INHIBIDORES DE ECTONUCLEOTIDASA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/688,225, presentada el 21 de junio de 2018 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/827,505, presentada el 1.º de abril de 2019, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CD73, también conocida como 5'-nucleotidasa (5'-NT) o ecto-5'-nucleotidasa (Ecto 5'NTasa), es una enzima de superficie celular unida a la membrana cuyo papel principal es catalizar la conversión de nucleótidos extracelulares (por ejemplo, AMP) a sus nucleósidos correspondientes (por ejemplo, adenosina). CD73 se encuentra en la mayoría de los tejidos y se expresa en linfocitos, células endoteliales y células epiteliales. También se expresa ampliamente en muchas líneas de células tumorales y, en particular, se regula al alza en los tejidos cancerosos (Antonioli *et al., Nat. Rev. Cancer,* 13:842-857, 2013).

En combinación con CD39 (ecto-ATPasa), CD73 genera adenosina a partir de ATP/AMP, que a menudo se libera de las células dañadas o inflamadas en el entorno extracelular. La adenosina extracelular producida por CD73 interactúa con los receptores acoplados a la proteína G en las células objetivo. Un importante efecto posterior de esta señalización es el aumento de la inmunosupresión a través de varias vías. Por ejemplo, CD73 es una molécula de señalización conjunta en los linfocitos T. En circunstancias normales, los niveles de adenosina extracelular promueven una respuesta inmune autolimitada que previene la inflamación excesiva y el daño tisular. Para los tumores, una ventaja de un CD73 anormalmente aumentado es que los niveles de adenosina catalizados por CD73 resultantes incrementan la inhibición de las respuestas del sistema inmunológico antitumoral.

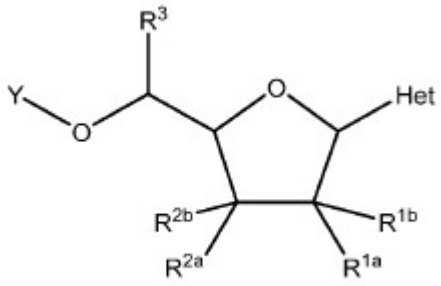
Aunque CD73 desempeña un papel en la inmunosupresión del cáncer, la mayor expresión de CD73 se asocia con una variedad de estadios de la progresión del tumor, incluida la vascularización del tumor, la invasividad y la metástasis, y con un tiempo de supervivencia más corto del paciente con cáncer de mama. Algunas de estas observaciones resultan de la función independiente de la enzima de CD73 como una molécula de adhesión requerida para la unión de los linfocitos al endotelio.

En general, CD73 se ha convertido en un objetivo importante para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, ya sea como agentes individuales o en combinación con otras terapias contra el cáncer. De hecho, la combinación de anticuerpos monoclonales CD73 con anticuerpos para otros objetivos de quimioterapia mejora la respuesta y la supervivencia en modelos de cáncer animal (Allard *et al., Clin. Cancer Res.,* 19:5626-35, 2013).

Muchos de los tratamientos actuales para el cáncer y los agentes quimioterapéuticos no logran tratar con éxito a todos los pacientes o todos los síntomas en los pacientes tratados, y muchas de estas terapias se asocian con efectos secundarios no deseados. Dado que ciertos cánceres desarrollan resistencia a varios agentes quimioterapéuticos, se necesitan terapias alternativas para el cáncer. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos y métodos adicionales para tratar el cáncer y otras enfermedades.

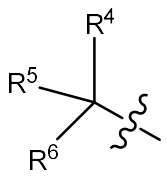
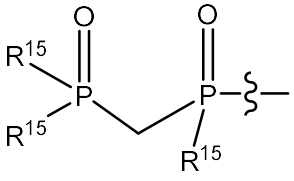
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se describen compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una de sus sales y/o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde

Y es  o  ;

Het es heterociclilo o heteroarilo;

R^{1a} se selecciona de H, halo, hidroxi, ciano, azido, amino, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, -OC(O)-O-alquilo de C_{1-6}, aciloxi de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, y alquinilo de C_{2-6};

R^{1b} se selecciona de H, halo, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, y alquinilo de C_{2-6};

R^{2a} se selecciona de halo, hidroxi, ciano, azido, amino, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, aciloxi de C_{1-6}, -OC(O)-O-alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6} y alquinilo de C_{2-6};

R^{2b} se selecciona de halo, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, y alquinilo de C_{2-6};, preferentemente alquinilo C_2 sustituido o no sustituido, más preferentemente alquinilo C_2 no sustituido;

R^3 se selecciona de H y alquilo;

R^4 se selecciona de H, alquilo, CN, arilo, heteroarilo, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$, y $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14})$;

R^5 se selecciona de H, ciano, alquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo y -C(O)OR^9;

R^6 se selecciona de -C(O)OR^9, -C(O)$NR^{16}R^{17}$ y -P(O)(OR^{11})(OR^{12});

R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo;

R^{10} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo; y cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros;

R^{13} es H o alquilo;

R^{14} es alquilo o aralquilo;

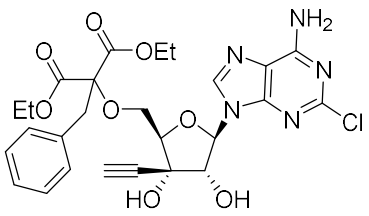
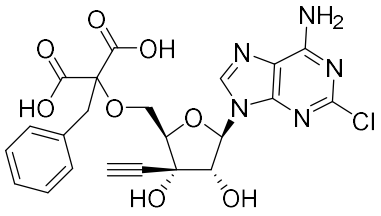
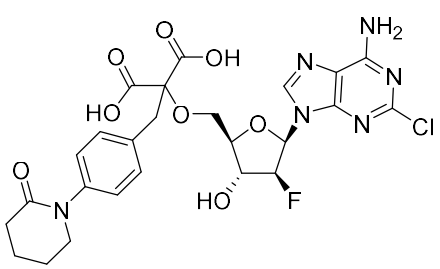
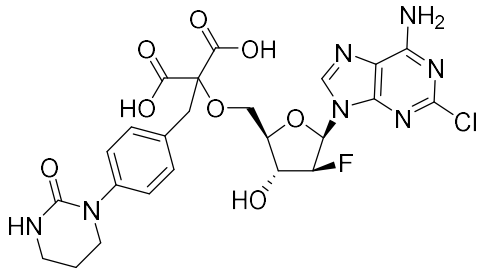
cada R^{15} se selecciona independientemente de hidroxi, alcoxiaciloxi y $NR^{13}R^{14}$;

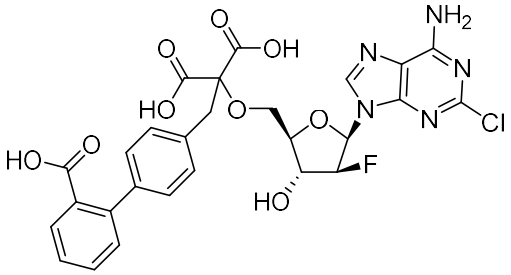
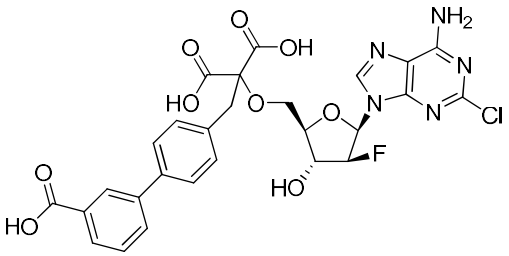
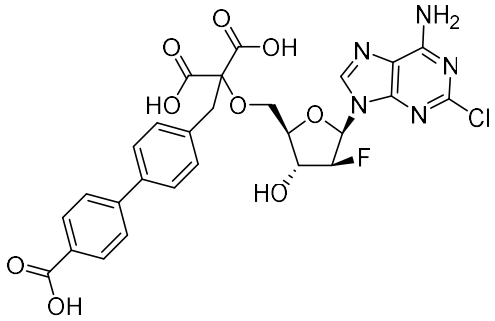
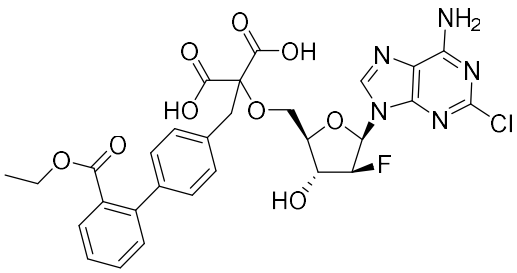
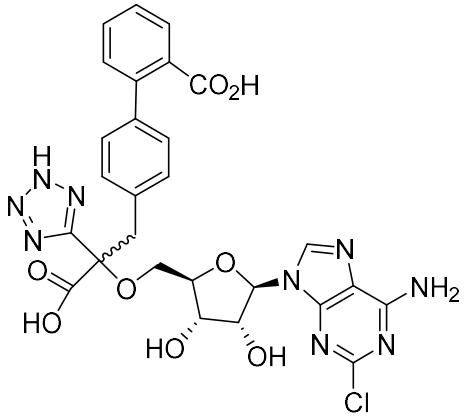
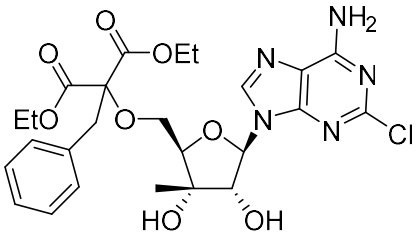
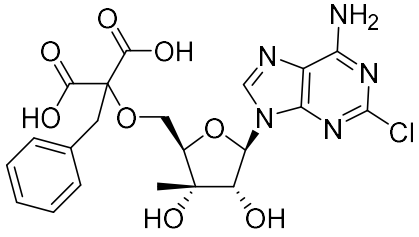
cada R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de H, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, heterociclilo, heterciclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros.

En determinadas modalidades de la Fórmula I, los compuestos incluidos cumplen con los términos de a) y b); o a) y c);

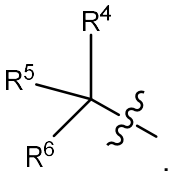
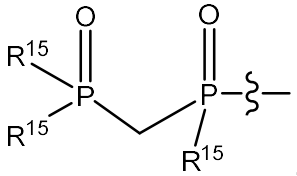
donde:

a) el compuesto no es  ,  ,  ,  ,

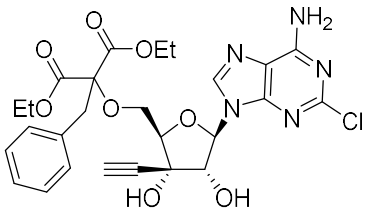
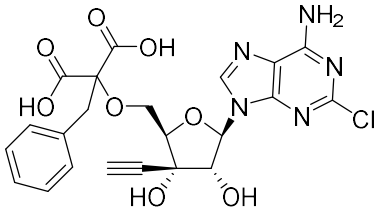

,

,

,

,

,

,
o

;

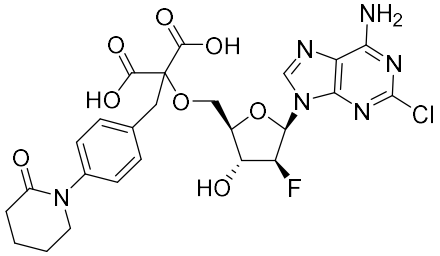
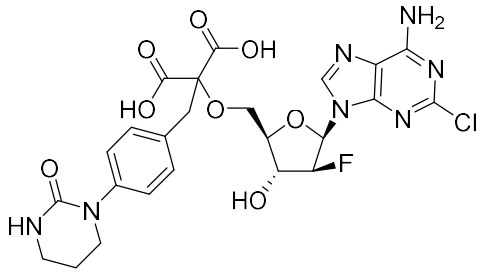
b) si R^4 y R^6 son cada uno -C(O)OH y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente heterociclilo o heteroarilo, entonces el sustituyente de anillo fenilo se selecciona de pirrolidinilo, piperazinonilo, piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituido o no sustituido; y

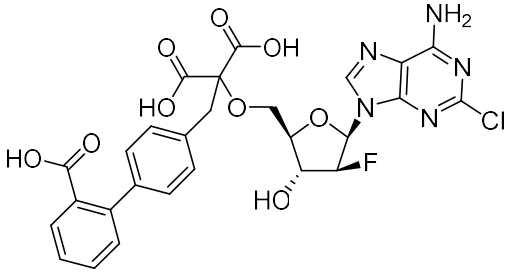
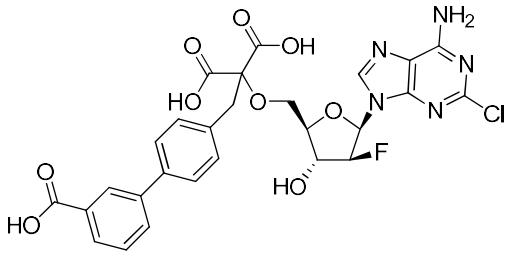
c) si R^4 es -C(O)OH o tetrazolilo, R^6 es -C(O)OH, y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo, entonces cualquiera del anillo fenilo de bencilo o el segundo anillo fenilo se sustituye con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo.

En algunas modalidades, Y es  . En otras modalidades, Y es  .

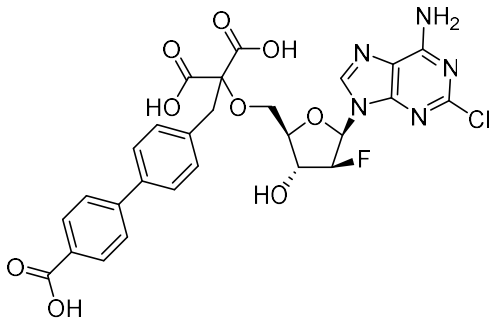
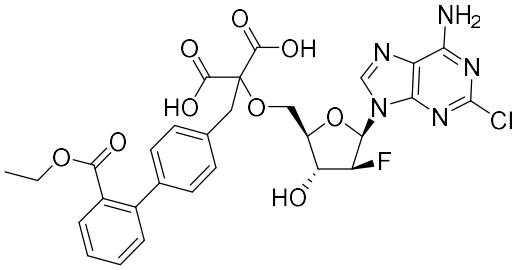
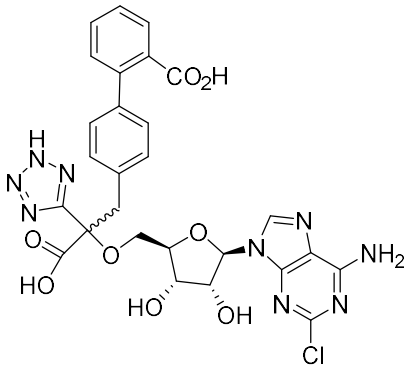
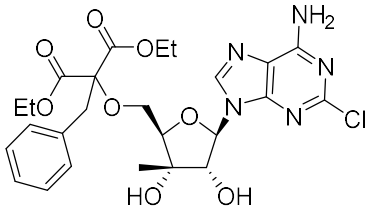
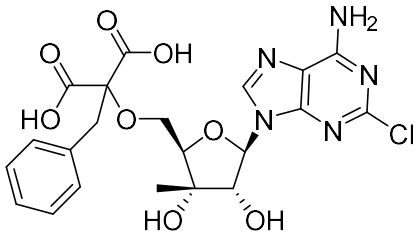
En determinadas modalidades preferidas:

a) el compuesto no es  ,  ,

 ,  ,

 ,  ,

5


,

,


, o

; y

b) R_{2b} se selecciona de halo, alquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, preferentemente alquinilo C_2 sustituido o no sustituido, más preferentemente alquinilo C_2 no sustituido; y cualquiera de

c) R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente seleccionado de piperidonilo, tetrahidropirimidonilio, piridonilo, y piridilo no sustituido o sustituido, o

d) R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo sustituido con -C(O)OR^9 donde R^9 es H o alquilo.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para su uso en un sujeto en el tratamiento o prevención del cáncer que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una afección o enfermedad como se describe en este documento.

En el presente documento se describen métodos para tratar enfermedades y afecciones que se benefician de la inhibición de CD73, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquiera de sus modalidades descrito en el presente documento). En ciertas modalidades, el sujeto humano necesita tal tratamiento. Estas enfermedades incluyen, entre otras, cánceres como el cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de mama y cáncer de

ovario. Otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse usando los métodos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, trastornos neurológicos, neurodegenerativos y del SNC, como la depresión y la enfermedad de Parkinson, enfermedades isquémicas cerebrales y cardíacas, trastornos del sueño, fibrosis, trastornos inmunes e inflamatorios.

