3.39 (m, 2H), 2.36–2.32 (m, 1H), 1.84–1.80 (m, 1H).

Ejemplo 35: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **35**



[00335] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, el Compuesto **35** fue sintetizado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso-1: 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (58)

[00336] Se agregó 1-(Bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (2.28 g, 9.54 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (3 g, 7.95 mmol), K₂CO₃ (1.64 g, 11.93 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (120 mL), diluida con dietil eter (80 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado resultante fue colectado mediante filtración, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (3.8 g, 90%) como un sólido de color blanquecino; ES⁺, m/z 536.2 [M+H]⁺; C₂₈H₂₄F₃N₅O₃; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31–7.21 (m, 7H), 7.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

Paso-2: 2-amino-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (59)

[00337] Se agregó ácido trifluorometanosulfónico (1.97 mL, 22.42 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2 g, 3.73 mmol) en ácido trifluoroacético (1.7 mL, 3.73 mmol) a 0 °C bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada, basificada con una solución saturada de NaHCO₃ bajo un agitación vigoroso y se filtró. El sólido residual fue tomado dentro de eter dietílico (100 mL), agitado por 30 min, filtró y desecó para generar 2-amino-7-(4-

(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (1 g; 83%) como un sólido de color blanquecino: ES⁺, m/z 326.1 [M+H]⁺; C₁₃H₁₀F₃N₅O₂: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.24 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.02 (s, 2H).

Paso-3: *N*-(6,8-dioxo-7-(4-(Trifluorometil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (60)

[00338] Se agregó anhídrido acético (2 mL) a una solución de 2-amino-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (1.4 g, 4.30 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada a 140° C por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C con agitación con lo cual se formó un sólido. Se continuó con la agitación por 30 minutos, el producto fue filtrado, y desecado bajo condiciones de vacío para generar *N*-(6,8-dioxo-7-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (1 g, 63%) como un sólido de color blanquecino: ES⁺, m/z 368.1 [M+H]⁺; C₁₅H₁₂F₃N₅O₃: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.36 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

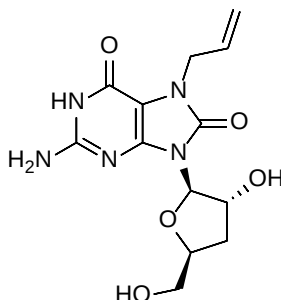
Paso-4: benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetamido-6,8-dioxo-7-(4-(trifluorometil)bencil)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (61)

[00339] *N*-(6,8-Dioxo-7-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (350 mg, 0.953 mmol), diacetato de (3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo (368 mg, 1.143 mmol), y BSA (0.72 mL, 2.859 mmol) fueron disueltos en 1,2-dicloroetano (10 mL) y la mezcla de reacción que resulta se agitó a 80 °C por 30 min bajo un ambiente de argón. La mezcla de reacción se le permitió enfriar a temperatura ambiente y se le agregó TMSOTf (0.12 mL, 0.667 mmol). La mezcla de reacción fue mantenida a 80 °C por 3 h y luego enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con agua y extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), salmuera (100 mL), desecadas en Na₂SO₄ y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El compuesto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, 0 a 60% EtOAc-pet-eter) para generar benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(4-(trifluorometil)bencil)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (70 mg, 11%) como un sólido de color blanquecino: C₂₉H₂₆F₃N₅O₈: LC-MS indicó 84% de la masa deseada; ES⁺, m/z 368.1 [M+H]⁺.

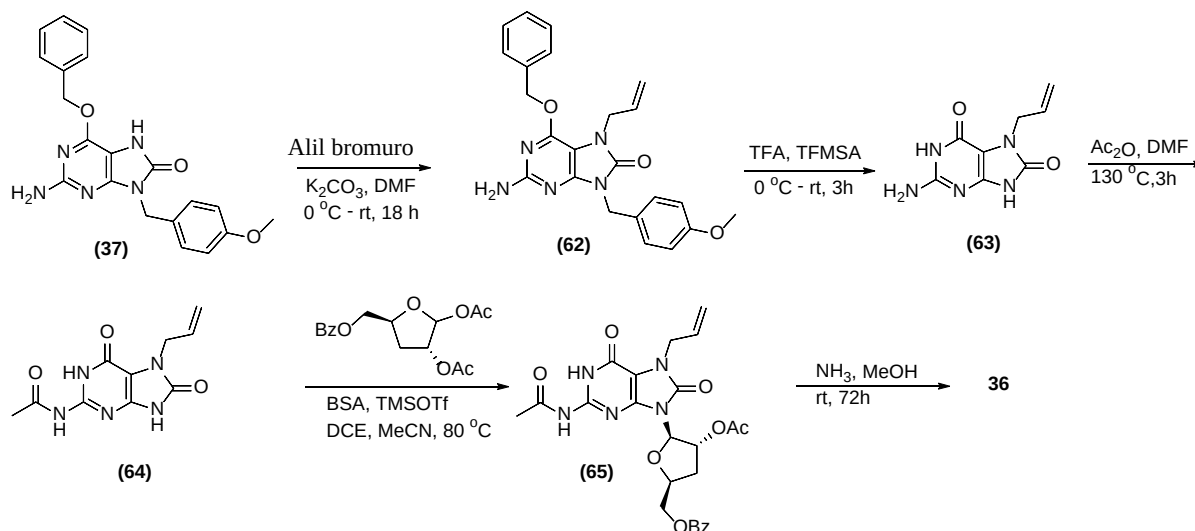
Paso-5: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **35**

[00340] A una solución de benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-6,8-dioxo-7-(4-(trifluorometil)bencil)-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (70 mg, 0.111 mmol) en metanol (5 mL) se le agregó K₂CO₃ (61 mg, 0.445 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción fue directamente purificada mediante Cromatografía RP Flash y las fracciones fueron liofilizadas para generar 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (Compuesto **35**) (25 mg, 51%), como un sólido de color blanco; ES⁺, *m/z* 442.1 [M+H]⁺; C₁₈H₁₈F₃N₅O₅: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.54 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.82–4.80 (m, 1H), 4.69–4.67 (m, 1H), 4.15–4.13 (m, 1H), 3.47–3.40 (s, 2H), 2.38–2.32 (m, 1H), 1.84–1.80 (m, 1H).

Ejemplo 36: 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **36**



[00341] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, El compuesto **36** fue sintetizado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso-1: 7-alil-2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (62)

[00342] Se agregó alil bromuro (0.767 g, 5.30 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2 g, 5.298 mmol), K_2CO_3 (1.09 g, 7.95 mmol) en DMF (20 mL) a $0^\circ C$ y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (120 mL), se diluyó con dietil eter (80 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue colectado mediante filtración, lavado con agua y desecado para generar 7-alil-2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2.0 g, 76%) como un sólido de color blanquecino; ES+, m/z 418.1 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{23}N_5O_3$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.89–5.82 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.05 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

Paso-2: 7-alil-2-amino-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (63)

[00343] se agregó ácido trifluorometanosulfónico (1.268 mL, 14.37 mmol) a una suspensión de 7-alil-2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (2 g, 4.79 mmol) en ácido trifluoroacético (1.09 mL, 14.37 mmol) a $0^\circ C$ bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada lentamente a temperatura ambiente con agitación por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada, basificada con solución saturada de $NaHCO_3$ bajo un agitamiento vigoroso y se filtró. El sólido residual fue tomado en acetato de etilo, agitado por 30 min y se filtró; el residuo fue desecado para generar 7-alil-2-amino-7,9-

dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (0.54 g, 56 %) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 208.1 [M+H]⁺; C₈H₉N₅O₂; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.92–5.85 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 478 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H).

Paso-3: *N*-(7-alil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (64)

[00344] Se agregó anhídrido acético (0.74 mL) a una solución de 7-alil-2-amino-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (0.54 g, 7.82 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta fue calentada a 130 °C por 3 h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C con lo cual el sólido se formó bajo condiciones de agitación después de 30 minutos. El producto fue colectado mediante filtración, se lavó con etanol y desecado bajo condiciones de vacío para generar *N*-(7-alil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (0.50 g, 61 %) como un sólido de color marrón. Este Compuesto crudo se utilizó directamente para el siguiente paso. ES⁺, m/z 250.1 [M+H]⁺; C₁₀H₁₁N₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.99 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 5.96 – 5.87 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.4 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

Paso-4: benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetamido-7-alil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (65)

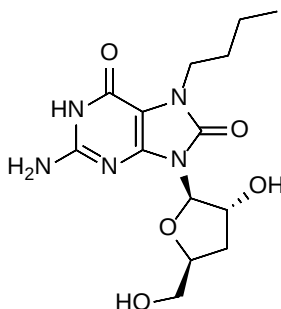
[00345] Diacetato de *N*-(7-alil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (500 mg, 2.01 mmol), (3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo (969 mg, 3.01 mmol), BSA (1.47 mL, 6.08 mmol) fueron disueltos en ACN (10 mL). La mezcla de reacción que resulta se agitó a 80 °C por 30 min bajo un ambiente de argón. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida, el residuo fue diluido con acetonitrilo (9.5 mL) y se le agregó TMSOTf (0.254 mL, 1.40 mmol). La mezcla de reacción fue colocada en un baño de aceite precalentado a 80 °C y agitada. Luego de 3 h la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue extraído bajo condiciones de presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en acetato de etilo (80 mL) y la solución fue agitada con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue separada, desecada en Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 60% EtOAc-pet-eter) para generar benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-7-alil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-

9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahydrofuran-2-il)metilo (180 mg, 24 %) como un sólido de color blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.1 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.87–5.75 (m, 1H), 5.75–5.72 (m, 2H), 5.11–5.01 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.40–4.36 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).