En este documento se proporcionan terapias de combinación de compuestos de la fórmula (I) con anticuerpos monoclonales y otros agentes quimioterapéuticos que pueden mejorar el beneficio terapéutico más allá de la capacidad de la terapia adyuvante sola.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **FIG. 1A** representa el aumento en el % de linfocitos CD8+ de linfocitos CD45+ en tumores EG7 de ratones tratados con el Compuesto 9.

La **FIG. 1B** representa la inversión de la eficacia con el uso del Compuesto 9 cuando los linfocitos CD8+ se eliminan con un anticuerpo anti-CD8.

La **FIG. 2A** representa la inversión de la supresión mediada por AMP de linfocitos T CD8+ mediante el uso del Compuesto 9 inhibidor de CD73, que incluye la EC_{50}=11,6 nM para una proliferación de linfocitos T CD8+.

La **FIG. 2B** representa la EC_{50}=9,6 nM para la activación de linfocitos T CD8+.

La **FIG. 2C** representa la EC_{50}=4,5 nM para la producción de IFN-gamma.

La **FIG. 2D** representa la EC_{50}=5,6 nM para la producción de granzima B.

La **FIG. 3A** representa el efecto del Compuesto 9 en la proliferación de determinadas líneas celulares, que incluye el % comparable de supervivencia celular de las células EG7, una línea celular de linfoma de linfocitos T de ratón.

La **FIG. 3B** representa el % comparable de supervivencia celular de células A375, una línea celular de melanoma humano.

La **FIG. 3C** representa el % comparable de células divididas de linfocitos T CD8+ humanos.

La **FIG. 4A** representa la potencia del Compuesto 9 como se evaluó con respecto a CD73 y células SK-MEL-28 que expresan CD73.

La **FIG. 4B** representa la IC_{50}=0,17 nM para CD73 humano recombinante.

La **FIG. 4C** representa la IC_{50}=0,38 nM para CD73 en plasma humano.

La **FIG. 4D** representa la IC_{50}=0,21 nM para un ensayo de superficie celular de CD73 humano.

La **FIG. 5A** representa el nivel del Compuesto 9 en plasma de ratón.

La **FIG. 5B** representa la inhibición de CD73 en plasma de ratón

La **FIG. 6A** representa la eficacia del Compuesto 9 con respecto a tumores EG7.

La **FIG. 6B** representa la eficacia del Compuesto 9 con respecto a tumores CT26.

La **FIG. 7A** representa la reducción en el volumen tumoral con el Compuesto 9 de agente individual y terapia de combinación con un anticuerpo anti-PD-L1.

Las **FIGs. 7B-7E** muestran replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. La **FIG. 7B** es un vehículo. La **FIG. 7C** es un anticuerpo anti-PD-L1. La **FIG. 7D** es el Compuesto 9. La **FIG. 7E** es el Compuesto 9 + anti-PD-L1.

La **FIG. 8A** representa la reducción en el volumen tumoral con el Compuesto 9 de agente individual y terapia de combinación con oxaliplatino.

Las **FIGs. 8B-8E** muestran replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. La **FIG. 8B** es un vehículo. La **FIG. 8C** es oxaliplatino. La **FIG. 8D** es el Compuesto 9. La **FIG. 8E** es el Compuesto 9 + oxaliplatino.

La **FIG. 9A** representa la reducción en el volumen tumoral con el Compuesto 9 de agente individual y terapia de combinación con doxorrubicina.

Las **FIGs. 9B-9E** muestran replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. La **FIG. 9B** es un vehículo. La **FIG. 9C** es doxorrubicina. La **FIG. 9D** es el Compuesto 9. La **FIG. 9E** es el Compuesto 9 + doxorrubicina.

La **FIG. 10A** representa la inhibición subnanomolar de la actividad de CD73 en suero de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) mediante el Compuesto 9.

La **FIG. 10B** representa la inhibición subnanomolar de la actividad de CD73 en suero de cáncer de ovario mediante el Compuesto 9.

La **FIG. 10C** representa la inhibición subnanomolar de la actividad CD73 en suero de cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) mediante el compuesto 9.

La **FIG. 10D** representa la inhibición subnanomolar de la actividad CD73 en suero de cáncer de esófago mediante el Compuesto 9.

La **FIG. 11** representa los niveles de expresión de ARNm normalizados de CD73 en tejidos tumorales y normales.

La **FIG. 12A** representa la reducción en el volumen tumoral con el Compuesto 9 de agente individual y terapia de combinación con docetaxel en un modelo de tumor EG7.

Las **FIGs. 12B-12E** representa las replicaciones individuales de la reducción en el volumen tumoral.

La **FIG. 12B** muestra un vehículo. La **FIG. 12C** es el Compuesto 9. La **FIG. 12D** es docetaxel. La **FIG. 12E** es el Compuesto 9 + docetaxel.

La **FIG. 13A** representa la reducción mediante el Compuesto 9 del crecimiento de tumores EG7 establecidos.

Las **FIGs. 13B-13D** representa replicaciones individuales de la reducción en el crecimiento tumoral.

La **FIG. 13B** es un vehículo. La **FIG. 13C** es la dosificación del Compuesto 9 iniciada en el día 1. La **FIG. 13D** es el Compuesto 9 iniciada en el día 6.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica de la presente invención. Las siguientes referencias proporcionan a los expertos una definición general de muchos de los términos usados en esta invención: Singleton *et al*., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger *et al*. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

En algunas modalidades, las estructuras químicas se describen con un nombre químico correspondiente. En caso de conflicto, la estructura química controla el significado, en lugar del nombre.

En esta descripción, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares puede tener el significado que se les atribuye en la Ley de Patentes de EE.UU. y puede significar "incluye", "incluyendo" y similares; "consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" igualmente tiene el significado asignado en la ley de Patentes de EE.UU. y el término es abierto, lo que permite la presencia de más de lo que se recite siempre que las características básicas o novedosas de lo que se recite no se modifiquen sustancialmente por la presencia de más de lo que se recite, pero excluye las modalidades de la técnica anterior.

A menos que se indique específicamente o sea, de otra forma, obvio en el contexto, como se usa en el presente documento, el término "o" se entiende que es inclusivo. A menos que se indique específicamente o sea obvio en el contexto, como se usa en este documento, los términos "un", "una" y "el/la" se entienden como singular o plural.

El término "acilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilC(O)-, preferiblemente alquilC(O)-.

El término "acilamino" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede estar representado, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbilC(O)NH-.

El término "aciloxi" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilC(O)O-, preferiblemente alquilC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismos. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi

y similares.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede representarse por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenilos no sustituidos" como "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que estén incluidos o no incluidos en uno o más dobles enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se explica a continuación, excepto cuando la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Un "grupo alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10, a menos que se defina lo contrario. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo de C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada también se conoce como un grupo "alquilo inferior".

Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") tal como se usa a lo largo de la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes, si no se especifica lo contrario, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (como un tioéster, un tioacetato, o un tioformato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la materia entenderán que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden ser sustituidos, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoílo y sulfonato), y grupos sililo, como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF_3, -CN y similares. Los ejemplos de alquilos sustituidos se describen a continuación. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos con alquilos, alquenilos, alcoxios, alquiltios,

aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, $-CF_3$, -CN, y similares.

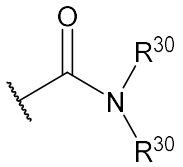
El término "C_{x-y}" cuando se usa junto con un resto químico, como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi pretende incluir grupos que contienen de los carbonos de x a y en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo de C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos los grupos alquilo de cadena lineal y los grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de los carbonos de x a y en la cadena, incluidos los grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-tirfluoroetilo, etc. Alquilo de C_0 indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alquenilo de C_{2-y}" y "alquinilo de C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos de longitud análoga y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquilS-.

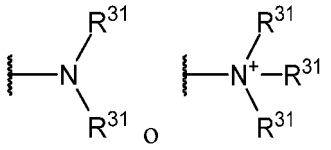
El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinilos no sustituidos" como "alquinilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no incluidos en uno o más enlaces triples. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se discutió anteriormente, excepto cuando la estabilidad sea prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

El término "amida", como se usa en este documento, se refiere a un grupo



en donde cada R^{30} representa independientemente un grupo hidrógeno o hidrocarbilo, o dos R^{30} se toman junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas no sustituidas y sustituidas y sus sales, por ejemplo, un resto que puede representarse por

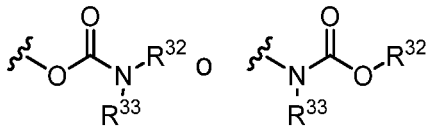


en donde cada R^{31} representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R^{31} se toman junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo. El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término "arilo", como se usa en este documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término "carbamato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo



en donde R^{32} y R^{33} representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, como un grupo alquilo, o R^{32} y R^{33} tomados junto con el (los) átomo (s) intermedio (s) completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "carbociclo" y "carbocíclico", como se usan en este documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado en donde cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen ambos anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, y anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace.

El término "carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y bicíclicos de 8 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y

aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que se comparten uno, dos o tres o más átomos entre los dos anillos. El término "carbociclo fusionado" se refiere a un carbociclo bicíclico en donde cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una modalidad ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, se puede fusionar a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, de acuerdo con lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" ejemplares incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos fusionados ejemplares incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una o más posiciones capaces de soportar un átomo de hidrógeno.

Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico se puede seleccionar entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que se comparten uno, dos o tres o más átomos entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en donde cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado puede seleccionarse entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

El término "carbociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término “carbonato” está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo $-OCO_2-R^{34}$, en donde R^{34} representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula CO_2H.

El término "éster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)OR^{35}$ en donde R^{35} representa un grupo hidrocarbilo.

El término "éter", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. En consecuencia, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbil-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Los ejemplos de

éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxialquilo", que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en este documento, significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

El término "heteroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes.

Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillos individuales aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo" como se usa en este documento significa un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término "hidrocarbilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que está unido a

través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y un esqueleto principalmente de carbono, pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los propósitos de esta solicitud, pero los sustituyentes como el acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y el etoxi (que está vinculado a través del oxígeno, no el carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de los mismos.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi.

El término "inferior" cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi pretende incluir grupos en los que hay diez o menos átomos no de hidrógeno en el sustituyente, preferiblemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferiblemente seis o menos. En ciertas modalidades, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos aquí son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, como en las recitaciones, hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan cuando se cuentan los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos "policiclilo", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos) en los cuales dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes Por ejemplo, los anillos son "anillos fundidos". Cada uno de los anillos del policiclo puede ser sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7.

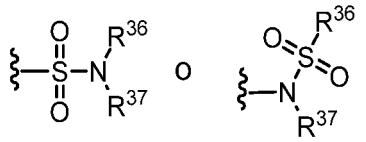
El término "sililo" se refiere a un resto de silicio con tres restos hidrocarbilo unidos al mismo.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra espontáneamente transformación tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los

fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la materia entenderán que los sustituyentes pueden ser sustituidos, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a los restos químicos en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o grupo "arilo" incluye implícitamente tanto variantes sustituidas como no sustituidas.

El término "sulfato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo OSO_3H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



en donde R^{36} y R^{37} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, como alquilo, o R^{36} y R^{37} tomados junto con el (los) átomo (s) intermedio (s) completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $S(O)$-R^{38}, en donde R^{38} representa un hidrocarbilo.

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo SO_3H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfona" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $S(O)_2$-R^{39}, en donde R^{39} representa un hidrocarbilo.

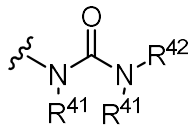
El término "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -$C(O)SR^{40}$ o $SC(O)R^{40}$ en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", como se usa en este documento, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se

reemplaza con un azufre.

El término "urea" está reconocido en la técnica y puede ser representado por la fórmula general



en donde R^{41} y R^{42} representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquiera de los casos en que R^{41} se toma junto con R^{42} y los átomos que intervienen completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente de acuerdo con se desee durante el curso de una síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, *Protective Groups en Organic Chemistry*, 3ª edición, 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison *et al., Compendium of Synthetic Organic Methods,* Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tal como los éteres de bencilo y tritilo, así como los éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialquilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres glicólicos, tales como etilenglicol y derivados de propilenglicol y éteres alílicos.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden ser racémicos. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden enriquecerse en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de aproximadamente 30 % ee, aproximadamente 40 % ee, aproximadamente 50 % ee, aproximadamente 60 % ee, aproximadamente 70 % ee, aproximadamente 80 % ee, aproximadamente 90 % ee, o incluso aproximadamente 95 % o más ee. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden tener más de un estereocentro. En ciertas de tales modalidades, los compuestos de la invención pueden enriquecerse en uno o más diastereómeros. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de aproximadamente 30% de, aproximadamente 40% de, aproximadamente 50 % de, aproximadamente 60% de, aproximadamente 70 % de, aproximadamente 80 % de, aproximadamente 90 % de, o incluso aproximadamente 95 % o más de.

En ciertas modalidades, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar

predominantemente un enantiómero de un compuesto (por ejemplo, de la Fórmula (I)). Una mezcla enantioméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 60 por ciento en mol de un enantiómero, o más preferiblemente al menos aproximadamente 75, aproximadamente 90, aproximadamente 95, o incluso aproximadamente 99 por ciento en mol. En ciertas modalidades, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos de aproximadamente el 10 %, o menos de aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 4 %, o menos de aproximadamente el 3 %, o menos de aproximadamente el 2 %, o menos de aproximadamente el 1% en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo, en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene aproximadamente 98 gramos de un primer enantiómero y aproximadamente 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene aproximadamente 98 por ciento en mol del primer enantiómero y solo aproximadamente 2 % del segundo enantiómero.

En ciertas modalidades, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (por ejemplo, de la Fórmula (I)). Una mezcla diastereoméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 60 por ciento en mol de un diastereómero, o más preferiblemente al menos aproximadamente 75, aproximadamente 90, aproximadamente 95, o incluso aproximadamente 99 por ciento en mol.

El término "sujeto" para el cual se contempla la administración incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño, adolescente) o un adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros primates (por ejemplo, monos macacos, monos rhesus); mamíferos, incluyendo mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluyendo aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos. Los sujetos preferidos son los humanos.

Como se usa en este documento, un agente terapéutico que "previene" un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección en relación con la muestra de control no tratada.

El término "tratar" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" está reconocido en la técnica e incluye la administración al sujeto de una o más de las composiciones descritas. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del sujeto), entonces el tratamiento es profiláctico

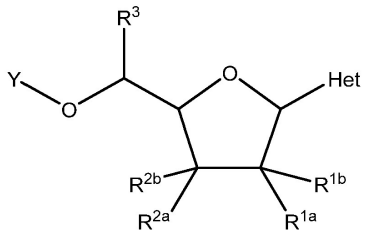
(es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la condición no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la condición no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)). Un método común para hacer un profármaco es incluir uno o más restos seleccionados que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras modalidades, el profármaco se convierte por una actividad enzimática del sujeto. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) son profármacos preferidos de la presente invención. En ciertas modalidades, algunos o todos los compuestos de la Fórmula (I) en una formulación representada anteriormente se pueden reemplazar con el profármaco adecuado correspondiente, por ejemplo, en donde un hidroxilo en el compuesto original se presenta como un éster o un carbonato o ácido carboxílico.

Una "cantidad efectiva", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr un efecto biológico deseado. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede referirse a una cantidad que es suficiente para mejorar al menos un signo o síntoma de cáncer.

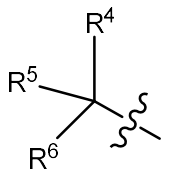
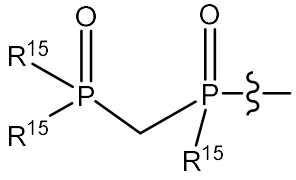
Una "respuesta" a un método de tratamiento puede incluir una disminución o mejora de los síntomas negativos, una disminución en la progresión de una enfermedad o síntomas de la misma, un aumento de los síntomas beneficiosos o resultados clínicos, una disminución de los efectos secundarios, la estabilización de la enfermedad, remedio parcial o completo de la enfermedad, entre otros.

En algunas modalidades, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una de sus sales y/o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde

Y es  o  ;

Het es heterociclilo o heteroarilo;

R^{1a} se selecciona de H, halo, hidroxi, ciano, azido, amino, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, -OC(O)-O-alquilo de C_{1-6}, aciloxi de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, y alquinilo de C_{2-6};

R^{1b} se selecciona de H, halo, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, y alquinilo de C_{2-6};

R^{2a} se selecciona de halo, hidroxi, ciano, azido, amino, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, aciloxi de C_{1-6}, -OC(O)-O-alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6} y alquinilo de C_{2-6};

R^{2b} se selecciona de halo, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, y alquinilo de C_{2-6}, preferentemente alquinilo C_2 sustituido o no sustituido, más preferentemente alquinilo C_2 no sustituido;

R^3 se selecciona de H y alquilo;

R^4 se selecciona de H, alquilo, CN, arilo, heteroarilo, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$, y $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14})$;

R^5 se selecciona de H, ciano, alquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo y $-C(O)OR^9$;

R^6 se selecciona de $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ y $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$;

R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo

R^{10} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo; y

cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros;

R^{13} es H o alquilo;

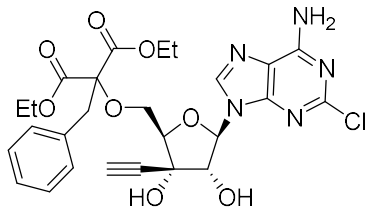
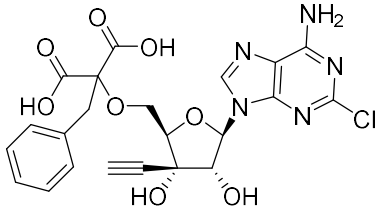
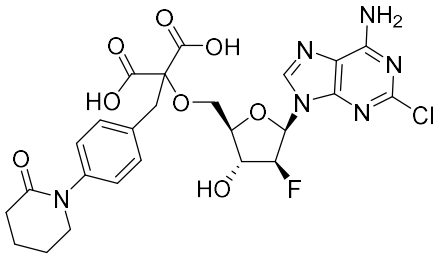
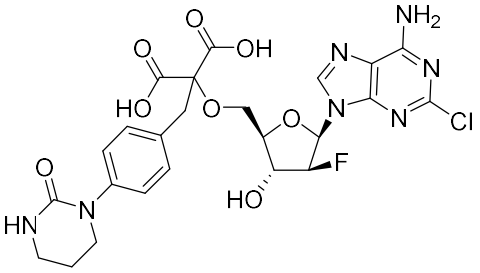
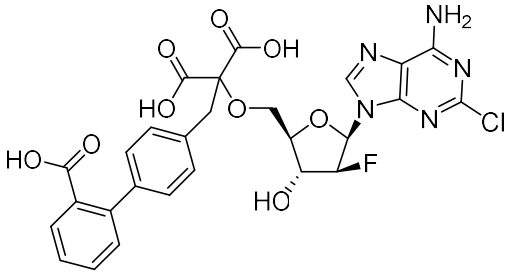
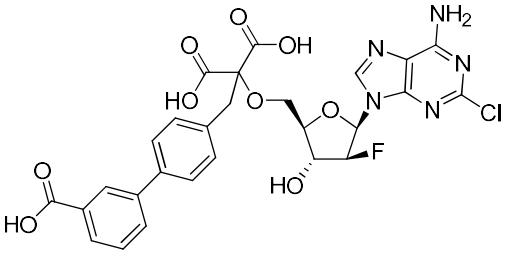
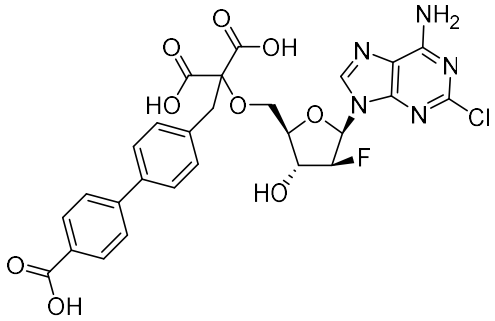
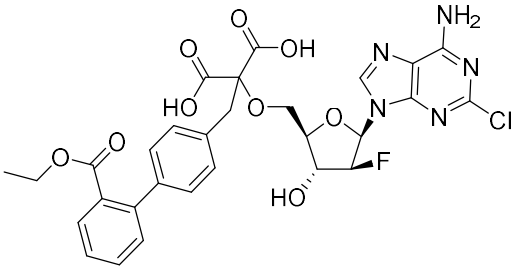
R^{14} es alquilo o aralquilo;cada R^{15} se selecciona independientemente de hidroxi, alcoxiaciloxi y $NR^{13}R^{14}$;

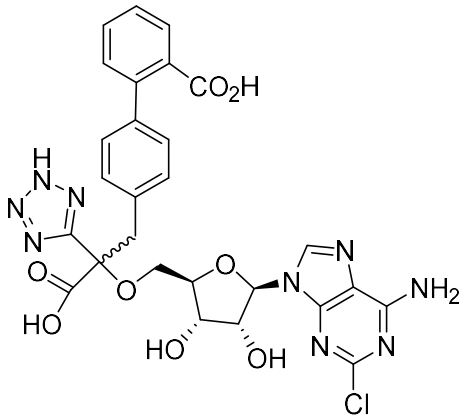
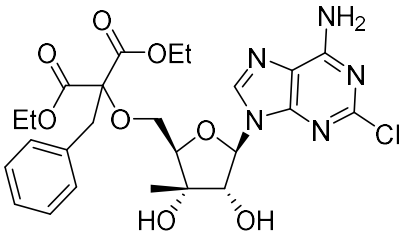
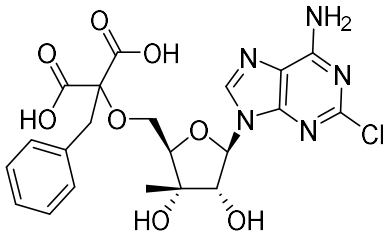
cada R^{16} y R^{17} se selecciona independeintemente de H, hdiroxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo; o

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros.

En determinadas modalidades preferidas de la Fórmula I, los compuestos incluidos cumplen con los términos de a) y b); o a) y c);

donde:

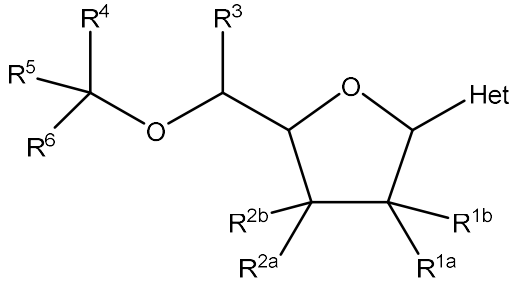
a) el compuesto no es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

b) si R^4 y R^6 son cada uno -C(O)OH y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente heterociclilo o heteroarilo, entonces el sustituyente de anillo fenilo se selecciona de pirrolidinilo, piperazinonilo, piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituido o no sustituido; y

c) si R^4 es -C(O)OH o tetrazolilo, R^6 es -C(O)OH, y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo, entonces cualquiera del anillo fenilo de bencilo o el segundo anillo fenilo se sustituye con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo.

En algunas modalidades, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Het es heterociclilo o heteroarilo;

R^{1a} se selecciona de H, halo, hidroxi, ciano, azido, amino, alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-6}, -O-C(O)-O-alquilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6};

R^{1b} se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6};

R^{2a} se selecciona de halo, hidroxi, ciano, azido, amino, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo C_{1-6}, amino-alquilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, -O-C(O)-O-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6};

R^{2b} se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$,

-P(O)(OR^{11})(OR^{12}), y -P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14});

R^5 se selecciona de H, ciano, alquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo y -C(O)OR^9;

R^6 se selecciona de -C(O)OR^9, -C(O)NR^{11}R^{12} y -P(O)(OR^{11})(OR^{12});

R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroralquilo;

R^{10} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo; y

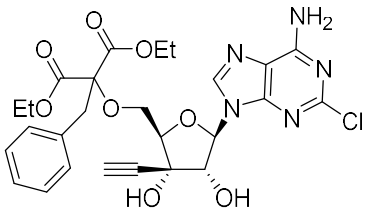
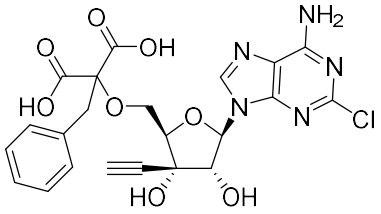
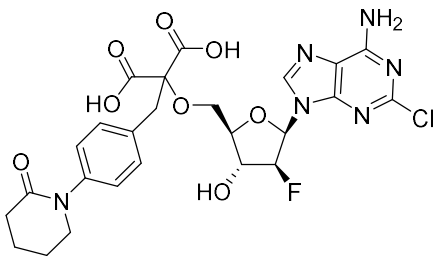
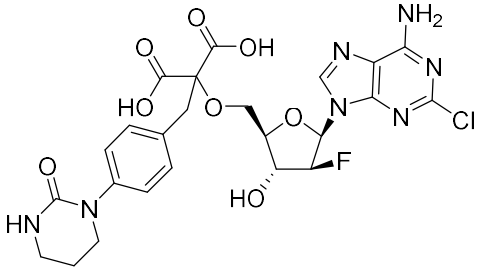
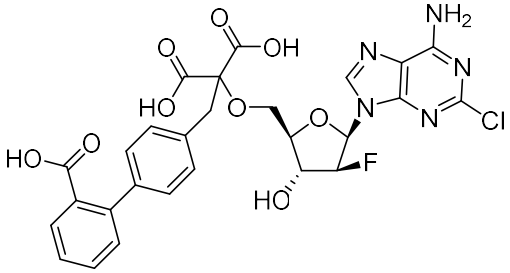
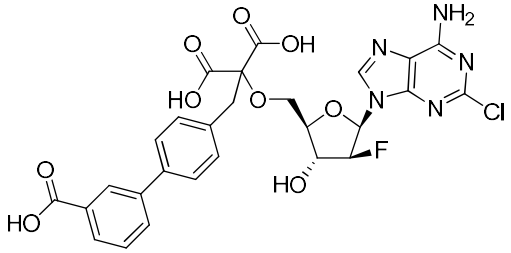
cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o

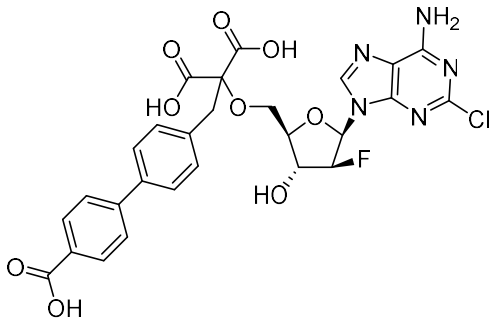
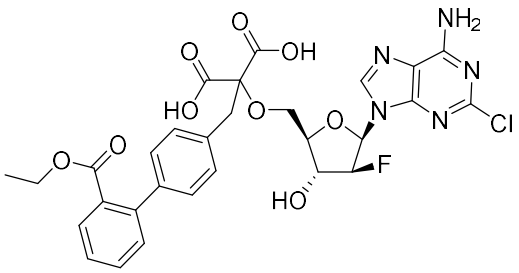
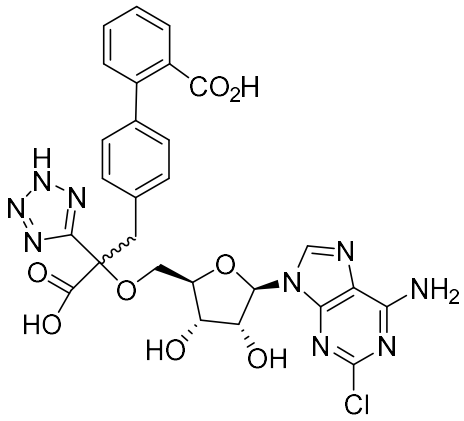
R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros;

R^{13} es H o alquilo; y

R^{14} es alquilo o aralquilo;

siempre que a), b) y c); o a), b) y d);

a) el compuesto no es  ,  ,  ,  ,  ,  ,

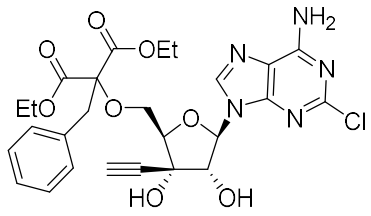
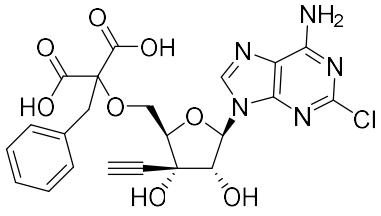
o ; y

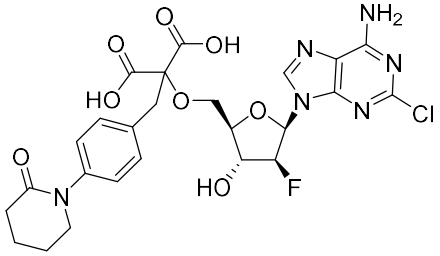
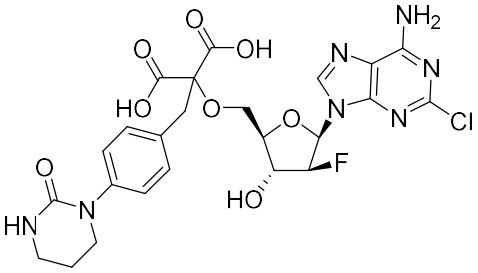
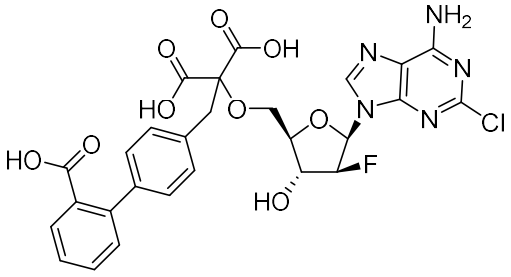
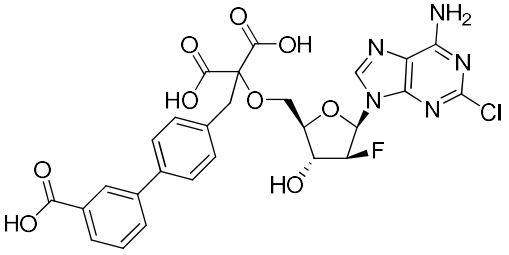
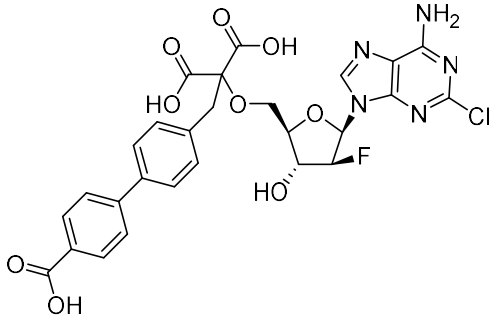
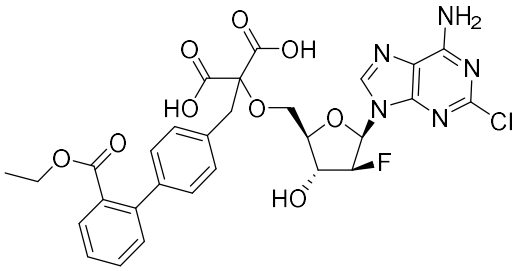
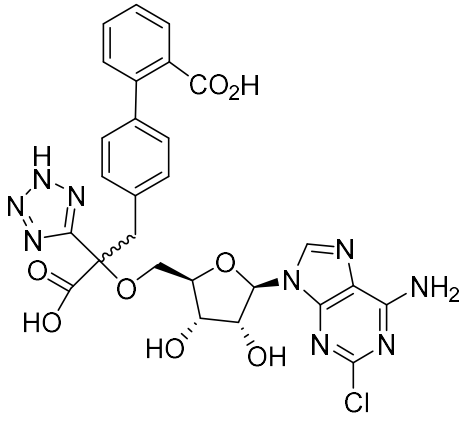
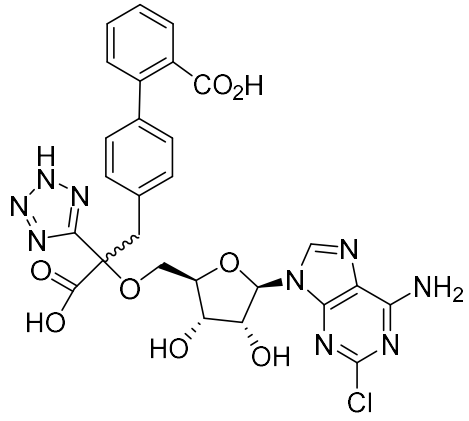
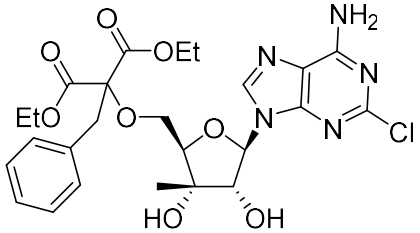
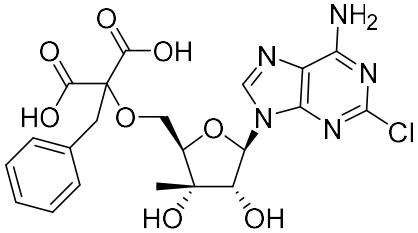
b) R_{2b} se selecciona de halo, alquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, preferentemente alquinilo C_2 sustituido o no sustituido, más preferentemente alquinilo C_2 no sustituido,

c) si R^4 y R^6 son cada uno -C(O)OH y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente heterociclilo o heteroarilo, entonces el sustituyente de anillo fenilo se selecciona de piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituido o no sustituido; y

d) si R^4 es -C(O)OH o tetrazolilo, R^6 es -C(O)OH, y R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo, entonces cualquiera del anillo fenilo de bencilo o el segundo anillo fenilo se sustituye con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo.