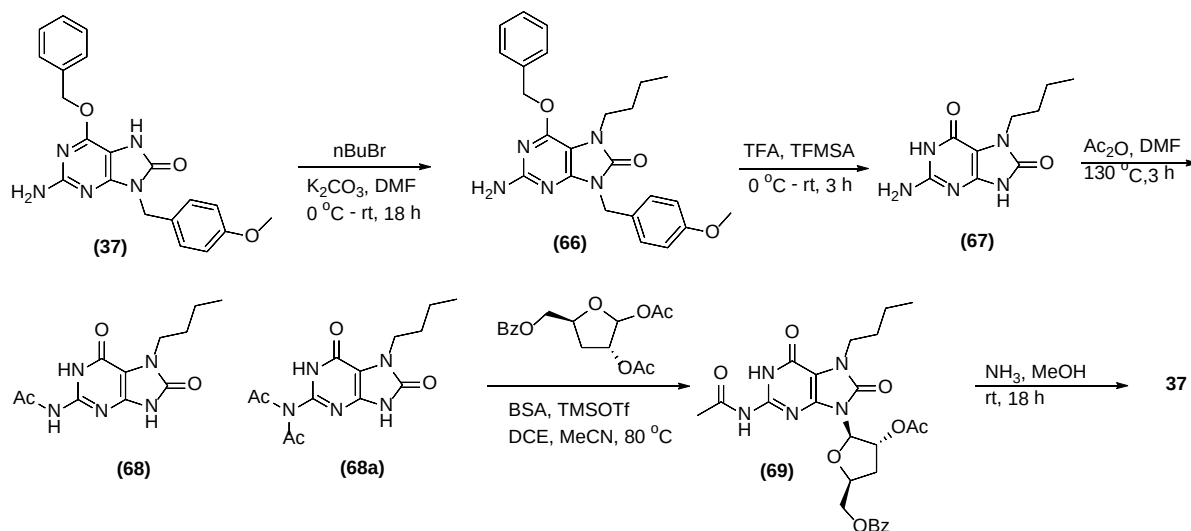
Paso-5: 7-*alil*-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **36**

[00346] Una solución de benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-7-*alil*-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahydro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahydrofuran-2-il)metilo (180 mg, 0.352 mmol) en amonio 7 M en metanol (5 mL) se tomó en un vial cerrado y se agitó a temperatura ambiente por 72 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por LC-MS. Después del consumo completo de material de partida, la mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El sólido delgado resultante fue disuelto en una cantidad mínima de metanol y eter dietílico (10 mL) se le agregó, agitando por 30 minutos y se filtró. Luego de desecar se aisló el 7-*alil*-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (Compuesto **36**) (60 mg, 51%) como un sólido de color blanquecino. ES⁺, *m/z* 324.1 [*M*+*H*]⁺; C₁₃H₁₇N₅O₅; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.91 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.90 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 10 Hz, 2H), 4.72 (bs, 2H), 4.39 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). *m.p.* = 199-203 °C.

Ejemplo 37: 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **37**



[00347] Usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 5A, El compuesto **37** fue sintetizado de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso-1: 2-amino-6-(benciloxi)-7-butil-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (66)

[00348] Se agregó bromuro de butilo (0.43 ml 3.183 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (1 g, 2.65 mmol) y K_2CO_3 (0.548 g, 3.97 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada (120 mL), se diluyó con dietil eter (80 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue colectado mediante filtración, lavado con agua y desecado para generar 2-amino-6-(benciloxi)-7-butil-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0.80 g, 69%) como un sólido de color marrón; ES⁺, m/z 433.1 [M+H]⁺; C₂₄H₂₇N₅O₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.4 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.34–7.41 (m, 3 H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.8 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.4 (s, 2 H), 5.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2 H), 3.7 (t, *J* = 15.6 Hz, 5 H), 1.5 (t, *J* = 14.4 Hz, 2 H), 1.11–1.17 (m, 2 H), 0.76 (t, *J* = 14.8 Hz, 3 H).

Paso-2: 2-amino-7-butil-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (67)

[00349] Se agregó ácido trifluorometanosulfónico (1.03 g, 6.89 mmol) a una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-7-butil-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (1.0 g, 2.30 mmol) en ácido trifluoroacético (0.786 mL, 6.89 mmol) a 0 °C bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue calentado lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua helada, y se le agregó solución saturada de NaHCO₃ bajo un agitación vigoroso. Los sólidos se filtraron, fueron tomados en acetato de etilo, agitado por 30 min., se filtró y desecó para generar 2-amino-7-butil-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (0.30 g, 58%) como un sólido de color marrón. ES⁺, m/z 224.1 [M+H]⁺; C₉H₁₃N₅O₂; ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1 H), 6.3 (s, 2 H), 3.7 (t, *J* = 16 Hz, 2 H), 1.5–1.6 (m, 2 H), 1.25–1.20 (m, 2 H), 0.8 (t, *J* = 12 Hz, 3 H).

Paso-3: *N*-(7-Butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (68) y *N*-Acetil-*N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (**68a**)

[00350] Se agregó anhídrido acético (0.20 ml, 2.01 mmol) a una solución de 2-amino-7-butil-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (0.300 g, 1.345 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción que resulta se agitó a 130° C por 3 h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C (el sólido se formó bajo condiciones de agitación) y agitada por 30 minutos. El producto fue filtrado, se lavó con etanol y desecado bajo condiciones de vacío para generar una mezcla de *N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (68) y *N*-acetil-*N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (**68a**) (0.150 g, 42%) como un sólido de color marrón. LC-MS indicó 20% de (68); ES⁺, *m/z* 266.1 [M+H]⁺; C₁₁H₁₅N₅O₃; y 49% de (**68a**); ES⁺, *m/z* 308.1 [M+H]⁺; C₁₃H₁₇N₅O₄; Esta mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso-4: benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetamido-7-butil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (69)

[00351] Una mezcla de *N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (68) y *N*-acetil-*N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (**68a**) (1.433 mmol), diacetato de (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo (0.692 g, 2.150 mmol) y BSA (0.58 g, 2.86 mmol) fueron disueltos en dicloroetano (9.5 mL) y se agitó a 80 °C por 30 min bajo un ambiente de argón. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida y el residuo fue diluido con acetonitrilo seco (9.5 mL) y se le agregó TMSOTf (0.2 g, 0.931 mmol). La mezcla de reacción fue colocada en un baño de aceite precalentado a 80 °C y agitada. Luego de 3 h la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue extraído bajo condiciones de presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en acetato de etilo (80 mL) y la solución fue agitada con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue desecada con Na₂SO₄ y concentrada. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0 a 60% EtOAc-pet-eter como eluyente) para generar 200 mg (26%) de benzoato de ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-acetamido-7-butil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahidro-9*H*-purin-

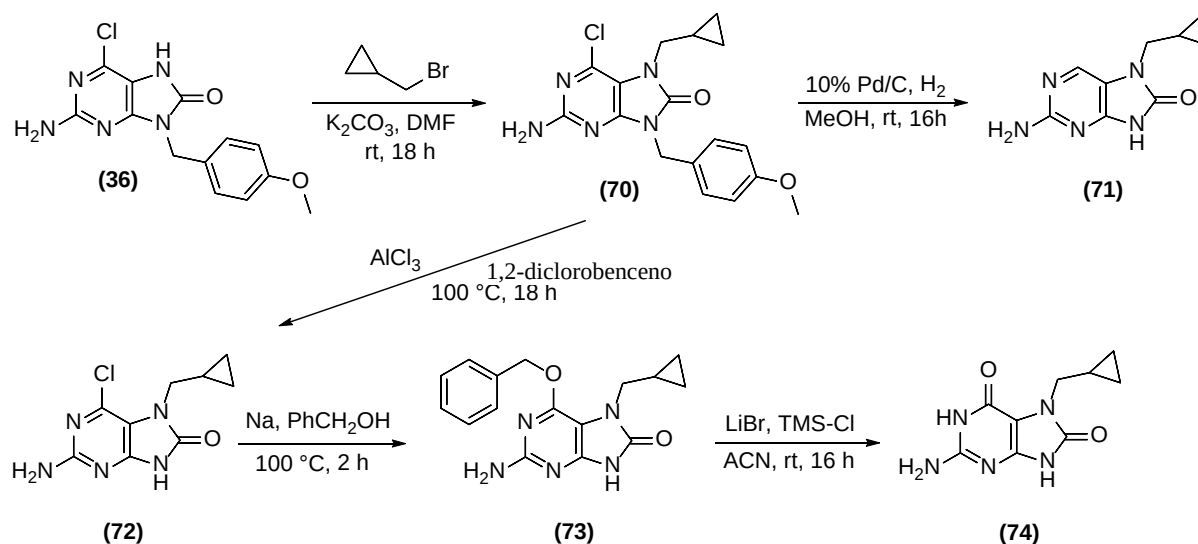
9-il)-4-acetoxitetrahydrofuran-2-il)metilo como un sólido de color amarillo pálido (78% puro mediante LC/MS); ES+, m/z 528.2 [M+H]⁺; C₂₅H₂₉N₅O₈.

Paso-5: 2-amino-7-butil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto 37

[00352] Se disolvió benzoato de ((2S,4R,5R)-5-(2-Acetamido-7-butil-6,8-dioxo-1,6,7,8-tetrahydro-9H-purin-9-il)-4-acetoxitetrahydrofuran-2-il)metilo (0.150 g, 0.285 mmol) fue disuelto en amonio metanólico (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante purificación de fase inversa con GRACE system (MeCN-0.01% de HCO₂H en H₂O como eluyente) y se obtuvo 0.060 g (62%) de 2-amino-7-butil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona (Compuesto 37) como un sólido de color blanco. ES+, m/z 340.2 [M+H]⁺, C₁₄H₂₁N₅O₅; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.87 (s, 1H), 6.4 (s, 2H), 5.5 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.70–4.8 (m, 1H), 4.7 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4.1 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 3.7 (t, *J* = 16 Hz, 2H), 3.3–3.4 (m, 2H), 2.3–2.5 (m, 1H), 1.7–1.8 (m, 1H), 1.5–1.6 (m, 2H), 1.21–1.27 (m, 2H), 0.8 (t, *J* = 16 Hz 3H).

Preparación de intermediarios (70), (71), (72), (73), y (74)

[00353] Los compuestos intermediarios (70-74) fueron sintetizados de acuerdo con el siguiente procedimiento de múltiples pasos.



Paso-1: 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (70)

[00354] se agregó bromuro de ciclopropil metilo (32.9 g, 24.39 mol) a una suspensión de 2-amino-6-cloro-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (36) (62 g, 20.32 mol), K₂CO₃ (42 g, 30.49 mol) en DMF (500 mL) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente por 18h. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada y agitada por 30 mins a temperatura ambiente. El producto precipitado sólido fue colectado mediante filtración y desecado bajo condiciones de vacío para obtener 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (70) (60 g, 82%) como un sólido de color marrón. TLC: Acetato de etilo 30% en hexano; R_f : 0.4; ES⁺, m/z 360.1 [M+H]⁺; C₁₇H₁₈ClN₅O₂; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.21-1.17 (m, 1H), 0.50-0.46 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H).

Paso-2: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (71)

[00355] Se agregó 10% Pd-C (5.0 g) a una solución de 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (70) (20 g, mmol) en metanol (500 mL). La mezcla de reacción fue hidrogenada con gas H₂ a 80 psi de presión en un vial agitador Parr a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado fue evaporado para generar producto crudo. Al compuesto crudo se le agregó acetonitrilo y se agitó por 15 minutos y filtró. Este paso fue repetido y el sólido fue desecado bajo condiciones de vacío para generar 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (71) (11 g, 64%) como un sólido de color blanquecino. TLC: 70% Acetato de etilo en hexano; R_f : 0.2; ES⁺, m/z 206.2 [M+H]⁺; C₉H₁₁N₅O. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 3.60–3.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.18–1.12 (m, 1H), 0.50-0.46 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). m.p. 245-249 °C.

Paso-3: 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (72)

[00356] Se le agregó AlCl₃ anhidro en polvo (25 g, 187 mmol) a una solución agitada de 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-9-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (70) (50 g, 139.2 mmol) en 1,2-dicloro benceno (250 mL) a temperatura ambiente bajo una atmosfera de argón y la mezcla de reacción que resulta se agitó a 100 °C por 18h bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y enfriada con agua helada,

basificada con una solución saturada de NaHCO_3 bajo agitación vigorosa y se filtró. El sólido filtrado fue tomado en MeOH 10% en diclorometano, se agitó por 30 min y se filtró (se repitió tres veces con un volumen de 1.0 L de disolvente). El filtrado se pasó a través de una almohadilla de celite y se concentró bajo condiciones de presión reducida. El sólido así obtenido se lavó dos veces con metanol 10% en diclorometano y se filtró. El sólido filtrado se lavó con nuevamente dos veces con acetonitrilo, se filtró y desecó para generar 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (72) (12 g, 36%) como un sólido de color marrón. TLC: 50% Acetato de etilo en hexano; R_f : 0.3; ES+, m/z 240.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.81 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.73-3.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.21-1.17 (m, 1H), 0.50-0.46 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). m.p. 286-290 °C.

Paso-4: 2-amino-6-(benciloxi)-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (73)

[00357] Se agregó sodio metálico (1.43 g, 62.6 mmol) a alcohol bencílico (25.0 mL) por 1 h (hasta que todo el sodio se haya disuelto). El líquido viscoso resultante fue enfriado a temperatura ambiente y se le agregó 2-amino-6-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (72) (5.0 g, 20.86 mmol). La mezcla de reacción que resulta se agitó a 100 °C por 1 h y se enfrió con agua helada (200 mL). Se le agregó eter dietílico (150 mL) y se agitó por 15 min. El precipitado sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y desecado. El sólido fue disuelto en 15% metanol- diclorometano (500 mL), filtrado a través de la almohadilla de celita, se lavó con salmuera y se concentró. El sólido resultante fue lavado con eter dietílico y se filtró para generar 2-amino-6-(benciloxi)-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (73) (3.5 g, 54%) como un sólido de color blanquecino. TLC: 70% Acetato de etilo en pet eter; R_f : 0.6; ES+, m/z 312.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.30 (brs, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.14-1.10 (m, 1H), 0.36-0.32 (m, 2H), 0.23-0.21 (m, 2H). m.p. 238-242 °C.

Paso-5: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (74)

[00358] Una suspensión de 2-amino-6-(benciloxi)-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (73) (10.0 g, 32.15 mmol), LiBr anhidro (3.34 g, 38.58 mmol), clorotrimetilsilano (4.53 g, 108.6 mmol) en acetonitrilo (700 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16h. Se agregó metanol (60 mL) a la mezcla de reacción y agitada por 30 min. El disolvente se eliminó por destilación a un volumen reducido de ~100 mL y se filtró. La torta filtrada fue lavada con

acetonitrilo y se desecó. El sólido fue tomado en una solución saturada de NaHCO₃ (200 mL), se agitó por 1 h, filtró, lavó con agua y desecó. El sólido se agitó en 10% metanol/diclorometano (50 mL), filtró y desecó para generar 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona (**74**) (8.5 g, 80%) como un sólido de color marrón pálido. TLC: 10% metanol en diclorometano; R_f: 0.4; ES⁺, m/z 222.1 [M+H]⁺; C₉H₁₁N₅O₂. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.06 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.40-0.36 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H). m.p. 364-368 °C.

Ejemplo 31S: acetato de ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(prop-2-in-1-il)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo (Compuesto **31S**)

[00359] El Compuesto **31S** se puede preparar utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, sustituyendo (18) con (23).

Ejemplo 32S: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(prop-2-in-1-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (Compuesto **32S**)

[00360] El compuesto **32S** puede ser preparado a partir del compuesto **31S** usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32.

Ejemplo 38: 2-amino-7-(4-fluorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **38**

[00361] El compuesto **38** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 4-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 39: 2-amino-7-(3,4-difluorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **39**

[00362] El compuesto **39** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3,4-difluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 40: 2-amino-7-(4-clorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **40**

[00363] El compuesto **40** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 4-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 41: 2-amino-7-(3-clorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **41**

[00364] El compuesto **41** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 42: 2-amino-7-(3,4-diclorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **42**

[00365] El compuesto **42** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3,4-diclorobromuro de bencilo.

Ejemplo 43: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **43**

[00366] El compuesto **43** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 4-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 44: 3-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **44**

[00367] El compuesto **44** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 45: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **45**

[00368] El compuesto **45** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con metilo 4-(bromometil)benzoato.

Ejemplo 46: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **46**

[00369] El compuesto **46** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del Compuesto **45**.

Ejemplo 47: Metilo 3-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **47**

[00370] El compuesto **47** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con metilo 3-(bromometil)benzoato.

Ejemplo 48: ácido 3-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **48**

[00371] El compuesto **48** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del Compuesto **47**.

Ejemplo 49: Metilo 2-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **49**

[00372] El compuesto **49** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con metilo 2-(bromometil)benzoato.

Ejemplo 50: ácido 2-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **50**

[00373] El compuesto **50** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis de Compuesto **49**.

Ejemplo 51: 2-amino-7-(*E*)-cinamil-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **51**

[00374] El compuesto **51** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con (*E*)-cinamil bromuro.

Ejemplo 52: 7-((1*H*-Pirazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **52**

[00375] El compuesto **52** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con tert-butil 5-(bromometil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato [1001096-27-0] o 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol [1313409-97-0] o el mesilato de (1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol [1823866-20-1].

Ejemplo 53: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **53**

[00376] El compuesto **53** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirazol [102846-13-9].

Ejemplo 54: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-2-ilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **54**

[00377] El compuesto **54** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 2-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 55: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **55**

[00378] El compuesto **55** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 56: ácido 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)acetio, Compuesto **56**

[00379] El compuesto **56** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 2-bromoacetato de metilo hidrólisis posterior del éster.

Ejemplo 57: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)acetaldeido, Compuesto **57**

[00380] El compuesto **57** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 26 con 2-bromo-1,1-dimetoxietano

Ejemplo 58: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)acetonitrilo, Compuesto **58**

[00381] El compuesto **58** puede ser preparado a partir del compuesto **57** por conversión del aldehído en la correspondiente oxima y posterior deshidratación de la oxima.

Ejemplo 59: 7-((1*H*-Tetrazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **59**

[00382] El compuesto **59** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 5-(clorometil)-1*H*-tetrazol [55408-11-2].

Ejemplo 60: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)-*N*-(metilsulfonil)acetamida, Compuesto **60**

[00383] El compuesto **60** puede ser preparado a partir del compuesto **56** y metanosulfonamida.

Ejemplo 61: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)-*N*-hidroxiacetamida, Compuesto **61**

[00384] El compuesto **61** puede ser preparado a partir del compuesto **56** e hidroxiloamina.

Ejemplo 62: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **62**

[00385] El compuesto **62** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con el mesilato de (3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-il)metanol.

Ejemplo 63: Metilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **63**

[00386] Compuesto **63** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con metilo 5-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [108499-32-7].

Ejemplo 64: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **64**

[00387] Compuesto **64** puede ser preparado a partir del compuesto 63 por hidrólisis de éster.

Ejemplo 65: Etilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxilato, Compuesto **65**

[00388] Compuesto **65** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con etilo 5-(bromometil)tiofen-3-carboxilato [206860-16-4].

Ejemplo 66: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxílico, Compuesto **66**

[00389] Compuesto **66** puede ser preparado a partir del compuesto **65** por hidrólisis de éster.

Ejemplo 67: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **67**

[00390] El compuesto **67** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con metilo 4-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [54796-51-9].

Ejemplo 68: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **68**

[00391] El compuesto **68** puede ser preparado a partir del compuesto **67** por hidrólisis de éster.

Ejemplo 69: ácido (1*R*,2*R*)-2-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **69**

[00392] El compuesto **69** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con el mesilato de etilo (1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato seguida por hidrólisis de éster.

Ejemplo 70: 7-((*E*)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)alil)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **70**

[00393] El compuesto **70** puede ser preparado a partir del compuesto **36** y 5-vinil-1*H*-tetrazol [18755-47-0].

Ejemplo 71: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzaldehído, Compuesto **71**

[00394] El compuesto **71** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con metilo 4-(bromometil)benzaldehído.

Ejemplo 72: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **72**

[00395] El compuesto **72** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 4-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 73: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-metoxibencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **73**

[00396] El compuesto **73** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 74: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-hidroxibencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **74**

[00397] El compuesto **74** puede ser preparado mediante demetilación del compuesto **73** con BBr₃.

Ejemplo 75: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **75**

[00398] El compuesto **75** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-bromometilo piridina.

Ejemplo 76: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **76**

[00399] El compuesto **76** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con bromoacetopirrolidina [90892-09-4].

Ejemplo 77: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **77**

[00400] El compuesto **77** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 1 reemplazando 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (**1**) [27462-39-1] con 3'-deoxy-guanosina [3608-58-0] o de acuerdo al procedimiento indicado en el Ejemplo 26A reemplazando (40) con (74).

Ejemplo 78: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(metoximetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **78**

[00401] El compuesto **78** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 26 con clorometilo metilo eter.

Ejemplo 79: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((metiltio)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **79**

[00402] El compuesto **79** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 26 con sulfuro de clorometilo y metilo.

Ejemplo 80: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **80**

[00403] El compuesto **80** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano [421-06-7].

Ejemplo 81: 2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **81**

[00404] El compuesto **81** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 2-bromo-1,1-difluoroetano [359-07-9].

Ejemplo 82: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilo)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **82**

[00405] El compuesto **82** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano [460-32-2].

Ejemplo 83: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **83**

[00406] El compuesto **83** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-bromo-1,1,1,2,2-pentafluoropropano [422-01-5] o 2,2,3,3,3-pentafluoropropil metanosulfonato [813-31-0].