En determinadas modalidades preferidas:

a) el compuesto no es  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

, o

; y

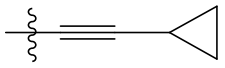
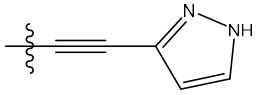
b) R_{2b} se selecciona de halo, alquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, preferentemente alquinilo C_2 sustituido o no sustituido, más preferentemente alquinilo C_2 no sustituido; y cualquiera de

c) R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un sustituyente seleccionado de piperidonilo, tetrahidropirimidonilio, piridonilo, y piridilo no sustituido o sustituido, o

d) R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo con un segundo anillo fenilo sustituido con $-C(O)OR^9$ donde R^9 es H o alquilo.

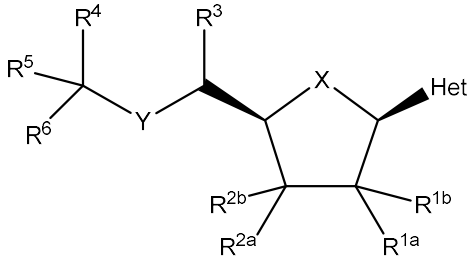
Los siguientes párrafos describen diversas modalidades de compuestos de Fórmula I o II, que pueden combinarse de cualquier forma que sea consistente con las fórmulas como se define anteriormente.

En determinadas modalidades, R^1 es H o hidroxi. En determinadas modalidades, R^{1b} es H o hidroxilo. En determinadas modalidades, R^{1a} es hidroxi y R^{1b} es H.

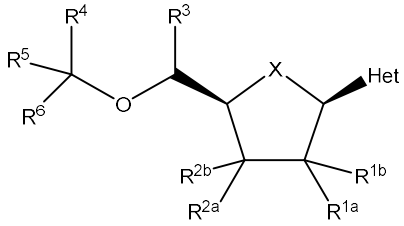
En algunas modalidades, R^{2a} es hidroxi o alquilo C_{1-6}. En determinadas modalidades, R^{2b} es alquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, preferentemente alquinilo C_2 sustituido o no sustituido, tal como etinilo. En determinadas modalidades preferidas, R^{2a} es Me y R^{2b} es etinilo. En algunas modalidades, R^{2a} es hidroxi y R^{2b} es etilo o vinilo. En otras modalidades preferidas, R^{2a} es hidroxi y R^{2b} es etinilo. En algunas modalidades, R^{2b} es propinilo, butinilo,  , o no sustituido o sustituido  .

En determinadas modalidades preferidas, R^3 es H.

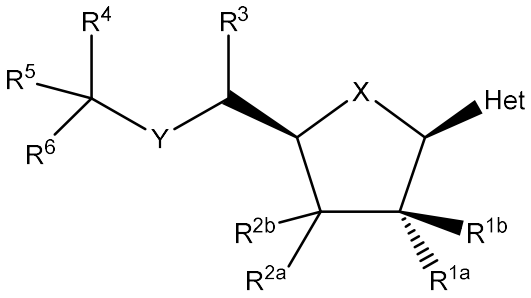
En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



En determinadas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) tiene la siguiente estructura:

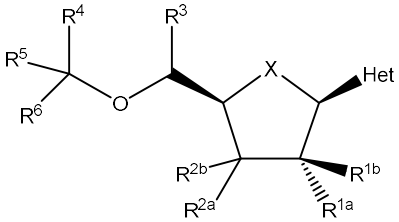


En ciertas modalidades tales, R^{1a} está en la configuración α. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) puede tener la estructura (IA):



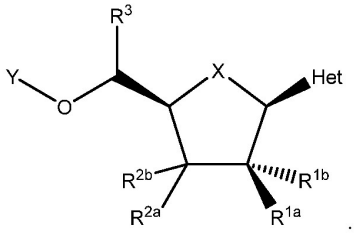
(IA)

Adicionalmente, el compuesto de Fórmula (II) puede tener la estructura (IIAa):



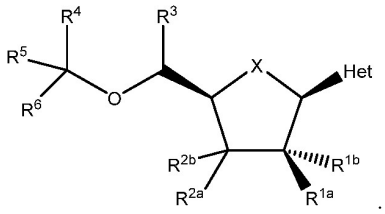
(IIAa)

En modalidades alternativas, R^{1a} está en la configuración β. En algunas de tales modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura (IB):



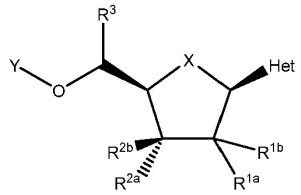
(IB)

En algunas modalidades tales, el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIBa):



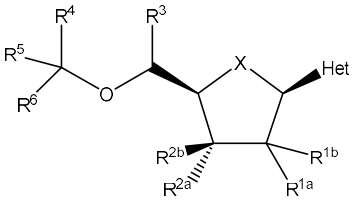
(IIBa)

En modalidades adicionales de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, como se describe anteriormente, R^{2a} está en la configuración α. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) puede tener la estructura (IC):



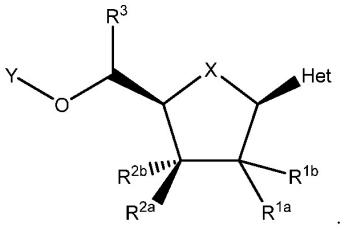
(IC)

En modalidades preferidas adicionales, el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IICa):



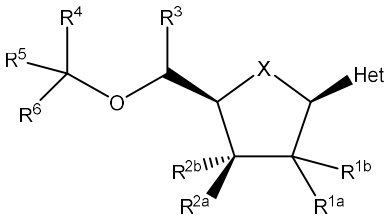
(IICa)

En modalidades alternativas, R^{2a} está en la configuración β. En algunas modalidades tales, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura (ID):



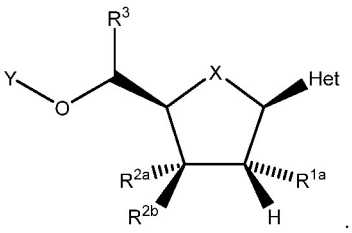
(ID)

En modalidades preferidas adicionales, el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIDa):



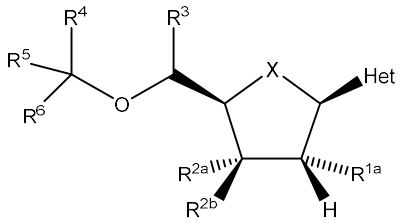
(IIDa)

En ciertas modalidades preferidas, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura (IE):



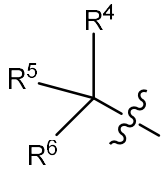
(IE)

En modalidades preferidas adicionales, el compuesto de Fórmula (II) tiene la estructura (IIEa):



(IIEa)

En modalidades particularmente preferidas tales, R^{1a} es hidroxi y R^{2a} es hidroxi y R^{2b} se selecciona de metilo, etilo, vinilo y etinilo, más preferentemente etinilo. En las modalidades más preferidas del compuesto de Fórmula (IE), R^{1a} es hidroxi, R^{2a} es hidroxi, y R^{2b} es etinilo. En algunas modalidades preferidas del compuesto de Fórmula (IE), R^{1a} es hidroxi, R^{2a} es hidroxi, y R^{2b} es etinilo.

En ciertas modalidades, Y es 

.

En ciertas modalidades, R^4 se selecciona de $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, y $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)OR^9$y R^9 es H o alquilo. En otras modalidades, R^4 es $-C(O)NR^{11}R^{12}$. En determinadas modalidades, cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H y alquilo; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros. En otras modalidades, R^4 es $-S(O)_2R^{10}$ y R^{10} es alquilo o arilo.

En algunas modalidades, R^6 es $-C(O)OR^9$ y R^9 es H o alquilo, por ejemplo, H o alquilo C_{1-6}. En otras modalidades, R^6 es $–C(O)NR^{11}R^{12}$. En determinadas modalidades tales, cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H y alquilo; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros.

En determinadas modalidades preferidas, R^4 y R^6 son cada uno -C(O)OH, más preferentemente donde R^5 es bencilo, por ejemplo, como se trata en mayor detalle más adelante.

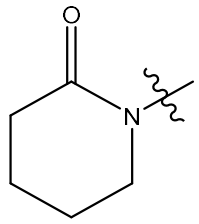
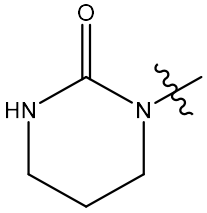
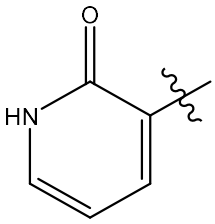
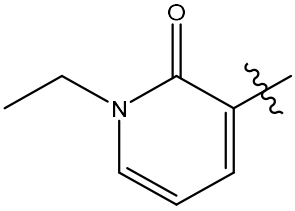
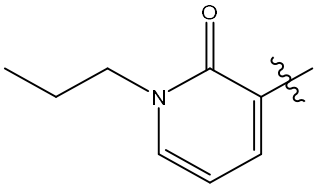
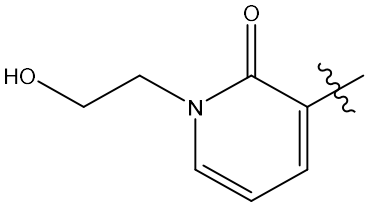
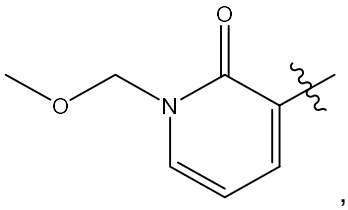
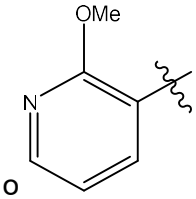
En ciertas modalidades, R^5 se selecciona de H, alquilo, aralquilo y heteroaralquilo. En determinadas modalidades tales, cada alquilo, aralquilo y heteroaralquilo a R^5 es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alcoxi, carbonilo, amino, amido, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo. En otras modalidades, los sustituyentes en el alquilo, aralquilo y heteroaralquilo a R^5 se seleccionan de halo, haloalquilo, alcoxi, carbonilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo. En determinadas modalidades, R^5 es aralquilo, por ejemplo, sustituido en el anillo arilo con un heterociclilo de 5 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 7 miembros. En determinadas modalidades particulares, R^5 se selecciona de H, metilo, etilo, $-CH_2$-etinilo, y $-CH_2$-vinilo. En otras modalidades, R^5

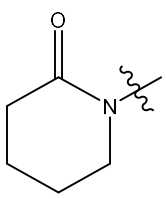
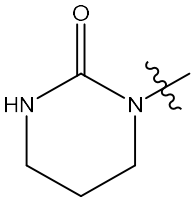
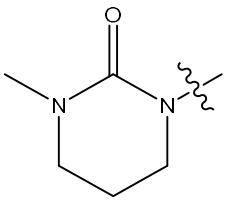
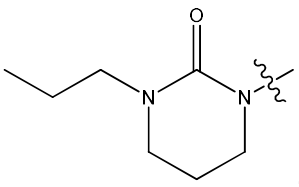
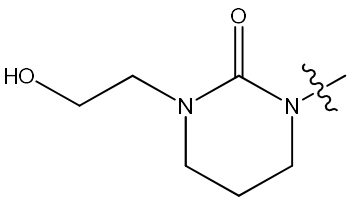
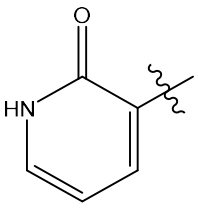
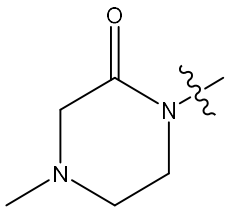
se selecciona de bencilo, -CH_2-piridilo, -CH_2-piridazinilo, -CH_2-oxazolilo, -CH_2-tiofenilo, -CH_2-furanilo, -CH_2-tiazolilo, y -CH_2-benzotiazolilo, preferentemente bencilo y -CH_2-tiofenilo.

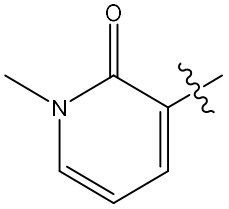
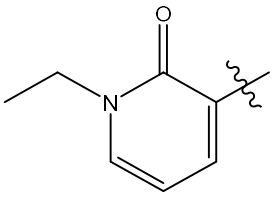
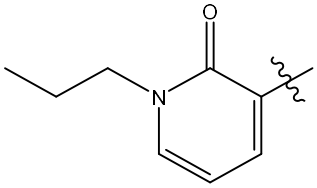
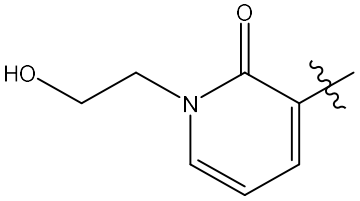
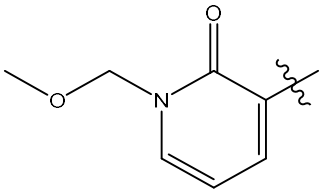
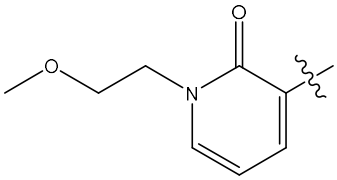
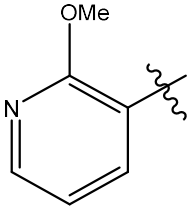
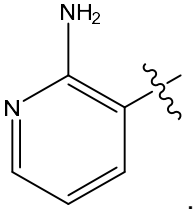
En determinadas modalidades preferidas, R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo (por ejemplo, en una posición para) con un sustituyente heterociclilo o heterorilo, preferentemente donde el sustituyente de anillo fenilo se selecciona de piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo y piridilo sustituido. En algunas modalidades, el sustituyente de anillo fenilo es piperazinonilo. En determinadas modalidades tales, el piperidonilo, tetrahidropirimidonilo, piridonilo, o piridilo se sustituye con uno o más de alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo.

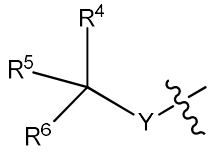
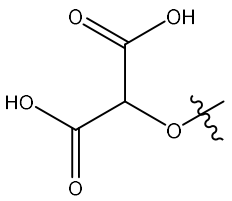
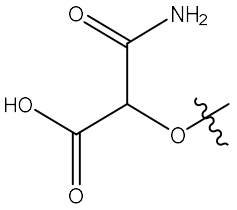
En determinadas modalidades, R^5 es aralquilo o heteroaralquilo con un sustituyente para en el anillo arilo o heteroarilo seleccionado de heterociclilo, heteroarilo y arilo; y

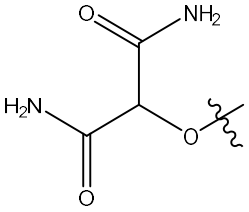
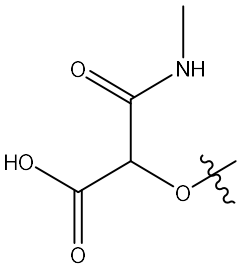
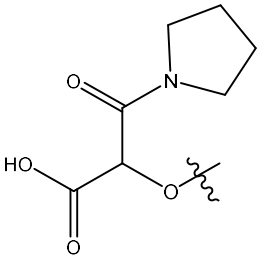
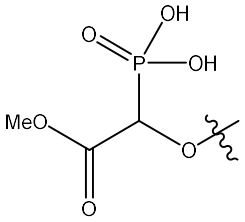
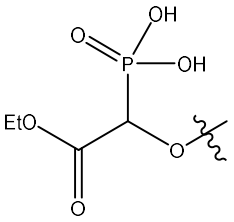
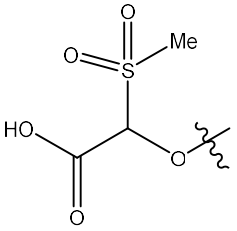
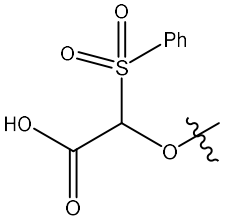
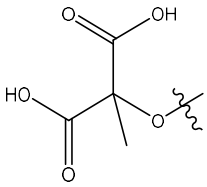
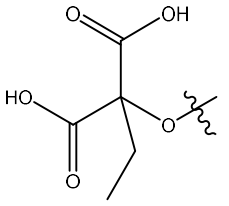
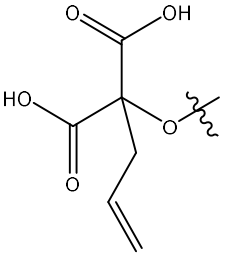
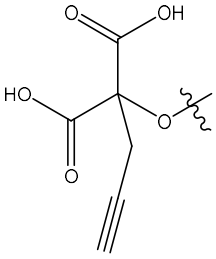
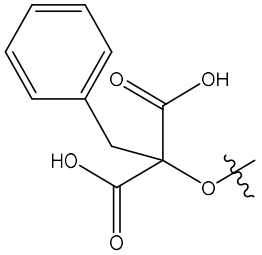
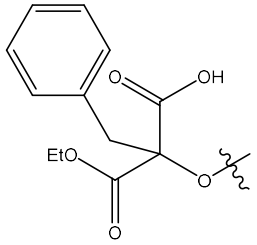
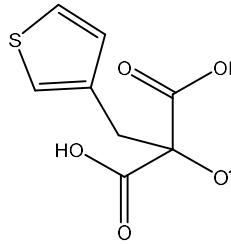
R^{2b} es metilo, etilo o alquinilo C_{2-6}.

En determinadas modalidades preferidas, R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo (por ejemplo, en la posición 4) con  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En determinadas modalidades, determinadas modalidades preferidas, R^5 es bencilo sustituido en el anillo fenilo (por ejemplo, en la posición 4) con  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

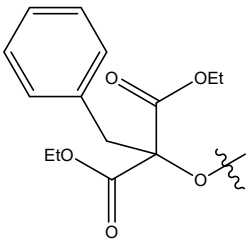

,

,

,

,

,

,


o .

En algunas modalidades,  representa 
,

,

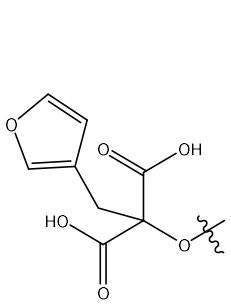
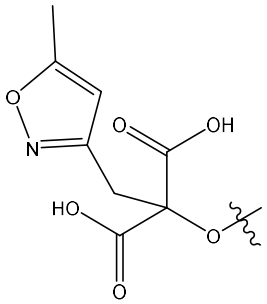
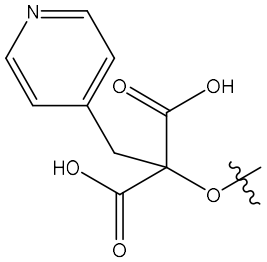
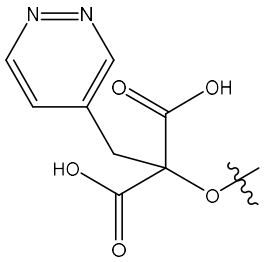
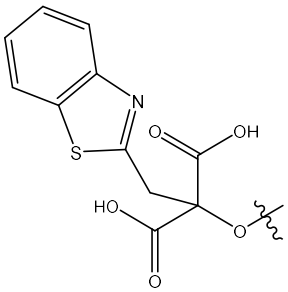
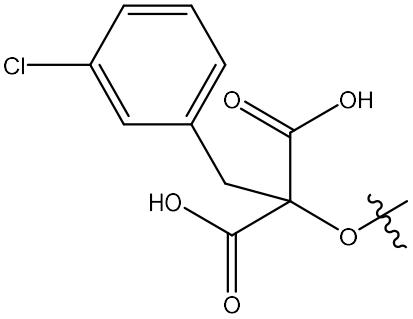
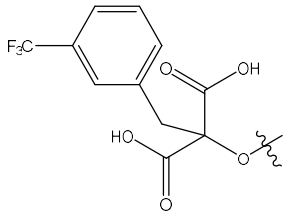
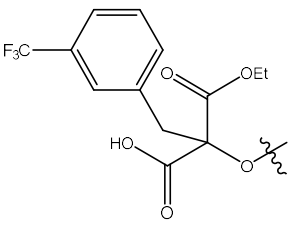
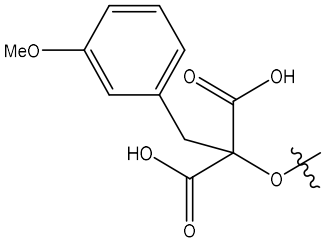
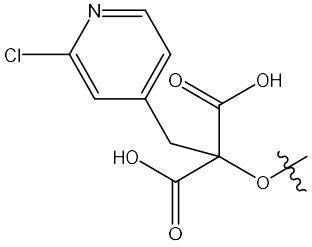
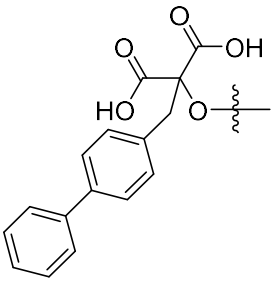
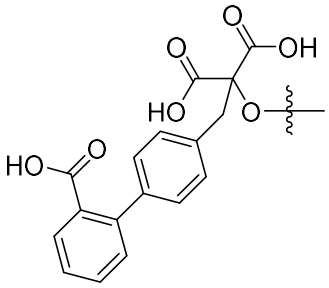
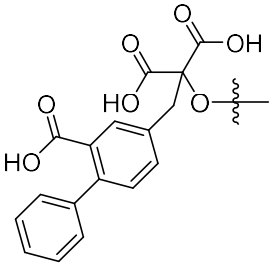
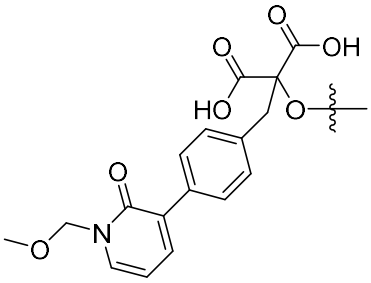
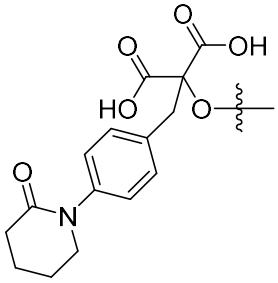
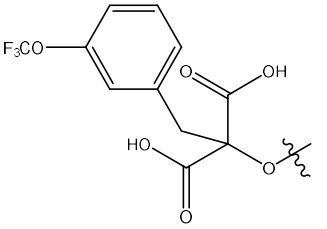
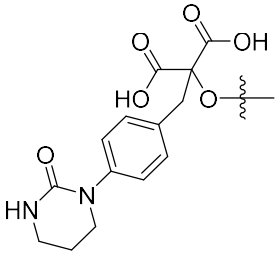
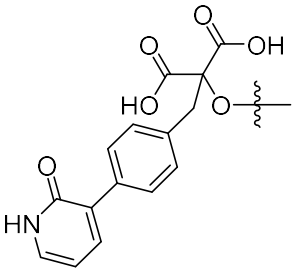
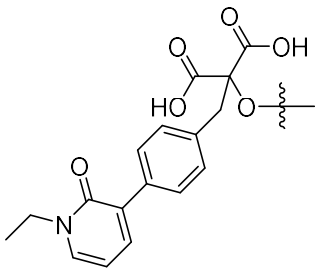
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

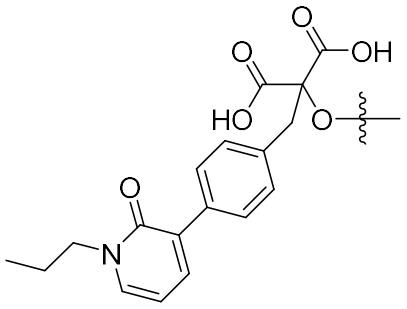
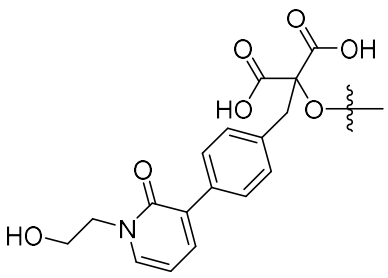
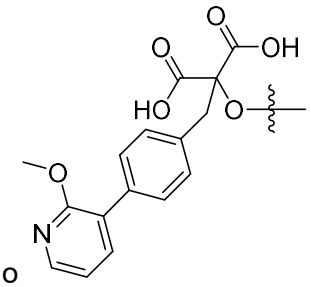
,

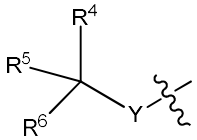
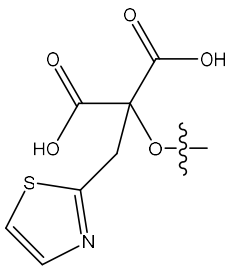
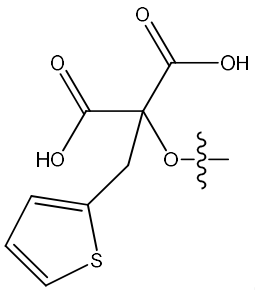
,

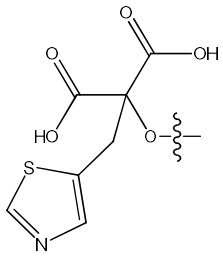
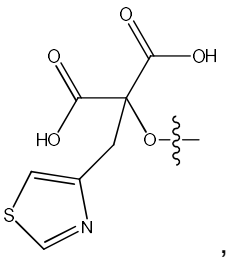
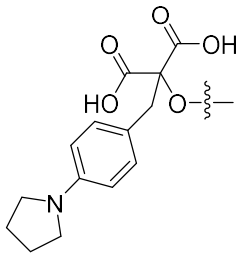
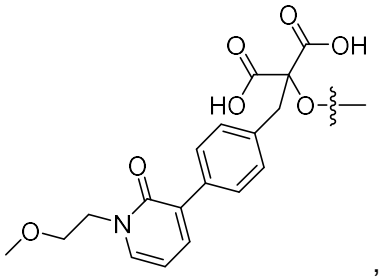
,

,

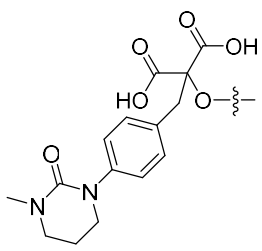
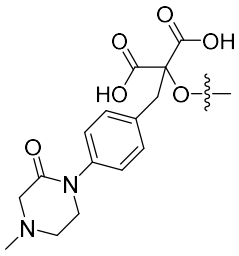
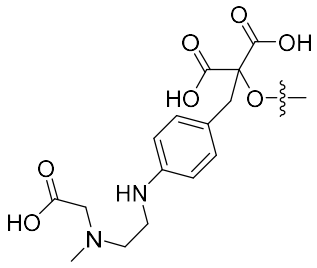
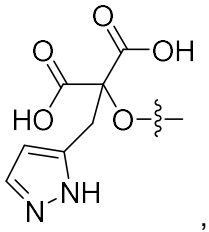
,

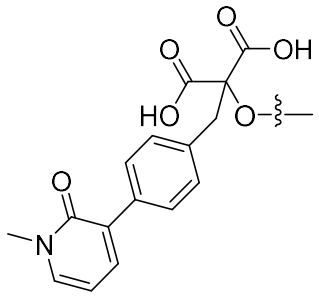
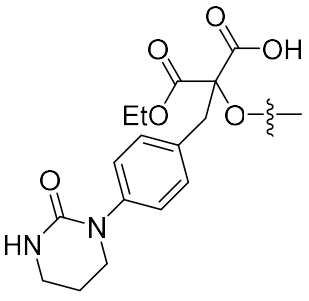
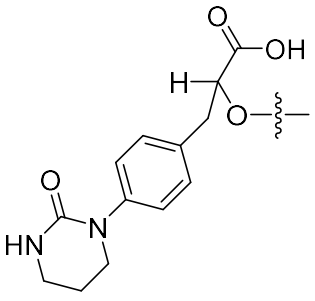
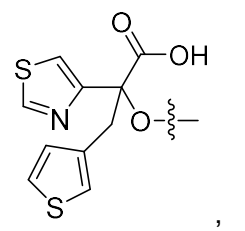

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

, o

.

En algunas modalidades,

representa

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

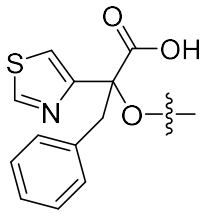
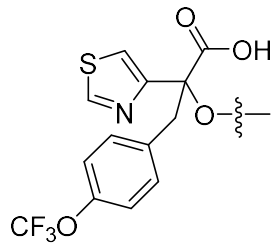
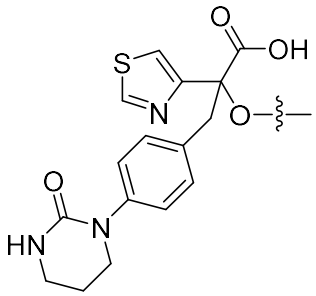
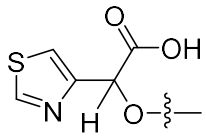
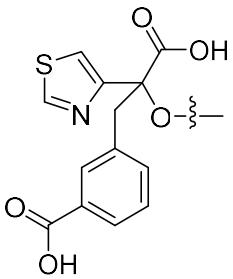
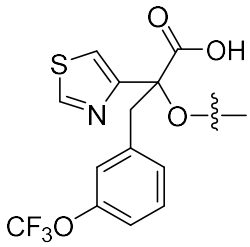
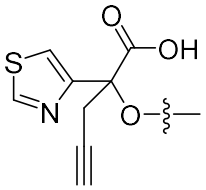
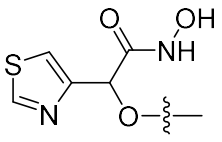
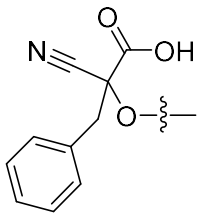
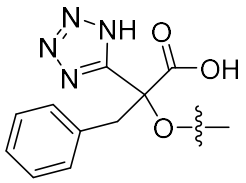
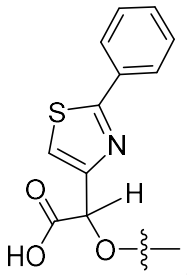
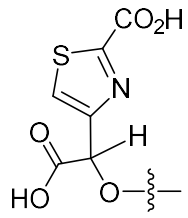
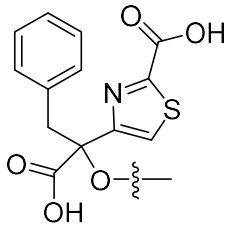
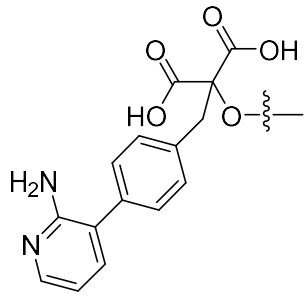
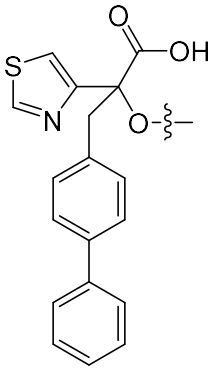
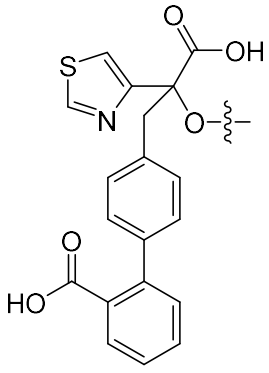
5

,

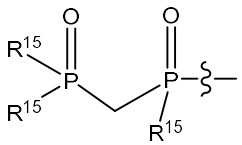
,

,

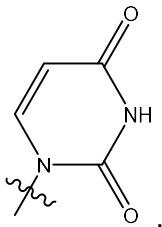
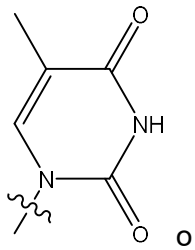
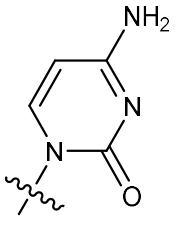
,

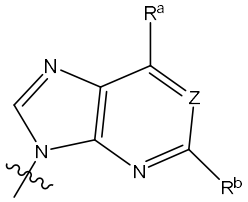
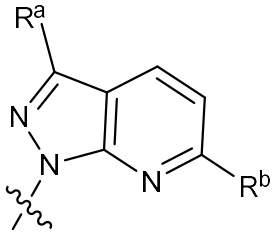
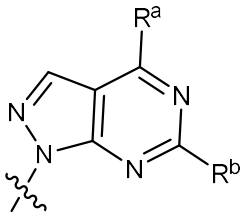

















o .