Ejemplo 84: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4,4,4-trifluorobutil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **84**

[00407] El compuesto **84** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano [406-81-5].

Ejemplo 85: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **85**

[00408] El compuesto **85** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-bromobutano [52671-70-2].

Ejemplo 86: 3-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)propanenitrilo, Compuesto **86**

[00409] El compuesto **86** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 3-bromopropan nitrilo [2417-90-5].

Ejemplo 87: 4-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)butanenitrilo, Compuesto **87**

[00410] El compuesto **87** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 4-bromobutanenitrilo [5332-06-9].

Ejemplo 88: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-isobutil-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **88**

[00411] El compuesto **88** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 89: 1-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo, Compuesto **89**

[00412] El compuesto **89** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con el mesilato de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo [98730-77-9].

Ejemplo 90: ácido 1-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **90**

[00413] El compuesto **90** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con el mesilato de etilo 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato [3697-68-5].

Ejemplo 91: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **91**

[00414] El compuesto **91** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 26A con el mesilato de (1-(trifluorometil)ciclopropilo)metanol [371917-17-8].

Ejemplo 92: 2-amino-7-bencil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **92**

[00415] El compuesto **92** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con Bromuro de bencilo.

Ejemplo 93: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-fluorobencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **93**

[00416] El compuesto **93** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 4-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 94: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-fluorobencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **94**

[00417] El compuesto **94** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 3-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 95: 2-amino-7-(3,4-difluorobencil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **95**

[00418] El compuesto **95** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 3,4-difluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 96: 2-amino-7-(4-clorobencil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **96**

[00419] El compuesto **96** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 4-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 97: 2-amino-7-(3-clorobencil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **97**

[00420] El compuesto **97** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 3-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 98: 2-amino-7-(3,4-diclorobencil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **98**

[00421] El compuesto **98** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 3,4-diclorobromuro de bencilo.

Ejemplo 99: 4-((2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **99**

[00422] El compuesto **99** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 4-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 100: 3-((2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **100**

[00423] El compuesto **100** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con 3-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 101: Metil 4-((2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **101**

[00424] El compuesto **101** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con metilo 4-(bromometil)benzoato.

Ejemplo 102: ácido 4-((2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **102**

[00425] El compuesto **102** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del compuesto **101**.

Ejemplo 103: Metilo 3-((2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **103**

[00426] El compuesto **103** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con metilo 3-(bromometil)benzoato.

Ejemplo 104: ácido 3-((2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **104**

[00427] El compuesto **104** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del compuesto **103**.

Ejemplo 105: Metilo 2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **104**

[00428] El compuesto **104** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con metilo 2-(bromometil)benzoato.

Ejemplo 105: ácido 2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **105**

[00429] El compuesto **105** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del compuesto **104**.

Ejemplo 106: 2-amino-7-(*E*)-cinamil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **106**

[00430] El compuesto **106** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con (*E*)-cinamil bromuro.

Ejemplo 107: 7-((1*H*-Pirazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **107**

[00431] El compuesto **107** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A con tert-butil 5-(bromometil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato [1001096-27-0] o 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol [1313409-97-0] o el mesilato de (1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol [1823866-20-1].

Ejemplo 108: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **108**

[00432] El compuesto **108** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirazol [102846-13-9].

Ejemplo 109: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-2-ilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **109**

[00433] El compuesto **109** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 2-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 110: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **110**

[00434] El compuesto **110** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 111: ácido 2-(2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)acético, Compuesto **111**

[00435] El compuesto **111** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con metilo 2-bromoacetato y posteriormente se realiza ester hidrolisis.

Ejemplo 112: 2-(2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)acetaldehido, Compuesto **112**

[00436] El compuesto **112** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 con 2-bromo-1,1-dimetoxietano

Ejemplo 113: 2-(2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)acetonitrilo, Compuesto **113**

[00437] El compuesto **113** puede ser preparado a partir del compuesto **112** mediante la conversión del aldehído a la oxima correspondiente y posteriormente la deshidratación de la oxima.

Ejemplo 114: 7-((1H-Tetrazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1H-purin-6,8-diona, Compuesto **114**

[00438] El compuesto **114** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 5-(clorometil)-1H-tetrazol [55408-11-2].

Ejemplo 115: 2-(2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7H-purin-7-il)-N-(metilsulfonil)acetamida, Compuesto **115**

[00439] El compuesto **115** puede ser preparado a partir del compuesto **111** y metanosulfonamida.

Ejemplo 116: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)-*N*-hidroxiacetamida, Compuesto **116**

[00440] El compuesto **116** puede ser preparado a partir del compuesto **111** e hidroxiloamina.

Ejemplo 117: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **117**

[00441] El compuesto **117** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con el mesilato de (3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-il)metanol.

Ejemplo 118: Metilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **118**

[00442] El compuesto **118** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con metilo 5-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [108499-32-7].

Ejemplo 119: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **119**

[00443] El compuesto **119** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del compuesto **118**.

Ejemplo 120: Etilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxilato, Compuesto **120**

[00444] El compuesto **120** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con etilo 5-(bromometil)tiofen-3-carboxilato [206860-16-4].

Ejemplo 121: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxílico, Compuesto **121**

[00445] El compuesto **121** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del compuesto **120**.

Ejemplo 122: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **122**

[00446] El compuesto **122** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con metilo 4-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [54796-51-9].

Ejemplo 123: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **123**

[00447] El compuesto **123** puede ser preparado mediante la ester-hidrólisis del compuesto **122**.

Ejemplo 124: ácido (1*R*,2*R*)-2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **124**

[00448] El compuesto **124** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con el mesilato de etilo (1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato seguido por la hidrólisis de éster.

Ejemplo 125: 7-((*E*)-3-(1*H*-Tetrazol-5-il)alil)-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **125**

[00449] El compuesto **125** puede ser preparado a partir de 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona y 5-vinil-1*H*-tetrazol [18755-47-0].

Ejemplo 126: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzaldehido, Compuesto **126**

[00450] El compuesto **126** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con metilo 4-(bromometil)benzaldehido.

Ejemplo 127: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **127**

[00451] El compuesto **127** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 4-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 128: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-metoxibencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **128**

[00452] El compuesto **128** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 129: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-hidroxibencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **129**

[00453] El compuesto **129** puede ser preparado mediante demetilación del compuesto **128** con BBr₃.

Ejemplo 130: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **130**

[00454] El compuesto **130** puede ser preparado usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 35 (Compuesto **35**) a partir de 2-amino-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona y diacetato (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((benzoiloxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-2,3-diil.

Ejemplo 131: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **131**

[00455] El compuesto **131** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-bromometilo piridina.

Ejemplo 132: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **132**

[00456] El compuesto **132** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con bromoacetopirrolidina [90892-09-4].

Ejemplo 133: 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **133**

[00457] El compuesto **133** puede ser preparado usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 36, (Compuesto **36**) a partir de *N*-(7-alil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida y diacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((benzoiloxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-2,3-diil.

Ejemplo 134: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **134**

[00458] El compuesto **134** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 1 reemplazando 2-amino-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona (**1**) [27462-39-1] con 3'-deoxi-(3'*S*)-fluoro-guanosina [123402-21-1] o de acuerdo al procedimiento indicado en el ejemplo 27A reemplazando (40) con (74).

Ejemplo 135: 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **135**

[00459] El compuesto **135** puede ser preparado usando el mismo procedimiento general que se describe para el Ejemplo 37, (Compuesto **37**) a partir de *N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (**68**) y/o *N*-acetil-*N*-(7-butil-6,8-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-purin-2-il)acetamida (**68a**) y diacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-((benzoiloxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-2,3-diil.

Ejemplo 136: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(metoximetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **136**

[00460] El compuesto **136** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 27 con clorometil metil eter.

Ejemplo 137: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((metiltio)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **137**

[00461] El compuesto **137** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 27 con clorometil metil sulfuro.

Ejemplo 138: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **138**

[00462] El compuesto **138** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano [421-06-7].

Ejemplo 139: 2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **139**

[00463] El compuesto **139** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 2-bromo-1,1,1-difluoroetano [359-07-9].

Ejemplo 140: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilo)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **140**

[00464] El compuesto **140** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 26 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano [460-32-2].

Ejemplo 141: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **141**

[00465] El compuesto **141** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-bromo-1,1,1,2,2-pentafluoropropano [422-01-5] o 2,2,3,3,3-pentafluoropropil metanosulfonato [813-31-0].

Ejemplo 142: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4,4,4-trifluorobutil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **142**

[00466] El compuesto **142** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano [406-81-5].

Ejemplo 143: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **143**

[00467] El compuesto **143** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-bromobutano [52671-70-2].

Ejemplo 144: 3-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)propanenitrilo, Compuesto **144**

[00468] El compuesto **144** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-bromopropan nitrilo [2417-90-5].

Ejemplo 145: 4-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)butanenitrilo, Compuesto **145**

[00469] El compuesto **145** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 3-bromobutanenitrilo [5332-06-9].

Ejemplo 146: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-isobutil-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **146**

[00470] El compuesto **146** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 147: 1-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo, Compuesto **147**

[00471] El compuesto **147** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con el mesilato de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo [98730-77-9].

Ejemplo 148: ácido 1-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-6,8-dioxo-1,6,8,9-tetrahydro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **148**

[00472] El compuesto **148** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con el mesilato de etilo 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato [3697-68-5].

Ejemplo 149: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)metil)-7,9-dihidro-1*H*-purin-6,8-diona, Compuesto **149**

[00473] El compuesto **149** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento indicado ya sea en el Ejemplo 27 o Ejemplos 5A y 27A y 26A con (1-(trifluorometil)ciclopropilo)metanol [371917-17-8].

Ejemplo 150: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-bencil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **150**

[00474] El compuesto **150** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el Ejemplo 29 sustituyendo el Bromuro de propargilo con Bromuro de bencilo.

Ejemplo 151: 2-amino-7-bencil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **151**

[00475] El compuesto **151** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **150** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y diacetato de (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con bromuro de bencilo.

Ejemplo 152: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-fluorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **152**

[00476] El compuesto **152** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 153: 2-amino-7-(4-fluorobencil)-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **153**

[00477] El compuesto **153** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **152** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 154: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-fluorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **154**

[00478] El compuesto **154** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 155: 2-amino-7-(3-fluorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **155**

[00479] El compuesto **155** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **154** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y diacetato (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 156: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3,4-difluorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **156**

[00480] El compuesto **156** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-difluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 157: 2-amino-7-(3,4-difluorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **157**

[00481] El compuesto **157** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **156** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y diacetato de (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-difluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 158: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-clorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **158**

[00482] El compuesto **158** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 159: 2-amino-7-(4-clorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **159**

[00483] El compuesto **159** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **158** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 160: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-clorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **160**

[00484] El compuesto **160** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 161: 2-amino-7-(3-clorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **161**

[00485] El compuesto **161** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **160** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 162: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3,4-diclorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **162**

[00486] El compuesto **162** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-diclorobromuro de bencilo.

Ejemplo 163: 2-amino-7-(3,4-diclorobencil)-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **163**

[00487] El compuesto **163** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **162** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-

il)acetamida y diacetato de (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-diclorobromuro de bencilo.

Ejemplo 164: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-cianobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **164**

[00488] El compuesto **164** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 165: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **165**

[00489] El compuesto **165** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **164** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 166: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-cianobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **166**

[00490] El compuesto **166** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 167: 3-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **167**

[00491] El compuesto **167** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **166** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y diacetato de (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 168: Metilo 4-((9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **168**

[00492] El compuesto **168** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 4-bromometilo benzoato.

Ejemplo 168a: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **168a**

[00493] El compuesto **168a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **168** al carbonato de potasio en metanol anhidro.

Ejemplo 169: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **169**

[00494] El compuesto **169** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **168** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahydrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 4-bromometilo benzoato.

Ejemplo 170: Metilo 3-((9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahydrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **170**

[00495] El compuesto **170** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 3-bromometilo benzoato.

Ejemplo 170a: Metilo 3-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **170a**

[00496] El compuesto **170a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **170** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 171: ácido 3-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **171**

[00497] El compuesto **171** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **170** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-

purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 3-bromometilo benzoato.

Ejemplo 172: Metilo 2-((9-((2R,3R,5S)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **172**

[00498] El compuesto **172** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromometilo benzoato.

Ejemplo 172a: Metilo 2-((2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **172a**

[00499] El compuesto **172a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **172** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 173: ácido 2-((2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **173**

[00500] El compuesto **173** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **172** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromometilo benzoato.

Ejemplo 174: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(E)-cinamil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **174**

[00501] El compuesto **174** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con (E)-cinamil bromuro.

Ejemplo 175: 2-amino-7-(E)-cinamil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **175**

[00502] El compuesto **175** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **174** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-

7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo
sustituyendo el bromuro de propargilo con (*E*)-cinamil bromuro.

Ejemplo 176: ((2S,4R,5R)-5-(7-((1H-Pirazol-5-il)metil)-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **176**

[00503] El compuesto **176** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con tert-butil 5-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato [1001096-27-0] o 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol [1313409-97-0] o el mesilato de (1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanol [1823866-20-1].

Ejemplo 177: 7-((1H-Pirazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **177**

[00504] El compuesto **177** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **176** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con tert-butil 5-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato o 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol o el mesilato de (1-(tetrahidro-2H-pyran-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanol.

Ejemplo 178: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **178**

[00505] El compuesto **178** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol [102846-13-9].

Ejemplo 179: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **179**

[00506] El compuesto **179** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **178** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-

7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo
sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirazol.

Ejemplo 180: ((2S,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(tiofen-2-ilmetil)-7,8-dihidro-9*H*-
purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **180**

[00507] El compuesto **180** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se
establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 181: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-2-
ilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **181**

[00508] El compuesto **181** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **180** de
acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento
descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-
7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo
sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 182: ((2S,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(tiofen-3-ilmetil)-7,8-dihidro-9*H*-
purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **182**

[00509] El compuesto **182** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se
establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 183: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-3-
ilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **183**

[00510] El compuesto **183** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **182** de
acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento
descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-
7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo
sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-tiofeno.

Ejemplo 184: Metilo 2-(9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-
oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetato, Compuesto **184**

[00511] El compuesto **184** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se
establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromoacetato.

Ejemplo 184a: Metilo 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetate, Compuesto **184a**

[00512] El compuesto **184a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **184** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 185: ácido 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetico, Compuesto **185**

[00513] El compuesto **185** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **184** bajo condiciones acuosas usando un procedimiento modificado que se establece en el Ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromoacetato y posteriormente ester hidrolisis.

Ejemplo 186: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2-oxoetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **186**

[00514] El compuesto **186** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento general que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-dimetoxietano seguido por tratamiento con ácido acuoso.

Ejemplo 187: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetaldehido, Compuesto **187**

[00515] El compuesto **187** puede ser preparado mediante base hidrolisis del compuesto **186** o usando el procedimiento general que se describe en el ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-dimetoxietano y posteriormente hidrolisis con acetal y ester.

Ejemplo 188: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(cianometil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **188**

[00516] El compuesto **188** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento general que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromoacetoneitrilo.

Ejemplo 189: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetonitrilo, Compuesto **189**

[00517] El compuesto **189** puede ser preparado mediante hidrolisis del compuesto **188** o a partir de Compuesto **187** mediante la conversión del aldehído a la oxima correspondiente y posteriormente la deshidratación de la oxima.

Ejemplo 190: ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(7-((1*H*-Tetrazol-5-il)metil)-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo, Compuesto **190**

[00518] El compuesto **190** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 5-(clorometil)-1*H*-tetrazole [55408-11-2].

Ejemplo 191: 7-((1*H*-Tetrazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **191**

[00519] El compuesto **191** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **190** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 5-(clorometil)-1*H*-tetrazol.

Ejemplo 192: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)-*N*-(metilsulfonil)acetamida, Compuesto **192**

[00520] El compuesto **192** puede ser preparado a partir del compuesto **185** y metanosulfonamida.

Ejemplo 193: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)-*N*-hidroxiacetamida, Compuesto **193**

[00521] El compuesto **193** puede ser preparado a partir del compuesto **185** e hidroxiloamina.

Ejemplo 194: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo, Compuesto **194**

[00522] El compuesto **194** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 con el mesilato de (3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-il)metanol.

Ejemplo 195: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **195**

[00523] El compuesto **195** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **194** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 196: Metilo 5-((9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **196**

[00524] El compuesto **196** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 con metilo 5-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [108499-32-7].

Ejemplo 196a: Metilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **196a**

[00525] El compuesto **196a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **196** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 197: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **197**

[00526] El compuesto **197** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **196** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 198: Etilo 5-((9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxilato, Compuesto **198**

[00527] El compuesto **198** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 con etilo 5-(bromometil)tiofen-3-carboxilato [206860-16-4].

Ejemplo 198a: Etilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxilato, Compuesto **198a**

[00528] El compuesto **198a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **198** a carbonato de potasio en etanol anhidro.

Ejemplo 199: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxílico, Compuesto **199**

[00529] El compuesto **199** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **198** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 200: Metilo 4-((9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **200**

[00530] El compuesto **200** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 con metilo 4-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [54796-51-9].

Ejemplo 200a: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **200a**

[00531] El compuesto **200a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **200** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 201: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **201**

[00532] El compuesto **201** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **200** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 202: Etilo (1*R*,2*R*)-2-((9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **202**

[00533] El compuesto **202** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 con el mesilato de etilo (1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato.

Ejemplo 202a: Etilo (1*R*,2*R*)-2-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **202a**

[00534] El compuesto **202a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **202** al carbonato de potasio en etanol anhidro.

Ejemplo 203: ácido (1*R*,2*R*)-2-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **203**

[00535] El compuesto **203** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **202** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 204: ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-(7-((*E*)-3-(1*H*-Tetrazol-5-il)alil)-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxitetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **204**

[00536] El compuesto **204** puede ser preparado a partir de ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(7-alil-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo y 5-vinil-1*H*-tetrazol [18755-47-0] mediante una reacción de tipo de metatesis de olefina.

Ejemplo 205: 7-((*E*)-3-(1*H*-Tetrazol-5-il)alil)-2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **205**

[00537] El compuesto **205** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **204** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 206: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-formilbencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **206**

[00538] El compuesto **206** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-(bromometil)benzaldehído.

Ejemplo 207: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzaldehído, Compuesto **207**

[00539] El compuesto **207** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **206** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahydrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-(bromometil)benzaldehído.

Ejemplo 208: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-metoxibencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **208**

[00540] El compuesto **208** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 209: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **209**

[00541] El compuesto **209** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **208** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 210: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-metoxibencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **210**

[00542] El compuesto **210** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 211: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **211**

[00543] El compuesto **211** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **210** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-metoxi-bencilbromuro.

Ejemplo 212: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-hidroxibencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **212**

[00544] El compuesto **212** puede ser preparado mediante demetilación del compuesto **211** con BBr₃.

Ejemplo 213: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-hidroxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **213**

[00545] El compuesto **213** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **212** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 214: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **214**

[00546] El compuesto **214** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-trifluorometil-bencilbromuro.

Ejemplo 215: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-(trifluorometil)bencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **215**

[00547] El compuesto **215** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **214** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo substituyendo el bromuro de propargilo con 4-trifluorometil-bencilbromuro.

Ejemplo 216: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(piridin-3-ilmetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **216**

[00548] El compuesto **216** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 substituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 217: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **217**

[00549] El compuesto **217** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **216** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo substituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 218: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **218**

[00550] El compuesto **218** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 substituyendo el bromuro de propargilo con bromoacetopirrolidina [90892-09-4].

Ejemplo 219: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **219**

[00551] El compuesto **219** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **218** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-

7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con bromoacetopirrolidina.

Ejemplo 220: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(7-alil-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **220**

[00552] El compuesto **220** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con alil bromuro.

Ejemplo 221: 7-alil-2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **221**

[00553] El compuesto **221** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **220** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con alil bromuro.

Ejemplo 222: acetato de ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **222**

[00554] El compuesto **222** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con (bromometil)ciclopropano.

Ejemplo 223: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **223**

[00555] El compuesto **223** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **222** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de diacetato de (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo y sustituyendo (45) con (71).

Ejemplo 224: acetato de ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-butil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **224**

[00556] El compuesto **224** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con n-butil bromuro.

Ejemplo 225: 2-amino-7-butil-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **225**

[00557] El compuesto **225** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **224** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con n-butil bromuro.

Ejemplo 226: ((2S,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(metoximetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **226**

[00558] El compuesto **226** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo eter.

Ejemplo 227: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(metoximetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **227**

[00559] El compuesto **227** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **226** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo eter.

Ejemplo 228: ((2S,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((metiltio)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **228**

[00560] El compuesto **228** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo sulfuro.