En algunas modalidades, Y es  . En determinadas modalidades, cada grupo R^{15} es hidroxi.

En determinadas modalidades, Het se selecciona de un arilo de 6 a 10 miembros, un heterociclilo de 5 a 8 miembros, un heteroarilo monocíclico de 5 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 10 miembros, y puede

ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquio, alcoxi, carbonilo, amino, amido, alquiltio, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo. En algunas modalidades, los sustituyentes de Het se seleccionan de halo, haloalquilo, amino y heterociclilo. En determinadas modalidades, Het es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, preferentemente unido al anillo núcleo mediante un átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo o heteroarilo. En algunas modalidades, Het es  . En otras modalidades, Het es  o  .

En otras modalidades, Het es  ,  , o 

donde

Z es CH o N;

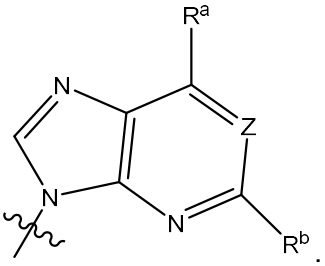
R^a se selecciona de H, halo, hidroxi, alquilo, tiofenilo, $-NR^7R^8$, aralquilo, arilo y heteroarilo, preferentemente de H, Cl, $-NR^7R^8$, y fenilo;

R^b se selecciona de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiltio, amido, carbonilo, amido y heteroarilo;

R^7 se selecciona de H, hidroxi, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo; y

R^8 es H o alquilo; o

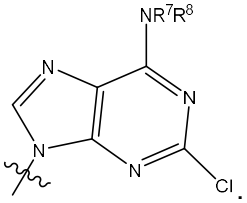
R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros.

En algunas modalidades, Het es  .

En determinadas modalidades, Z es CH. En otras modalidades, Z es N.

En determinadas modalidades, R^a se selecciona de H, halo, alquilo, tienilo, $-NR^7R^8$, arilo y heteroarilo, preferentemente de H, Cl, $-NR^7R^8$ y fenilo. En algunas modalidades, Ra es $-NR^7R^8$.

En determinadas modalidades, R^b se selecciona de halo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, amido, carbonilo, amido y heteroarilo. En algunas modalidades, Rb se selecciona de Cl, $-CF_3$, carbonilo y $-CONH_2$.

En algunas modalidades, Het es  .

En algunas modalidades, R^7 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo. En determinadas modalidades, R^7 es alquilo o cicloalquilo, por ejemplo, donde el alquilo o cicloalquilo sea no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alcoxi, arilo, amino y cicloalquilo. En otras modalidades, R^7 es aralquilo o heteroaralquilo, por ejemplo, donde el aralquilo o heteroaralquilo es no sustituido o sustituido con halo o alquilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona de H, metilo o etilo.

En otras modalidades, R^7 and R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterociclilo, por ejemplo, seleccionado de azetidinilo, morfolino, pirrolidinilo y azepanilo.

Métodos de uso

En el presente documento se proporcionan métodos para inhibir CD73 en una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades, el contacto con la célula se produce en un sujeto que lo necesita, tratando así una enfermedad o trastorno mediado por adenosina. Además, en el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por adenosina que comprende administrar un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, se describen en la presente métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

La adenosina actúa sobre una variedad de células inmunitarias para inducir la inmunosupresión, y los efectos inmunosupresores de las ectonucleotidasas que aumentan los niveles de adenosina también se asocian con infecciones aumentadas de células de mamíferos por parásitos, hongos, bacterias y virus. Además de los efectos inmunosupresores, la adenosina también desempeña un papel en la modulación del sistema cardiovascular (como vasodilatador y depresor cardíaco), el sistema nervioso central (SNC) (induciendo efectos sedantes, ansiolíticos y antiepilépticos), el sistema respiratorio (inducción de broncoconstricción), el riñón (que tiene acción bifásica; induce vasoconstricción en concentraciones bajas y vasodilatación en dosis altas), células grasas (inhibición de la lipólisis) y plaquetas (como antiagregante). Además, la adenosina también promueve la fibrosis (producción excesiva de matriz) en una variedad de tejidos. Por lo tanto, los tratamientos mejorados dirigidos a CD73 proporcionarían terapias para el tratamiento de una amplia gama de afecciones además del cáncer, que incluyen enfermedades isquémicas cerebrales y cardíacas, fibrosis, trastornos inmunitarios e inflamatorios (por ejemplo, trastorno inflamatorio de la motilidad intestinal), trastornos y enfermedades neurológicos, neurodegenerativos y del SNC (por ejemplo, depresión, enfermedad de Parkinson) y trastornos del sueño.

En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por adenosina se selecciona de enfermedad isquémica cerebral, cáncer, enfermedad isquémica cardíaca, depresión, fibrosis, un trastorno inmunitario, un trastorno inflamatorio (por ejemplo, trastorno de la motilidad intestinal inflamatoria), trastorno o enfermedad neurológica, trastorno o enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), trastornos y enfermedades del SNC y trastornos del sueño.

Los métodos descritos aquí son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluyendo cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro (incluyendo glioblastoma), cáncer de mama, cáncer de corazón, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (incluido el adenocarcinoma de células renales), leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma pulmonar mucoepidermoide), linfoma, melanoma, mieloma, cáncer de ovario (incluido el adenocarcinoma de ovario), cáncer de páncreas, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de células germinales testiculares, timoma y carcinoma tímico.

En algunas modalidades, el sujeto tiene un cáncer seleccionado de cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de colon, fibrosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario y cáncer de próstata. En ciertas modalidades, el sujeto tiene un cáncer seleccionado de cáncer de mama, cáncer de colon, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de ovario y cáncer de próstata. En otras

modalidades, el sujeto tiene un cáncer seleccionado de cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de ovario. En algunas modalidades, el sujeto tiene carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de mama o cáncer de esófago. En otras modalidades, el sujeto tiene cáncer pancreático, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de pulmón o cáncer de riñón. En otras modalidades más, el sujeto tiene cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer de mama es un adenocarcinoma de mama. En ciertas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama triple negativo.

En ciertas modalidades, los métodos para tratar o prevenir el cáncer se pueden demostrar mediante una o más respuestas, como el aumento de la apoptosis, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción de la metástasis tumoral, la inhibición de la metástasis tumoral, la reducción de la densidad de los microvasos, la disminución de la neovascularización, la inhibición del tumor Migración, regresión tumoral y aumento de la supervivencia del sujeto.

En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno mediado por adenosina es una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de CD73. En algunas modalidades, los compuestos de la invención, tales como los compuestos de la Fórmula (I), son útiles como inhibidores de CD73.

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento tratan o previenen enfermedades cardiovasculares usando inhibidores de CD73. Los genes mutantes que codifican para CD73 conducen a una extensa calcificación de las arterias de las extremidades inferiores y pequeñas cápsulas articulares, lo cual se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Hilaire *et al., N. Engl. J. Med.,* 364(5): 432-442, 2011).

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento tratan o previenen el cáncer usando inhibidores de CD73. Un ARN pequeño interferente de CD73 y anticuerpos monoclonales anti-CD73 mostraron un efecto significativo en el tratamiento o la prevención del cáncer (Antonioli *et al., Nat. Rev. Cancer,* 13: 842-857, 2013). Existe una estrecha correlación entre la expresión de CD73 y la capacidad de las células cancerosas para migrar, invadir y adherirse a la matriz extracelular (ECM) (Antonioli 2013; Antonioli *et al., Trends Cancer,* 2(2): 95-109, 2016).

En algunas modalidades, el tratamiento o la prevención del cáncer mediante inhibidores de CD73 se puede demostrar mediante una o más respuestas seleccionadas de activación, expansión clonal y localización de células T específicas de tumores (Antonioli 2016). En otras modalidades, los métodos descritos en el presente documento aumentan el número de linfocitos T efectores (por ejemplo, linfocitos T efectores citolíticos).

Tratamientos combinados

En algunas modalidades, el método para tratar o prevenir el cáncer puede comprender administrar un

inhibidor de CD39 conjuntamente con uno o más agentes quimioterapéuticos. En una modalidad, el inhibidor de CD73 es un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I). Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir anticuerpos monoclonales específicos de CD73 que mejoren los efectos de otros anticuerpos y terapias debido a una mayor actividad global del sistema inmunológico (función reguladora de T más baja y función efectora de T más alta, etc.) (Antonioli 2016).

En ciertas modalidades, el método para tratar o prevenir el cáncer puede comprender administrar un compuesto de la invención conjuntamente con uno o más agentes quimioterapéuticos.

Los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención incluyen: 1-amino-4-fenilamino-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato (azul ácido 25), 1-amino-4-[4-hidroxifenil-amino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[4-aminofenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[1-naftilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[4-fluoro-2-carboxifenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[2-antracenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, ABT-263, dimaleato de afatinib, axitinib, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, APCP, asparaginasa, AZD5363, vacuna contra Bacillus Calmette-Guérin (bcg), bicalutamida, bleomicina, bortezomib, β-metilen-ADP (AOPCP), buserelina, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, campotecina, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, ceritinib, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, cobimetinib, colchicina, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, desmetoxiviridina, dexametasona, dicloroacetato, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gefitinib, gemcitabina, genisteína, goserelina, GSK1120212, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecano, ixabepilona, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, miltefosina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, MK-2206, mutamicina, N-(4-sulfamoilfenilcarbamotioil)pivalamida, NF279, NF449, nilutamida, nocodazol, octreotida, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pazopanib, pemexetred, pentostatina, perifosina, PF-04691502, plicamicina, pomalidomida, porfímero, PPADS, procarbazina, quercetina, raltitrexed, ramucirumab, azul reactivo 2, rituximab, rolofilina, romidepsina, rucaparib, selumetinib, sirolimus, 2,4-dinitrobencensulfonato de sodio, sorafenib, streptozocina, sunitinib, suramina, talazoparib, tamoxifen, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, diclorhidrato de titanoceno, tonapofilina, topotecano, trametinib, trastuzumab, tretinoína, veliparib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y vorinostat (SAHA).

En otras modalidades, los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención incluyen: ABT-263, dexametasona, 5-fluorouracilo, PF-04691502, romidepsina y vorinostat (SAHA). En otras modalidades, los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención incluyen: 1-amino-4-fenilamino-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato (azul ácido 25), 1-amino-4-[4-hidroxifenil-amino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[4-aminofenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[1-naftilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[4-fluoro-2-carboxifenfilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[2-antracenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, APCP, β-metilen-ADP (AOPCP), capecitabina, cladribina, citarabina, fludarabina, doxorrubicina, gemcitabina, N-(4-sulfamoilfenilcarbamotioil)pivalamida, NF279, NF449, PPADS, quercetina, azul reactivo 2, rolofilina, 2,4-dinitrobencensulfonato de sodio, sumarina, y tonapofilina.

Se han desarrollado muchas terapias combinadas para el tratamiento del cáncer. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de la Fórmula (I)) pueden administrarse conjuntamente con una terapia de combinación. En la Tabla 1 se incluyen ejemplos de terapias de combinación con las cuales los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente.

Tabla 1: Ejemplos de terapias combinatorias para el tratamiento del cáncer

Nombre	**Agentes terapéuticos**
ABV	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina
ABVD	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
AC (Mama)	Doxorrubicina, Ciclofosfamida
AC (Sarcoma)	Doxorrubicina, Cisplatino
AC (Neuroblastoma)	Ciclofosfamida, Doxorrubicina
ACE	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Etopósido
Ace	Ciclofosfamida, Doxorrubicina
AD	Doxorrubicina, Dacarbazina
AP	Doxorrubicina, Cisplatino
ARAC-DNR	Citarabina, Daunorrubicina
B-CAVe	Bleomicina, Lomustina, Doxorrubicina, Vinblastina
BCVPP	Carmustina, Ciclofosfamida, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida,

Nombre	Agentes terapéuticos
	Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Filgrastim
BEP	Bleomicina, Etopósido, Cisplatino
BIP	Bleomicina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
BOMP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
CA	Citarabina, Asparaginasa
CABO	Cisplatino, Metotrexato, Bleomicina, Vincristina
CAF	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Fluorouracilo
CAL-G	Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona, Asparaginasa
CAMP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Metotrexato, Procarbazina
CAP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Cisplatino
CAV	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina
CAVE ADD	CAV y Etopósido
CA-VP16	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Etopósido
CC	Ciclofosfamida, Carboplatino
CDDP/VP-16	Cisplatino, Etopósido
CEF	Ciclofosfamida, Epirrubicina, Fluorouracilo
CEPP(B)	Ciclofosfamida, Etopósido, Prednisona, con o sin/ Bleomicina
CEV	Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina
CF	Cisplatino, Fluorouracilo o Carboplatino Fluorouracil
CHAP	Ciclofosfamida o Ciclofosfamida, Altretamina, Doxorrubicina, Cisplatino
ChlVPP	Chlorambucilo, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona
CHOP-BLEO	Añadir Bleomicina a CHOP
CISCA	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Cisplatino
CLD-BOMP	Bleomicina, Cisplatino, Vincristina, Mitomicina
CMF	Metotrexato, Fluorouracilo, Ciclofosfamida
CMFP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Prednisona
CMFVP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona

Nombre	Agentes terapéuticos
CMV	Cisplatino, Metotrexato, Vinblastina
CNF	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Fluorouracilo
CNOP	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina, Prednisona
COB	Cisplatino, Vincristina, Bleomicina
CODE	Cisplatino, Vincristina, Doxorrubicina, Etopósido
COMLA	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Leucovorinaa, Citarabina
COMP	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Prednisona
Régimen de cobre	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
COP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
COPE	Ciclofosfamida, Vincristina, Cisplatino, Etopósido
COPP	Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
CP (leucemia linfocítica crónica)	Chlorambucilo, Prednisona
CP (Cáncer Ovárico)	Ciclofosfamida, Cisplatino
CVD	Cisplatino, Vinblastina, Dacarbazina
CVI	Carboplatino, Etopósido, Ifosfamida, Mesna
CVP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
CVPP	Lomustina, Procarbazina, Prednisona
CIVADIC	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina, Dacarbazina
DA	Daunorrubicina, Citarabina
DAT	Daunorrubicina, Citarabina, Tioguanina
DAV	Daunorrubicina, Citarabina, Etopósido
DCT	Daunorrubicina, Citarabina, Tioguanina
DHAP	Cisplatino, Citarabina, Dexametasona
DI	Doxorrubicina, Ifosfamida
DTIC/Tamoxifén	Dacarbazina, Tamoxifén
DVP	Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona
EAP	Etopósido, Doxorrubicina, Cisplatino
EC	Etopósido, Carboplatino
EFP	Etoposie, Fluorouracilo, Cisplatino

Nombre	Agentes terapéuticos
ELF	Etopósido, Leucovorina, Fluorouracilo
EMA 86	Mitoxantrona, Etopósido, Citarabina
EP	Etopósido, Cisplatino
EVA	Etopósido, Vinblastina
FAC	Fluorouracilo, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
FAM	Fluorouracilo, Doxorrubicina, Mitomicina
FAMTX	Metotrexato, Leucovorina, Doxorrubicina
FAP	Fluorouracilo, Doxorrubicina, Cisplatino
F-CL	Fluorouracilo, Leucovorinaa
FEC	Fluorouracilo, Ciclofosfamida, Epirrubicina
FED	Fluorouracilo, Etopósido, Cisplatino
FL	Flutamida, Leuprolida
FZ	Flutamida, Implante de Acetato de goserelina
HDMTX	Metotrexato, Leucovorinaa
Hexa-CAF	Altretamina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo
IDMTX/6-MP	Metotrexato, Mercaptopurina, Leucovorinaa
IE	Ifosfamida, Etoposie, Mesna
IfoVP	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IPA	Ifosfamida, Cisplatino, Doxorrubicina
M-2	Vincristina, Carmustina, Ciclofosfamida, Prednisona, Melfalán
MAC-III	Metotrexato, Leucovorina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
MACC	Metotrexato, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Lomustina
MACOP-B	Metotrexato, Leucovorina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Bleomicina, Prednisona
MAID	Mesna, Doxorrubicina, Ifosfamida, Dacarbazina
m-BACOD	Bleomicina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorina
MBC	Metotrexato, Bleomicina, Cisplatino
MC	Mitoxantrona, Citarabina
MF	Metotrexato, Fluorouracilo, Leucovorina
MICE	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Mesna