Ejemplo 229: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((metiltio)metil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **229**

[00561] El compuesto **229** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **228** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo sulfuro.

Ejemplo 230: acetato de ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **230**

[00562] El compuesto **230** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano [421-06-7].

Ejemplo 231: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **231**

[00563] El compuesto **231** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **230** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano.

Ejemplo 232: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **232**

[00564] El compuesto **232** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-difluoroetano [359-07-9].

Ejemplo 233: 2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **233**

[00565] El compuesto **233** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **232** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-difluoroetano.

Ejemplo 234: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(3,3,3-trifluoropropilo)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **234**

[00566] El compuesto **234** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano [460-32-2].

Ejemplo 235: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilo)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **235**

[00567] El compuesto **235** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **234** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano.

Ejemplo 236: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **236**

[00568] El compuesto **236** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1,2,2-pentafluoropropano [422-01-5] o 2,2,3,3,3-pentafluoropropil metanosulfonato [813-31-0].

Ejemplo 237: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **237**

[00569] El compuesto **237** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **236** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1,2,2-pentafluoropropano o 2,2,3,3,3-pentafluoropropil metanosulfonato.

Ejemplo 238: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(4,4,4-trifluorobutil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **238**

[00570] El compuesto **238** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano [406-81-5].

Ejemplo 239: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4,4,4-trifluorobutil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **239**

[00571] El compuesto **239** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **238** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento

descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahydrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano.

Ejemplo 240: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo **Compuesto 240**

[00572] El compuesto **240** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-bromobutano [52671-70-2].

Ejemplo 241: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, **Compuesto 241**

[00573] El compuesto **241** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **240** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahydrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-bromobutano.

Ejemplo 242: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(2-cianoetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo, **Compuesto 242**

[00574] El compuesto **242** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromopropan nitrilo [2417-90-5].

Ejemplo 243: 3-(2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)propanenitrilo, **Compuesto 243**

[00575] El compuesto **243** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **242** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahydrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromopropan nitrilo.

Ejemplo 244: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-cianopropilo)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahydrofuran-2-il)macetato de etilo, **Compuesto 244**

[00576] El compuesto **244** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromobutan nitrilo [5332-06-9].

Ejemplo 245: 4-(2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)butan nitrilo, Compuesto **245**

[00577] El compuesto **245** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **244** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromobutanenitrilo.

Ejemplo 246: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-isobutil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **246**

[00578] El compuesto **246** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 247: 2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-isobutil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **247**

[00579] El compuesto **247** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **246** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y (2*S*,3*R*,5*S*)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 248: ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((1-cianociclopropilo)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **248**

[00580] El compuesto **248** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo [98730-77-9].

Ejemplo 249: 1-((2-amino-9-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo, Compuesto **249**

[00581] El compuesto **249** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **248** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con mesilato de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo.

Ejemplo 250: Etilo 1-((9-((2R,3R,5S)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **250**

[00582] El compuesto **250** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 el mesilato de etilo 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato [3697-68-5].

Ejemplo 250a: Etilo 1-((2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **250a**

[00583] El compuesto **250a** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **250** a carbonato de potasio en etanol anhidro.

Ejemplo 251: ácido 1-((2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **251**

[00584] El compuesto **251** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **250** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30.

Ejemplo 252: ((2S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)metil)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **252**

[00585] El compuesto **252** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de (1-(trifluorometil)ciclopropilo)metanol [371917-17-8].

Ejemplo 253: 2-amino-9-((2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)metil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **253**

[00586] El compuesto **253** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **252** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 30 o usando el procedimiento

descrito en el Ejemplo 32A a partir de Diacetato de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida y (2S,3R,5S)-5-((benzoiloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3-diilo sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de (1-(trifluorometil)ciclopropilo)metanol.

Ejemplo 254: ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-bencil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **254**

[00587] El compuesto **254** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con bromuro de bencilo.

Ejemplo 255: 2-amino-7-bencil-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **255**

[00588] El compuesto **255** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **254** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con bromuro de bencilo.

Ejemplo 256: ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-fluorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **256**

[00589] El compuesto **256** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 257: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-fluorobencil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Compuesto **257**

[00590] El compuesto **257** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **256** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de N-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 258: ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-fluorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **258**

[00591] El compuesto **258** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-fluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 259: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-fluorobencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **259**

[00592] El compuesto **259** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **258** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-fluoroBromuro de bencilo.

Ejemplo 260: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3,4-difluorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **260**

[00593] El compuesto **260** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-difluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 261: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,4-difluorobencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **261**

[00594] El compuesto **261** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **260** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-difluorobromuro de bencilo.

Ejemplo 262: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-clorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **262**

[00595] El compuesto **262** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 263: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-clorobencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **263**

[00596] El compuesto **263** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **262** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 264: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-clorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **264**

[00597] El compuesto **264** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 265: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-clorobencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **265**

[00598] El compuesto **265** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **264** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-clorobromuro de bencilo.

Ejemplo 266: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3,4-diclorobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **266**

[00599] El compuesto **266** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-diclorobromuro de bencilo.

Ejemplo 267: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,4-diclorobencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **267**

[00600] El compuesto **267** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **266** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3,4-diclorobromuro de bencilo.

Ejemplo 268: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-cianobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **268**

[00601] El compuesto **268** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 269: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **269**

[00602] El compuesto **269** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **268** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 270: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-cianobencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **270**

[00603] El compuesto **270** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 271: 3-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzonitrilo, Compuesto **271**

[00604] El compuesto **271** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **270** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-cianobromuro de bencilo.

Ejemplo 272: Metilo 4-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **272**

[00605] El compuesto **272** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 4-bromometilo benzoato.

Ejemplo 273: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **273**

[00606] El compuesto **273** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **272** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 274: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **274**

[00607] El compuesto **274** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **272** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 4-bromometilo benzoato.

Ejemplo 275: Metilo 3-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **275**

[00608] El compuesto **275** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 3-bromometilo benzoato.

Ejemplo 276: Metilo 3-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **276**

[00609] El compuesto **276** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **275** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 277: ácido 3-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **277**

[00610] El compuesto **277** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **275** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 3-bromometilo benzoato.

Ejemplo 278: Metilo 2-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **278**

[00611] El compuesto **278** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromometilo benzoato.

Ejemplo 279: Metilo 2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **279**

[00612] El compuesto **279** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **278** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 280: ácido 2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoico, Compuesto **280**

[00613] El compuesto **280** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **278** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromometilo benzoato.

Ejemplo 281: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(*E*)-cinamil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **281**

[00614] El compuesto **281** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con (*E*)-cinamil bromuro.

Ejemplo 282: 2-amino-7-(*E*)-cinamil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **282**

[00615] El compuesto **282** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **281** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con (*E*)-cinamil bromuro.

Ejemplo 283: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(7-((1*H*-Pirazol-5-il)metil)-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **283**

[00616] El compuesto **283** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con tert-butil 5-(bromometil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato [1001096-27-0] o 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol [1313409-97-0] o el mesilato de (1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol [1823866-20-1].

Ejemplo 284: 7-((1*H*-Pirazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **284**

[00617] El compuesto **284** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **283** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con tert-butil 5-(bromometil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato o 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol o el mesilato de (1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol.

Ejemplo 285: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **285**

[00618] El compuesto **285** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirazole [102846-13-9].

Ejemplo 286: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **286**

[00619] El compuesto **286** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **285** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirazol.

Ejemplo 287: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(tiofen-2-ilmetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **287**

[00620] El compuesto **287** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-(bromometil)-tiofen.

Ejemplo 288: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **288**

[00621] El compuesto **288** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **287** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-(bromometil)-tiofen.

Ejemplo 289: ((2R,3R,4S,5R)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(tiofen-3-ilmetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **289**

[00622] El compuesto **289** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-tiofen.

Ejemplo 290: 2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **290**

[00623] El compuesto **290** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **289** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)-tiofen.

Ejemplo 291: Metilo 2-(9-((2R,3S,4R,5R)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetato, Compuesto **291**

[00624] El compuesto **291** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromoacetato.

Ejemplo 292: Metilo 2-(2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetato, Compuesto **292**

[00625] El compuesto **292** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **291** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 293: ácido 2-(2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetico, Compuesto **293**

[00626] El compuesto **293** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **291** bajo condiciones acuosas usando un procedimiento modificado que se establece en el Ejemplo 32 o

usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida y sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 2-bromoacetato y posterior ester hidrolisis.

Ejemplo 294: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2-oxoetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **294**

[00627] El compuesto **294** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento general que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-dimetoxietano seguido por tratamiento con ácido acuoso.

Ejemplo 295: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetaldehido, Compuesto **295**

[00628] El compuesto **295** puede ser preparado mediante hidrolisis básica del compuesto **294** o usando el procedimiento general que se describe en el ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-dimetoxietano y posteriormente hidrolisis con acetal y ester.

Ejemplo 296: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(cianometil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **296**

[00629] El compuesto **296** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento general que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromoacetonitrilo.

Ejemplo 297: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetonitrilo, Compuesto **297**

[00630] El compuesto **297** puede ser preparado mediante hidrolisis del compuesto **296** a partir de Compuesto **295** mediante la conversión del aldehído a la oxima correspondiente y posteriormente la deshidratación de la oxima.

Ejemplo 298: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(7-((1*H*-Tetrazol-5-il)metil)-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **298**

[00631] El compuesto **298** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 5-(clorometil)-1*H*-tetrazole [55408-11-2].

Ejemplo 299: 7-((1*H*-Tetrazol-5-il)metil)-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **298**

[00632] El compuesto **299** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **298** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 5-(clorometil)-1*H*-tetrazol.

Ejemplo 300: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)-*N*-(metilsulfonil)acetamida, Compuesto **300**

[00633] El compuesto **300** puede ser preparado a partir del compuesto **293** y metanosulfonamida.

Ejemplo 301: 2-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)-*N*-hidroxiacetamida, Compuesto **301**

[00634] El compuesto **301** puede ser preparado a partir del compuesto **293** e hidroxiloamina.

Ejemplo 302: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **302**

[00635] El compuesto **302** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de (3-((4-metoxibencil)oxi)isoxazol-5-il)metanol.

Ejemplo 303: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **303**

[00636] El compuesto **303** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **302** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 304: Metilo 2-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **304**

[00637] El compuesto **304** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 5-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [108499-32-7].

Ejemplo 305: Metilo 2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoato, Compuesto **305**

[00638] El compuesto **305** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **304** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 306: ácido 2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzoio, Compuesto **306**

[00639] El compuesto **306** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **304** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 307: Etilo 5-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxilato, Compuesto **307**

[00640] El compuesto **307** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con etilo 5-(bromometil)tiofen-3-carboxilato [206860-16-4].