Nombre	Agentes terapéuticos
MINA	Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido
mini-BEAM	Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán
MOBP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
MOP	Mechloretamina, Vincristina, Procarbazina
MOPP	Mechloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
MOPP/ABV	Mechloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina
MP (multiple myeloma)	Melfalán, Prednisona
MP (prostate cancer)	Mitoxantrona, Prednisona
MTX/6-MO	Metotrexato, Mercaptopurina
MTX/6-MP/VP	Metotrexato, Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona
MTX-CDDPAdr	Metotrexato, Leucovorina, Cisplatino, Doxorrubicina
MV (cáncer de mama)	Mitomicina, Vinblastina
MV (leucemia mielocítica aguda)	Mitoxantrona, Etopósido
M-VAC Metotrexato	Vinblastina, Doxorrubicina, Cisplatino
MVP Mitomicina	Vinblastina, Cisplatino
MVPP	Mecloretamina, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
NFL	Mitoxantrona, Fluorouracilo, Leucovorina
NOVP	Mitoxantrona, Vinblastina, Vincristina
OPA	Vincristina, Prednisona, Doxorrubicina
OPPA	Añadir Procarbazina a OPA.
PAC	Cisplatino, Doxorrubicina
PAC-I	Cisplatino, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
PA-CI	Cisplatino, Doxorrubicina
PCV	Lomustina, Procarbazina, Vincristina
PFL	Cisplatino, Fluorouracilo, Leucovorina
POC	Prednisona, Vincristina, Lomustina
ProMACE	Prednisona, Metotrexato, Leucovorina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido

Nombre	Agentes terapéuticos
ProMACE/CitaBOM	Prednisona, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Citarabina, Bleomicina, Vincristina, Metotrexato, Leucovorina, Cotrimoxazol
PRoMACE/MOPP	Prednisona, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Mechloretamina, Vincristina, Procarbazina, Metotrexato, Leucovorina
Pt/VM	Cisplatino, Tenipósido
PVA	Prednisona, Vincristina, Asparaginasa
PVB	Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina
PVDA	Prednisona, Vincristina, Daunorrubicina, Asparaginasa
SMF	Streptozocin, Mitomicina, Fluorouracilo
TAD	Mechloretamina, Doxorrubicina, Vinblastina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona
TTT	Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona
Topo/CTX	Ciclofosfamida, Topotecan, Mesna
VAB-6	Ciclofosfamida, Dactinomicina, Vinblastina, Cisplatino, Bleomicina
VAC	Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
VACAdr	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Dactinomicina, Vincristina
VAD	Vincristina, Doxorrubicina, Dexametasona
VATH	Vinblastina, Doxorrubicina, Tiotepa, Flouximesterona
VBAP	Vincristina, Carmustina, Doxorrubicina, Prednisona
VBCMP	Vincristina, Carmustina, Melfalan, Ciclofosfamida, Prednisona
VC	Vinorelbina, Cisplatino
VCAP	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Prednisona
VD	Vinorelbina, Doxorrubicina
VelP	Vinblastina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VIP	Etopósido, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VM	Mitomicina, Vinblastina
VMCP	Vincristina, Melfalan, Ciclofosfamida, Prednisona

Nombre	Agentes terapéuticos
VP	Etopósido, Cisplatino
V-TAD	Etopósido, Tioguanina, Daunorrubicina, Citarabina
5 + 2	Citarabina, Daunorrubicina, Mitoxantrona
7 + 3	Citarabina con/, Daunorrubicina o Idarrubicina o Mitoxantrona
"8 en 1"	Metilprednisolona, Vincristina, Lomustina, Procarbazina, Hidroxiurea, Cisplatino, Citarabina, Dacarbazina

En algunas modalidades, los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con compuestos de la invención, tales como un compuesto de la Fórmula (I), incluyen un inhibidor de CD39. CD39 o ecto-nucleósido trifosfato difosfidrohidrolasa 1 (E-NTPDasa1 o ENTPD 1) es una enzima unida a la membrana que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) y/o ADP (difosfato de adenosina) extracelular en monofosfato de adenosina (AMP). En una modalidad, el inhibidor de CD39 es polioxometalato-1 (POM-1).

En otras modalidades, los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con compuestos de la invención, tales como un compuesto de la Fórmula (I), incluyen inhibidores de CD73 conocidos. En algunas modalidades, el inhibidor de CD73 es un derivado de antraquinona (Baqi *et al., J. Med. Chem.,* 53 (5):2076-2086, 2010, incorporado aquí como referencia). En otras modalidades, el inhibidor de CD73 es un derivado del ácido sulfónico (Raza *et al., Med. Chem.,* 8:1133-1139, 2012, incorporado aquí como referencia). En otras modalidades más, el inhibidor de CD73 se selecciona de 1-amino-4-fenilamino-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato (azul ácido 25), 1-amino-4-[4-hidroxifenil-amino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[4-aminofenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[1-naftilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[4-fluoro-2-carboxifenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 1-amino-4-[2-antracenilamino]-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfonato, 2,4-dinitrobencenosulfonato de sodio, N-(4-sulfamoilfenilcarbamotioil)pivalamida, APCP, β-metileno-ADP (AOPCP), PPADS, NF279, NF449, quercetina, azul reactivo 2 y sumarina (Baqi 2010; Raza 2012).

En ciertas modalidades, la combinación de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), con un segundo inhibidor de CD73 o un inhibidor de CD39 puede tener un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos mediados por la adenosina. Sin desear estar limitados por ninguna teoría, esta sinergia puede observarse porque CD39 y CD73 a menudo están en diferentes tipos de células. El microentorno del tumor hipóxico también induce mayores niveles de CD39 y CD73.

En algunas modalidades, los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con compuestos de la invención, tales como un compuesto de la Fórmula (I), incluyen un inhibidor del receptor de adenosina. En otras modalidades, el inhibidor del receptor de adenosina se selecciona de rolofilina, tonapofilina, ATL-444, istradefilina, MSX-3, preladenant, SCH-58,261, SCH-412,348, SCH-442,416, ST-1535, VER-6623, VER-6947, VER-7835, vipadenante, y ZM-241,385. En algunas modalidades, el inhibidor del receptor de adenosina se dirige al receptor A2A ya que este subtipo se expresa predominantemente en la mayoría de las células inmunes.

En otras modalidades, los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con compuestos de la invención, tales como un compuesto de la Fórmula (I), incluyen un fármaco a base de nucleósidos. En ciertas modalidades, el fármaco a base de nucleósidos se selecciona de gemcitabina, capecitabina, citarabina, fludarabina y cladribina.

En modalidades adicionales, la terapia de combinación comprende un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), administrado conjuntamente con una antraciclina. En otras modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), administrado conjuntamente con doxorrubicina. El tratamiento de combinación con un anticuerpo anti-CD73 y doxorrubicina ha demostrado un efecto quimioterapéutico significativo (Young *et al., Cancer Discov.,* 4(8): 1-10, 2014, incorporado aquí como referencia).

En ciertas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), administrado conjuntamente con un inhibidor del receptor A2A y una antraciclina. En algunas modalidades, la antraciclina es doxorrubicina. El tratamiento combinado con un anticuerpo anti-CD73, un inhibidor del receptor A2A y doxorrubicina ha demostrado un aumento del efecto quimioterapéutico (Antonioli 2013).

En ciertas modalidades, las terapias conjuntas de la invención comprenden la administración conjunta con otros tipos de agentes quimioterapéuticos, tales como agentes inmuno-oncológicos. Las células cancerosas a menudo tienen antígenos específicos de la superficie celular que pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico. Por lo tanto, los agentes inmuno-oncológicos, como los anticuerpos monoclonales, pueden unirse selectivamente a los antígenos de las células cancerosas y afectar la muerte celular. Otros agentes de inmuno-oncología pueden suprimir la inhibición mediada por tumores de la respuesta inmune nativa o activar de otro modo la respuesta inmune y así facilitar el reconocimiento del tumor por parte del sistema inmune. Los agentes inmuno-oncológicos de anticuerpos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab,

ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab, and tremelimumab. En algunas modalidades, los agentes de inmuno-oncología de anticuerpos se seleccionan de anticuerpo monoclonal anti-CD73 (mAb), mAb anti-CD39, mAb anti-PD-1 y mAb anti-CTLA4. Por lo tanto, en algunas modalidades, los métodos de la invención comprenden la administración conjunta de uno o más agentes inmuno-oncológicos, tales como los agentes mencionados anteriormente.

En algunas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto de la invención, tal como un compuesto de la Fórmula (I), administrado conjuntamente con terapia anti-PD-1 y terapia anti-CTLA4. El tratamiento de combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD73 (mAb), mAb anti-PD-1 y mAb anti-CTLA4 mostró un efecto quimioterapéutico significativo (Young 2014; Antonioli 2013).

En algunas modalidades, la terapia de combinación comprende una administración conjunta de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula (I), con una terapia anti-PD-1. En determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende una administración conjunta de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula (I), con oxaliplatino. En otras modalidades, la terapia de combinación comprende una administración conjunta de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de Fórmula (I), con doxorrubicina.

En ciertas modalidades, un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con métodos no químicos de tratamiento del cáncer. En ciertas modalidades, un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con radioterapia. En ciertas modalidades, un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con cirugía, con termoablación, con terapia de ultrasonido enfocada, con crioterapia o con cualquier combinación de estos.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento de cáncer, enfermedades inmunológicas o neurológicas, tales como los agentes identificados anteriormente. En ciertas modalidades, la administración conjunta de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales con un compuesto de la invención proporciona un efecto sinérgico. En ciertas modalidades, la administración conjunta de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales proporciona un efecto aditivo.

Composiciones farmacéuticas

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para el uso en un paciente humano, que comprende cualquiera de los compuestos mostrados anteriormente (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, las

preparaciones farmacéuticas pueden ser para el uso en el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad como se describe en la presente. Cualquiera de los compuestos descritos pueden usarse en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección descrita en la presente.

Las composiciones y métodos de la presente invención pueden usarse para tratar a un sujeto que lo necesite. En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero tal como un mamífero humano o no humano. Cuando se administra a un sujeto, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina de pH regulado fisiológicamente u otros solventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una modalidad preferida, cuando tales composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, rutas, tales como inyección o implantación, que evitan el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en una forma de unidad de dosificación tal como tableta, cápsula (incluyendo cápsula espolvoreada y cápsula de gelatina), gránulo, liófilo para reconstitución, polvo, solución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, por ejemplo, un parche para la piel. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, tal como una gota ocular.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, hidratos de carbono, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de administración de fármacos autoemulsionantes o un sistema de administración de fármacos auto-microemulsificante. La composición (preparación) farmacéutica también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado en la misma, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por

ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de fabricar y administrar.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación riesgo/beneficio razonable.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de pH de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una composición (preparación) farmacéutica puede administrarse a un sujeto por cualquiera de una serie de vías de administración que incluyen, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, empapadas como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, tabletas, cápsulas (incluidas cápsulas espolvoreadas y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingualmente); analmente, rectalmente o vaginalmente (por ejemplo, como pesario, crema o espuma); parenteralmente (incluso por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intratecal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); nasalmente; intraperitonealmente, subcutáneamente, transdérmicamente (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); y tópicamente (por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel, o como una gota para los ojos). El compuesto también se puede formular para inhalación. En ciertas modalidades, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en

agua estéril. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para los mismos se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896, así como en las patentes citadas.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del sujeto que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, fuera del cien por ciento, esta cantidad oscilará entre aproximadamente el 1 por ciento y aproximadamente el noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferiblemente entre aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente entre aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluidas cápsulas espolvoreadas y cápsulas de gelatina), sellos, píldoras, tabletas, pastillas (usando una base con sabor, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), liófilo, polvos, gránulos, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tales como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Las composiciones o compuestos también pueden administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Para preparar formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas (incluidas cápsulas espolvoreadas y cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como el citrato de sodio. o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o diluyentes, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, como agar-agar, carbonato de calcio,

almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) agentes complejantes, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (incluidas las cápsulas espolvoreadas y las cápsulas de gelatina), las tabletas y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y rellenas que usen excipientes como lactosa o azúcares lácteos, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, como grageas, cápsulas (incluidas las cápsulas espolvoreadas y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden calificarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y envolturas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el (los) ingrediente (s) activo (s) solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, liófilos para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, como, por ejemplo, agua u otros disolventes, ciclodextrinas y derivados de los mismos, agentes solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, aceite de oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservadores.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal, vaginal o uretral se pueden presentar como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprendan, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración a la boca se pueden presentar como un enjuague bucal, o un aerosol oral, o una pomada oral.

Como alternativa o adicionalmente, las composiciones pueden formularse para administración a través de un catéter, stent, cable u otro dispositivo intraluminal. El suministro a través de tales dispositivos puede ser especialmente útil para el suministro a la vejiga, uretra, uréter, recto o intestino.

Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales portadores que se sabe que son apropiados en la técnica.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservador, amortiguador o propelente que pueda ser necesario.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Además, los aerosoles pueden contener propelentes habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como el butano y el propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto activo en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de ese flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Las formulaciones oftálmicas ejemplares se describen en las publicaciones de EE.UU. Nos. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y en la patente de EE.UU. No. 6,583,124, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento como referencia. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos lagrimales, el humor acuoso o el humor vítreo o son compatibles con tales fluidos. Una vía de administración preferida es la administración local (por ejemplo, administración tópica, como gotas oculares, o administración a través de un implante).

Las frases "administración parenteral" y "administrada parenteralmente" como se usan en este documento significan modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica Inyección e infusión intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, isotónicas y farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenólico sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el medicamento en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Para uso en los métodos de esta invención, los compuestos activos pueden administrarse *per se* o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente, 0,5 a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de introducción también pueden ser proporcionados por dispositivos recargables o biodegradables. Se han desarrollado varios dispositivos poliméricos de liberación lenta y se han

probado *in vivo* en los últimos años para el suministro controlado de fármacos, incluidos los biofarmacéuticos proteicos. Se puede usar una variedad de polímeros biocompatibles (incluidos los hidrogeles), que incluyen polímeros biodegradables y no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio objetivo en particular.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, la composición y el modo de administración, sin ser tóxicos para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular o combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto (s) empleado (s), la duración del tratamiento, otros medicamentos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el (los) compuesto (s) particular (es) empleado (s), la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y el historial médico anterior del sujeto a ser tratado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de la composición farmacéutica o compuesto a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. En general, se entiende que la cantidad efectiva del compuesto variará de acuerdo con el peso, el sexo, la edad y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva pueden incluir, pero no se limitan a, la gravedad de la condición del sujeto, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administra con el compuesto de la invención. Una administración total del agente puede administrar una dosis total mayor. Los expertos en la técnica conocen los métodos para determinar la eficacia y la dosis (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, incorporada aquí como referencia).

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esa dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del

día, opcionalmente, en formas de dosis unitarias. En ciertas modalidades de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En modalidades preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

En ciertas modalidades, la dosificación sigue un diseño 3+3. El diseño 3+3 tradicional no requiere modelar la curva dosis-toxicidad más allá de la suposición clásica para los fármacos citotóxicos de que la toxicidad aumenta con la dosis. Este diseño basado en reglas procede con cohortes de tres pacientes; la primera cohorte se trata con una dosis inicial que se considera segura de acuerdo con la extrapolación de los datos toxicológicos de los animales, y las cohortes posteriores se tratan con niveles de dosis crecientes que se han fijado de antemano. En algunas modalidades, las tres dosis de un compuesto de la fórmula (I) varían de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg por vía oral, tal como aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, tal como aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg, tal como aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, y además tal como aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg. La dosificación puede ser tres veces al día cuando se tome sin alimentos, o dos veces al día cuando se tome con alimentos. En ciertas modalidades, las tres dosis de un compuesto de la fórmula (I) varían de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, tal como aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg, tal como aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, y además tal como aproximadamente 500 mg a unos 600 mg dos veces al día. En ciertas modalidades preferidas, una dosis de más de aproximadamente 600 mg se dosifica dos veces al día.

Si ninguno de los tres pacientes en una cohorte experimenta una toxicidad limitante de la dosis, otros tres pacientes serán tratados en el siguiente nivel de dosis más alto. Sin embargo, si uno de los tres primeros pacientes experimenta una toxicidad limitante de la dosis, tres pacientes más serán tratados al mismo nivel de dosis. La escalada de la dosis continúa hasta que al menos dos pacientes de una cohorte de tres a seis pacientes experimentan toxicidades limitantes de la dosis (es decir, ≥ aproximadamente el 33 % de los pacientes con una toxicidad limitante de la dosis a ese nivel de dosis). La dosis recomendada para los ensayos de fase II se define convencionalmente como el nivel de dosis justo por debajo de este nivel de dosis tóxica.