Ejemplo 308: Etilo 5-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxilato, Compuesto **308**

[00641] El compuesto **308** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **307** a carbonato de potasio en etanol anhidro.

Ejemplo 309: ácido 5-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-3-carboxílico, Compuesto **309**

[00642] El compuesto **309** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **307** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 310: Metilo 4-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **310**

[00643] El compuesto **310** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con metilo 4-(bromometil)tiofen-2-carboxilato [54796-51-9].

Ejemplo 311: Metilo 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxilato, Compuesto **311**

[00644] El compuesto **311** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **310** al carbonato de potasio en metanol seco.

Ejemplo 312: ácido 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)tiofen-2-carboxílico, Compuesto **312**

[00645] El compuesto **312** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **310** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 313: Etilo (1*R*,2*R*)-2-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **313**

[00646] El compuesto **313** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de etilo (1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato.

Ejemplo 314: Etilo (1*R*,2*R*)-2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **314**

[00647] El compuesto **314** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **313** al carbonato de potasio en etanol anhidro.

Ejemplo 315: ácido (1*R*,2*R*)-2-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **315**

[00648] El compuesto **315** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **313** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 316: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(7-((*E*)-3-(1*H*-Tetrazol-5-il)alil)-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-4-acetoxi-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **316**

[00649] El compuesto **316** puede ser preparado a partir de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(7-alil-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo y 5-vinil-1*H*-tetrazol [18755-47-0] mediante una reacción de tipo de metatesis de olefina.

Ejemplo 317: 7-((*E*)-3-(1*H*-Tetrazol-5-il)alil)-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **317**

[00650] El compuesto **317** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **316** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 318: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-formylbencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **318**

[00651] El compuesto **318** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-(bromometil)benzaldehído.

Ejemplo 319: 4-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)benzaldehído, Compuesto **319**

[00652] Compuesto **319** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **318** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-(bromometil)benzaldehído.

Ejemplo 320: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-metoxibencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **320**

[00653] El compuesto **320** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-metoxibencil bromuro.

Ejemplo 321: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **321**

[00654] El compuesto **321** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **320** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 322: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-metoxibencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **322**

[00655] El compuesto **322** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-metoxibencil bromuro.

Ejemplo 323: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-metoxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **323**

[00656] El compuesto **323** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **322** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-metoxibencil bromuro.

Ejemplo 324: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-hidroxibencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **324**

[00657] El compuesto **324** puede ser preparado mediante demetilación del compuesto **322** con BBr₃.

Ejemplo 325: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3-hidroxibencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **325**

[00658] El compuesto **325** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **324** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 326: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(4-trifluorometilbencil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **326**

[00659] El compuesto **326** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-trifluorometilbencilbromuro.

Ejemplo 327: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4-trifluorometilbencil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **327**

[00660] El compuesto **327** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **326** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-trifluorometil-bencilbromuro.

Ejemplo 328: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(piridin-3-ilmetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **328**

[00661] El compuesto **328** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 329: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **329**

[00662] El compuesto **329** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **328** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 330: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **330**

[00663] El compuesto **330** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con bromoacetopirrolidina [90892-09-4].

Ejemplo 331: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **331**

[00664] El compuesto **331** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **330** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con bromoacetopirrolidina.

Ejemplo 332: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(7-alil-2-amino-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **332**

[00665] El compuesto **332** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con alil bromuro.

Ejemplo 333: 7-alil-2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **333**

[00666] El compuesto **333** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **332** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con alil bromuro.

Ejemplo 334: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(ciclopropilmetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **334**

[00667] El compuesto **334** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 29 sustituyendo el bromuro de propargilo con (bromometil)ciclopropano.

Ejemplo 335: 2-amino-7-(ciclopropilmetil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **335**

[00668] El compuesto **335** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **334** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A sustituyendo (45) con (71).

Ejemplo 336: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-butil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **336**

[00669] El compuesto **336** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con n-butil bromuro.

Ejemplo 337: 2-amino-7-butil-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **337**

[00670] El compuesto **337** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **336** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con n-butil bromuro.

Ejemplo 338: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(metoximetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **338**

[00671] El compuesto **338** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo eter.

Ejemplo 339: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(metoximetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **339**

[00672] El compuesto **339** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **338** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo eter.

Ejemplo 340: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((metiltio)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **340**

[00673] El compuesto **340** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo sulfuro.

Ejemplo 341: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((metiltio)metil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **341**

[00674] El compuesto **341** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **340** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con clorometilo metilo sulfuro.

Ejemplo 342: acetato de ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metilo, Compuesto **342**

[00675] El compuesto **342** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano [421-06-7].

Ejemplo 343: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **343**

[00676] El compuesto **343** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **342** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano.

Ejemplo 344: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **344**

[00677] El compuesto **344** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-difluoroetano [359-07-9].

Ejemplo 345: 2-amino-7-(2,2-difluoroetil)-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **345**

[00678] El compuesto **345** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **344** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 2-bromo-1,1-difluoroetano.

Ejemplo 346: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(3,3,3-trifluoropropilo)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **346**

[00679] El compuesto **346** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano [460-32-2].

Ejemplo 347: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,3-trifluoropropilo)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **347**

[00680] El compuesto **347** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **346** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano.

Ejemplo 348: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **348**

[00681] El compuesto **348** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1,2,2-pentafluoropropano [422-01-5] o 2,2,3,3,3-pentafluoropropil metanosulfonato [813-31-0].

Ejemplo 349: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilo)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **349**

[00682] El compuesto **349** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **348** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromo-1,1,1,2,2-pentafluoropropano o 2,2,3,3,3-pentafluoropropil metanosulfonato.

Ejemplo 350: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(4,4,4-trifluorobutil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **350**

[00683] El compuesto **350** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano [406-81-5].

Ejemplo 351: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(4,4,4-trifluorobutil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **351**

[00684] El compuesto **351** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **350** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano.

Ejemplo 352: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **352**

[00685] El compuesto **352** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-bromobutano [52671-70-2].

Ejemplo 353: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **353**

[00686] El compuesto **353** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **352** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-bromobutane.

Ejemplo 354: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(2-cianoetil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **354**

[00687] El compuesto **354** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromopropanenitrilo [2417-90-5].

Ejemplo 355: 3-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)propanenitrilo, Compuesto **355**

[00688] El compuesto **355** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **354** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 3-bromopropan nitrilo.

Ejemplo 356: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-(3-cianopropilo)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **356**

[00689] El compuesto **356** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromobutanenitrilo [5332-06-9].

Ejemplo 357: 4-(2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)butanenitrilo, Compuesto **357**

[00690] El compuesto **357** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **356** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 4-bromobutanenitrilo.

Ejemplo 358: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-isobutil-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **358**

[00691] El compuesto **358** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 359: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-isobutil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **359**

[00692] El compuesto **359** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **358** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 360: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-7-((1-cianociclopropilo)metil)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **360**

[00693] El compuesto **360** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo [98730-77-9].

Ejemplo 361: 1-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carbonitrilo, Compuesto **361**

[00694] El compuesto **361** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **360** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo.

Ejemplo 362: Etilo 1-((9-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-acetoxi-5-(acetoximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-amino-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **362**

[00695] El compuesto **362** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de etilo 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato [3697-68-5].

Ejemplo 363: Etilo 1-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato, Compuesto **363**

[00696] El compuesto **363** puede ser preparado mediante la exposición del compuesto **362** a carbonato de potasio en etanol anhidro.

Ejemplo 364: ácido 1-((2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)metil)ciclopropan-1-carboxílico, Compuesto **364**

[00697] El compuesto **364** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **362** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32.

Ejemplo 365: ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(2-amino-8-oxo-7-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)metil)-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)macetato de etilo, Compuesto **365**

[00698] El compuesto **365** puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 31 sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de (1-(trifluorometil)ciclopropilo)metanol [371917-17-8].

Ejemplo 366: 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-fluoro-3-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-7-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)metil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, Compuesto **366**

[00699] El compuesto **366** puede ser preparado por hidrólisis de éster del compuesto **365** de acuerdo con el procedimiento que se establece en el ejemplo 32 o usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32A a partir de *N*-(9-(4-metoxibencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)acetamida, sustituyendo el bromuro de propargilo con el mesilato de (1-(trifluorometil)ciclopropilo)metanol.

Ejemplo 367. Actividad de compuestos agonistas TLR7 y TLR8 medido en ensayos de células reporteras.

[00700] El acoplamiento de los TLRs por ligandos afines desencadena cascadas de señalización aguas abajo, que conduce a la activación de NF- κ B y otros factores de transcripción que inician varios efectos inmunomoduladores. La línea celular de riñón embrionario humano, HEK293, es esencialmente una línea que no responde a los agonistas de TLR, pero la expresión ectópica de TLR en estas células permite que los agonistas afines activen NF- κ B endógenos. De acuerdo con esto, el sistema reportero inducible HEK293-TLR-NF- κ B se utiliza para analizar agonistas de TLR. Las líneas celulares HEK293 expresan de forma estable los TLR7 o TLR8

humanos junto con un reportero de tipo fosfatasa alcalina cuya secreción es controlada por NF- κ B (SEAP) fueron inventados en InvivoGen (San Diego, California, USA) y utilizados para evaluar compuestos de la presente invención en cuanto a su actividad como agonistas de TLR7 y TLR8. Las células fueron sembradas a $2-5 \times 10^4$ células/pocillo en placas de 96 pocillos (200 μ l/pocillo) y tratadas con varias concentraciones del compuesto (10 μ l) por 15-24 horas. La actividad de SEAP se determinó mediante medición de la DO a 650 nm; en el medio utilizado para cultivar las líneas celulares contiene los reactivos necesarios para la detección de SEAP. Los valores de EC₅₀ en la Tabla 2 son calculados a partir del ajuste de la respuesta a la dosis de la actividad SEAP medida para cada compuesto de acuerdo con la siguiente ecuación: $Y = y_{\max} * c^{nh} / (EC_{50}^{nh} + c^{nh}) + \text{blanco}$, en donde Y es la OD₆₅₀ medida experimentalmente a la concentración c del artículo de prueba, el blanco es medido a OD₆₅₀ en ausencia del agonista TLR7, y_{max} es la diferencia entre el OD₆₅₀ medido en presencia de ya sea 28.5 μ M de resiquimod o 1.675 μ M de CL307 y el blanco y los valores de EC₅₀ y nh se determinan mediante análisis de mínimos cuadrados no lineales.

[00701] Los resultados de las pruebas de compuestos seleccionados en células reporteras de TLR7 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Evaluación del reportero TLR7

Compuesto	EC ₅₀ (μ M) del reportero TLR7
Loxoribina	322
1	188
2	298
5	292
6	835
7	535
8	413
9	15
10	248
11	249
12	407
13	151
14	180
15	> 500*
16	534
17	337
18	330

19	491
20	79
21	520
22	567
23	>> 500*
26	519
27	376
28	470
33	688
34	512
35	1155
36	1208
37	564

* Se observó actividad medible por encima de la línea de base pero < 10% de $y_{\max}$ con el compuesto 15 a 500 μM . No se observó actividad a la misma concentración con Compuesto 23. Para todos los demás compuestos, la actividad a 500 μM fue al menos 15% de $y_{\max}$.

[00702] Ninguno de los compuestos enumerados en la Tabla 2 mostró un valor significativo ($\geq 2.5\%$ de $y_{\max}$ para TLR8 medido en 28.5 μM de resiquimod) de actividad en el ensayo de célula reportera TLR8 a concentraciones de hasta 500 μM . La inducción sustancial de la producción de SEAP en la célula reportera de TLR8 se observó en la incubación con resiquimod que es un agonista conocido de ambos TLR7 y TLR8.

Ejemplo 368. Inducción de la producción de interferón- α en hPBMCs (células mononucleares de sangre periférica humana).

[00703] El tratamiento de hPBMCs con un agonista TLR7 típicamente induce una producción sustancial de interferón- α así como cantidades menores de una variedad de otras citocinas y quimiocinas. Un experimento típico utiliza hPBMC aisladas a partir de un donante sano colocadas en pocillos de cultivo celular replicados; típicamente $1.0 - 7.5 \times 10^6$ las células se colocan en cada pocillo. El compuesto de prueba se agrega y las células son cultivadas durante 24 horas a 37 °C en un atmósfera humidificada que contiene 5% CO_2 luego de la adición; se incluyen controles sin tratar. La producción del interferón- α secretado es medido usando un kit de ELISA de múltiples subtipos de interferón- α , tales como aquellos de PBL Assay Sciences o específicamente para IFN α_{2a} como parte de un panel de citocinas y quimiocinas utilizando metodologías luminex. La concentración mínima efectiva (MEC) es la concentración mínima en una curva de dosis-respuesta donde un aumento significativo en la producción de interferón- α

(generalmente al menos 20 pg/ml) se observa por encima de la línea de base. Los valores de MEC para cada compuesto son al menos determinados para tres donadores. El MEC determinado para cada compuesto es la media geométrica de todos los MEC individuales de todos los donantes. Las concentraciones probadas generalmente consisten en una serie de diluciones dobles que comienzan en 100 μ M. En el cálculo de MEC ponderado, cualquier valor > 100 μ M se establece arbitrariamente en 200 μ M a menos que todos los MEC para un Compuesto excedan 100 μ M

[00704] Cuando los hPBMCs fueron tratados con agonistas de TLR7 de la presente invención y loxoribina, varios indujeron la producción de interferón- α tal como se muestra en la Tabla 3. Los compuestos 5, 18, 26, 27, 28 y 34, todos con valores de MEC ponderados menores o iguales a 40 μ M y con valores individuales de MEC < 100 μ M, son de particular interés.

Tabla 3. Valores de MEC ponderados a partir de la producción de interferón- α a partir de hPBMCs luego de incubación in vitro con agonistas de TLR7

Ejemplo	MEC (μ M) Ponderado
Loxoribina	136*
1	66*
2	79
5	34
6	79
7	63
8	> 100*
9	> 100*
10	> 100*
11	79
12	> 100*
13	66*
14	100*
16	> 100*
17	100*
18	37
19	> 100*
20	> 100*

21	> 100*
22	> 100*
26	31
27	23
28	33
33	79*
34	40
35	79*
36	100
37	50

* Para loxoribina, 5 de 9 valores MEC individuales superaron 100 μ M. Para el compuesto 1, 1 de 15 valores individuales de MEC superaron 100 μ M. Para el compuesto 13, 1 de 5 valores individuales de MEC superaron 100 μ M. Para los compuestos 14, 33 y 35, 1 de 3 valores individuales de MEC superaron 100 μ M. Para el Compuesto 17, 2 de 6 valores individuales de MEC superaron 100 μ M. Para los compuestos 8, 9, 10, 12, 16, 19, 20, 21 y 22, todos los valores individuales de MEC superaron 100 μ M.

Ejemplo 369. Biodisponibilidad oral en monos cynomolgus.

[00705] Se utilizaron de dos a cuatro monos cynomolgus machos o hembras para los estudios de experimentación con animales. Los compuestos de estudio se formularon en un vehículo (por ejemplo solución salina tamponada con fosfato 50 mM, pH 7.4) apropiado para administración oral o intravenosa en animales. Los compuestos de parenterales **1, 5, 26 y 27** fueron administrados en 1 mg/kg mediante administración IV mientras que los profármacos de los compuestos correspondientes se administraron a 2 mg/kg. Después de la dosificación, Se recolectaron muestras de sangre de 0.5 mL típicamente a 0.083, 0.33, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación (administración iv) o 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación (administración oral). El plasma se separó a partir de la sangre y se analizó en busca de actividad de agonistas mediante técnicas de LC-MS bien conocidas. Los valores del área bajo la curva (AUC) se calcularon para el período de tiempo de 0 a 24 horas y se normalizaron para la dosis aplicada. El porcentaje de biodisponibilidad (F%) de los compuestos, cuando se administran por vía oral como profármaco, se calculó a partir de la relación entre el

AUC normalizado por dosis de la administración oral del profármaco y el AUC del compuesto original normalizado por dosis a partir de la administración IV y se muestra en la Tabla 4.

[00706] La administración sistémica de los compuestos 1, 26 y 27 por profármacos es sustancialmente mayor que la loxoribina, ya sea administrada por vía oral como loxoribina misma o como profármacos tal como se describe en la Tabla 4. Esto es al menos en parte una función de la estructura agonista subyacente, ya que el enfoque de profármaco utilizado con la 7-alil-2-amino-9- β -D-ribofuranosyl-7,9-dihidropurin-8-ona es idéntica a la de los profármacos 4, 25, 30 y 32 revelados aquí.

Tabla 4. Porcentaje de biodisponibilidad de agonistas de TLR7 administrados como profármacos (considerando peso/peso)

Agonista Parental TLR7 (Compuesto)	Profármaco correspondiente (Compuesto)	%F
loxoribine ^a	N/A	2% ^b
loxoribine ^a	7-alil-2-amino-9- β -D-ribofuranosyl-7,9-dihidropurin-8-one	13%
	7-alil-2-amino-6-ethoxy-9- β -D-ribofuranosyl-7,9-dihidropurin-8-one	9%
1	3	24%
1	4	29%
5	24	14%
5	25	14%
26	29	73%
26	30	83%
27	31	88%
27	32	104%

^aValores a partir de la Tabla 23 de U.S. Patent No. 7,575,068 B2

^b Biodisponibilidad intrínseca de loxoribina en monos cynomolgus.

Ejemplo 370. Actividad antitumoral en modelo de roedor.

[00707] Células tumorales de melanoma de roedor B16-F10 fueron inyectados en el costado de 32 ratones en un modelo singénico. Los ratones se dividieron en cuatro grupos de tratamiento de ocho animales cada uno: (i) grupo control (no tratado) (ii) Compuesto 5 (40 mg/kg, IV por la vena de la cola, dos veces al día durante cinco días consecutivos con dosis en cada día

administrado con una separación de ~ 8 horas; 10 dosis en total), (iii) Compuesto 5 (40 mg/kg, IV por la vena de la cola, BID cada dos días con dosis en cada día de dosificación administradas con una separación de ~ 8 horas; 10 dosis en total), (iv) bropirimina (40 mg/kg por sonda oral, BID durante cinco días consecutivos con dosis cada día administradas con una separación de ~ 8 horas; 10 dosis en total). Los animales se asignaron al azar a grupos cuando el volumen tumoral promedio era ~ 100 mm³ (media actual, 99 mm³; valor mínimo, 60 mm³; tamaño máxima, 150 mm³). La administración de los fármacos se inició al día siguiente. Los volúmenes de los tumores se controlaron durante dos semanas. Inhibición media del crecimiento tumoral (%TGI) versus el grupo de control, dos semanas después de la aleatorización, fueron 40%, 64% y 61% para los grupos (ii), (iii) y (iv), respectivamente. La media de %TGI fue calculada a partir de la siguiente ecuación: Media de %TGI = $[1 - (T - T_0) / (C - C_0)] * 100\%$, en donde T = volumen medio del tumor del grupo en D14, T₀ = volumen medio del tumor del grupo en D0, C = volumen medio del tumor del grupo de control en D14 y C₀ = volumen medio del tumor del grupo de control en D0. El aumento de peso de los animales durante el transcurso del estudio fue normal y no se observaron efectos adversos.

[00708] Todas las referencias citadas en este documento se incorporan como referencia en toda su integridad en la misma medida que si cada publicación individual, entrada de base de datos (por ejemplo, secuencias de Genbank o entradas GeneID), solicitud de patente, o patente, se haya formulado específica e individualmente para ser incorporada por referencia. Esta declaración de incorporación por referencia es realizada por los solicitantes, de conformidad con 37 C.F.R. §1.57(b)(1), para vincularse con todas y cada publicación individual, entrada de base de datos (por ejemplo, secuencias de Genbank o entradas GeneID), solicitud de patente, o patente, cada uno de los cuales está claramente identificada en cumplimiento con 37 C.F.R. §1.57(b)(2), incluso si dicha cita no es inmediatamente adyacente a una declaración de incorporación mediante por referencia. La inclusión de declaraciones de incorporación mediante referencia, si existe, dentro de la especificación no debilita de ninguna manera esta declaración general de incorporación por referencia. La cita de las referencias en este documento no pretende ser una admisión de que la referencia sea una técnica anterior pertinente, ni constituye una admisión en cuanto al contenido o fecha de estas publicaciones o documentos.

[00709] La presente invención no se encuentra limitada en su alcance por las realizaciones específicas que aquí se describen. De hecho, varias modificaciones de la invención además de las

que aquí se describen serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones que se adjuntan a la presente.

[00710] Se considera que la especificación escrita anterior es suficiente para permitir que un experto en la técnica ponga en práctica la invención. Varias modificaciones de la invención además de las mostradas, y que aquí se describen, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.