En ciertas modalidades, el programa de dosificación puede ser de aproximadamente 40 mg/m^2 a aproximadamente 100 mg/m^2, tal como aproximadamente 50 mg/m^2 a aproximadamente 80 mg/m^2, y además tal como aproximadamente 70 mg/m^2 a aproximadamente 90 mg/m^2 por IV durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención se pueden usar solos o conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico. Como se usa en el presente documento, la frase "administración

conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes, de manera que el segundo compuesto se administra mientras que el compuesto terapéutico administrado previamente todavía es efectivo en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son simultáneamente efectivo en el tema, que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, de forma concomitante o secuencial. En ciertas modalidades, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse dentro de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas o una semana sí y otra no. Por lo tanto, un sujeto que reciba tal tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

En ciertas modalidades, la administración conjunta de compuestos de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales) proporciona una eficacia mejorada en relación con cada administración individual del compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de la fórmula I o Ia) o uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades de este tipo, la administración conjunta proporciona un efecto aditivo, en donde un efecto aditivo se refiere a la suma de cada uno de los efectos de la administración individual del compuesto de la invención y el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta invención incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetra-alquil-amonio. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino) etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y zinc. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También se pueden preparar mezclas de tales solvatos. La fuente de ese solvato puede ser el solvente de cristalización, inherente al solvente de preparación o cristalización, o adventicio de ese solvente.

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservadores y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en

agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

La invención, que se ha descrito en términos generales, se comprenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente para ilustrar determinados aspectos y modalidades de la presente invención y no pretenden limitar la invención.

Procedimientos sintéticos generales

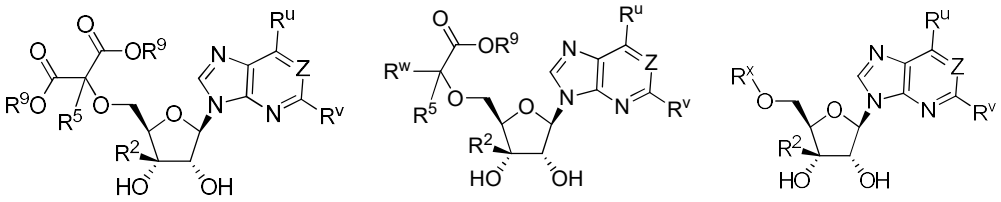
Los números de compuesto 1-129, tal como se usan en la sección de síntesis general a continuación, se refieren solo a las estructuras de género en esta sección y no se aplican a los compuestos descritos en otra parte de esta solicitud. Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles en un proveedor comercial como Aldrich Chemical Co., Bachem, etc., o se pueden fabricar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos descritos en el presente documento y se pueden hacer varias modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a POSITA que se haya referido a esta descripción. Los materiales de partida y los productos intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen, entre otras, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares, y pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones aquí descritas tienen lugar a la presión atmosférica en un rango de temperatura de aproximadamente -78ºC a aproximadamente 150ºC.

Esquemas generales

Compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura:

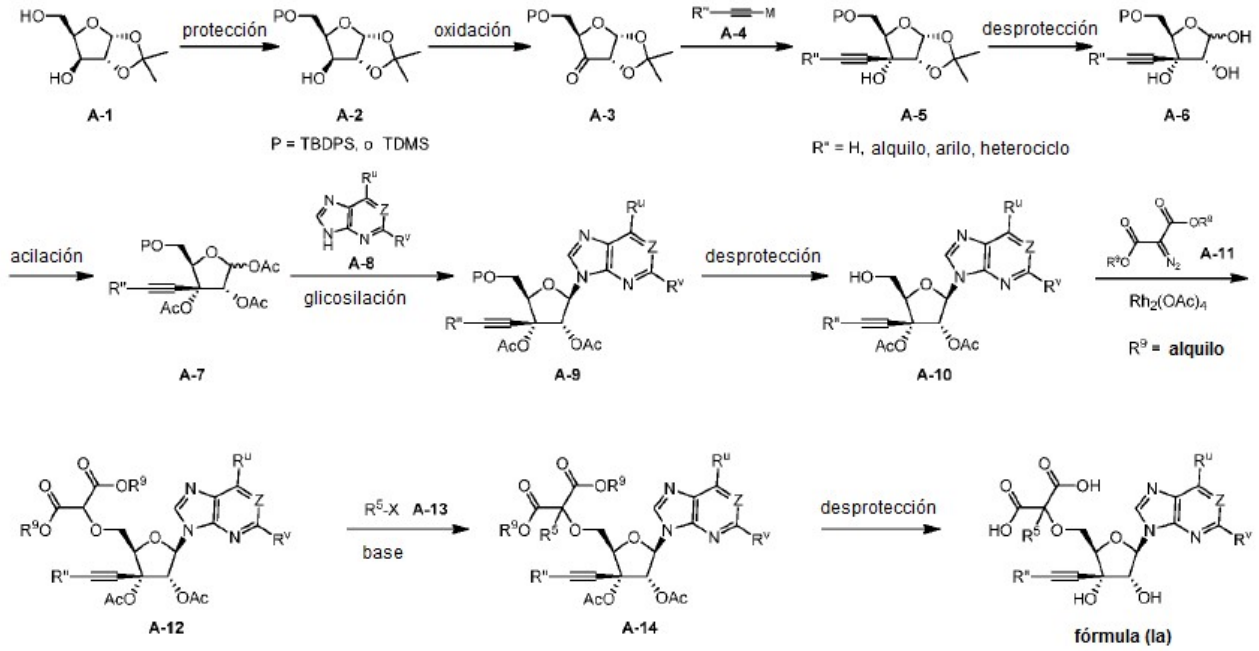


(Ia) o **(Ib)** o **(Ic)**

en donde Z, R^u, R^v, R^w, R^x, R^5 y R^9 son análogos a las variables Z, R^a, R^b, R^w, R^5, R^9 y R^x es -$CH_2P(O)(OR^{15})_2$ or -$OP(O)(OH)CH_2P(O)(OR^{15})_2$ se definen como en la Breve descripción, se pueden

sintetizar como se ilustra y describe en el Esquema de reacción 1;

Esquema 1

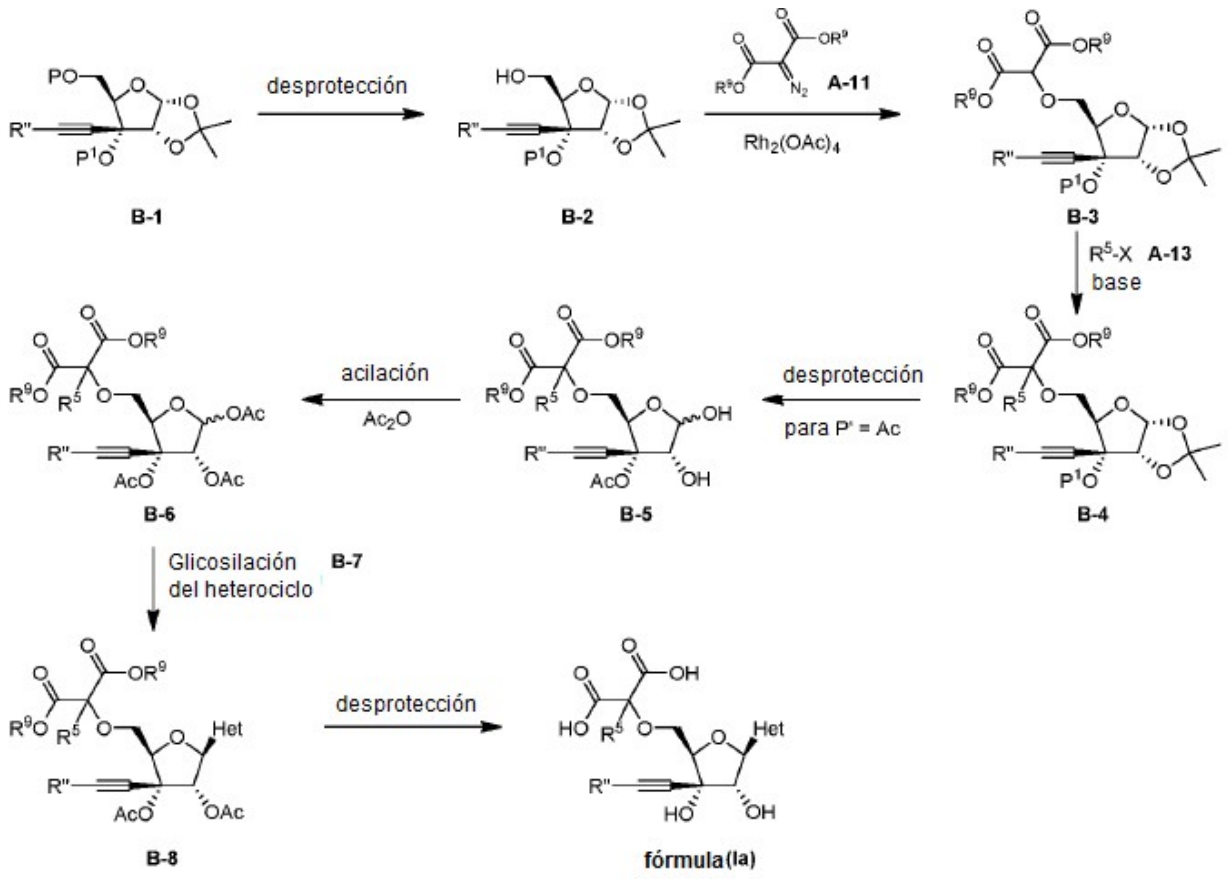


La cetona **A-3** se prepara a partir de diol **A-1** comercialmente disponible mediante la protección selectiva del alcohol primario con un grupo adecuado tal como TBDPS, TBDMS, Ac y Bz, y seguido de la oxidación del alcohol secundario en **A-2** donde R" es H, alquilo, TMS o heterociclos. Adición estereoselectiva del nucleófilo de etinilo **A-4** correspondiente, tal como reactivos de Grignard o reactivos de Li, a la cetona **A-3** para proporcionar alcohol propargílico **A-5**. La eliminación del grupo protector de acetonida se logra con ácido ac. diluido, tal como FA, HCl, H_2SO_4, $HClO_4$, PPTS, CSA u otros ácidos de Lews. Acilación de triol **A-6** con reactivos, tales como Ac_2O, cloruro de acetilo y BzCl, en presencia de una base, tal como piridina, y 4-DAMP catalítico para proporcionar triéster tal como triacetato **A-7**. GIlicosilación en condiciones (*N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida y TMSOTf) o (TfOH y DBU) en solvente (MeCN, dicloroetano o tolueno), entre el donante **A-7** y el aceptor **A-8**, tal como 2-cloroadenina, 6-amino-2-cloroadenina, 2,6-dicloroadenina, 5,7-dicloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, 5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, uracilo, timina, citosina o guanina, para proporcionar el producto de nucleósido **A-9**. En el caso cuando R^u es NH_2, se protege como $N(Boc)_2$ con Boc_2O en presencia de TEA y 4-DMAP catalítico. Eliminación del grupo protector en **A-9**, en caso de que P sea un grupo TBDMS o TBDPS, tratamiento con TBAF para proporcionar el alcohol primario **A-10** que luego se someterá a una reacción de inserción con un reactivo diazo **A-11** en presencia del catalizador tal como $Rh_2(OAc)_4$ o $Cu(OAc)_2$ para proporcionar **A-12**. Alquilación con un electrófilo **A-13** tal como alquil haluro, triflato, tosilato o mesilato en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, LiHMDS, DBU o

NaH, para proporcionar **A-14**. Los grupos éster en **A-14** se eliminan finalmente mediante una base tal como LiOH, NaOH y KOH en agua para proporcionar **A-15** en fórmula (Ia).

Como alternativa, el grupo alquinilo en la posición 3' en el intermedio **A-5** puede sustituirse con grupos alquilo o vinilo mediante el uso del alquilo o vinil litio correspondiente y reactivos de Grignard en la Etapa 3 en el Esquema 1.

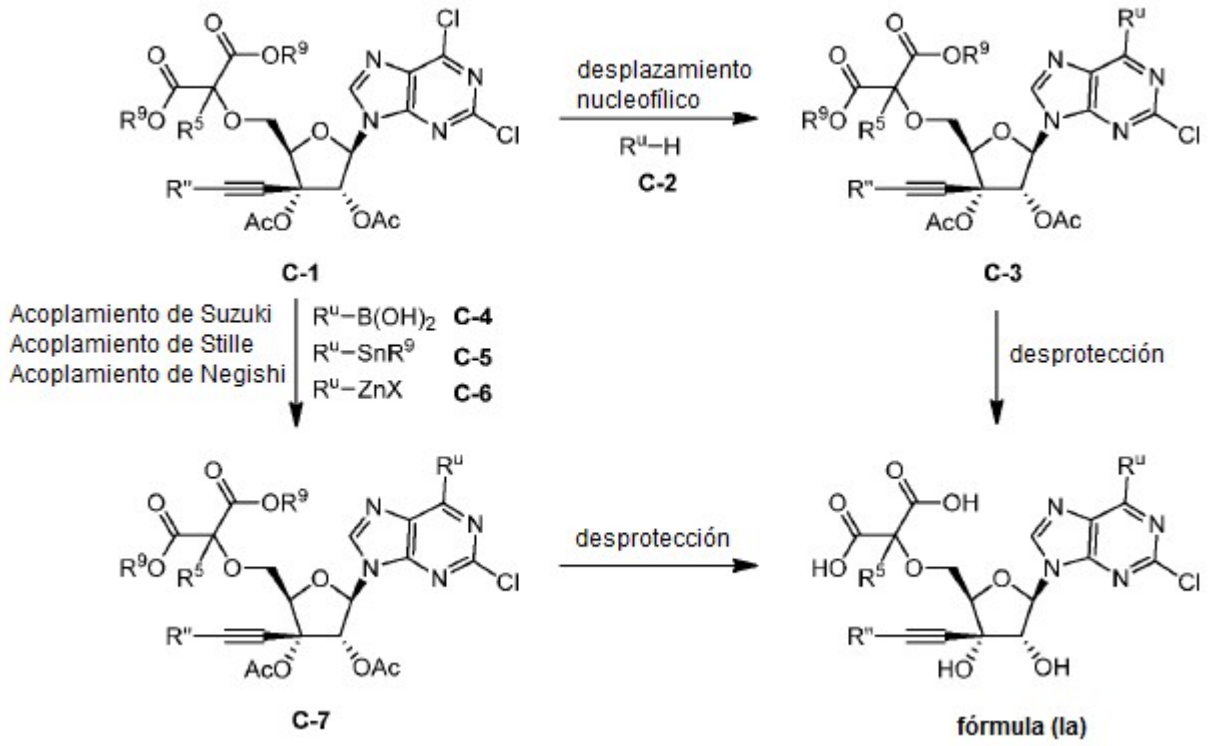
Esquema 2



Los compuestos en la fórmula (Ia) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2. El grupo protector adecuado tal como P es un grupo sililo (TBDPS o TBDMS) en el precursor **B-1** puede eliminarse selectivamente mediante el reactivo tal como TBAF o HF en THF mientras que el grupo protector P^1 tal como el grupo Ac, Bz y MOM, permanece. El alcohol primario resultante **B-2** puede reaccionar con un reactivo diazo **A-11** en un solvente tal como benceno, tolueno, DCM y dicloroetano en presencia de un catalizador de metal tal como $Rh_2(OAc)_4$ para proporcionar el intermedio **B-3**. La alquilación de **B-3** con electrófilo **A-13** tal como haluro, triflato, mesilato o sulfonato se logra en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, LiHMDS, NaH y DBU para proporcionar el intermedio **B-4**. La eliminación del grupo protector de acetonida en **B-4** se lleva a cabo mediante un tratamiento ácido tal como TFA, HCl, H_2SO_4 o $HClO_4$ ac. en un solvente tal como DCM, acetona, THF o dioxano

para proporcionar diol **B-5**. La acilación de **B-5** con un reactivo tal como Ac_2O o cloruro de acetilo en presencia de piridina, TEA o DIPEA y 4-DMAP catalítico para proporcionar triacetato **B-6** (para P^1 = OAc) como un donante de glicosilación. Este intermedio **B-6** se hace reaccionar con un heterociclo aceptor de glicosilación **B-7** tal como 2-cloroadenina, 6-amino-2-cloroadenina, 2,6-dicloroadenina, 5,7-dicloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, 5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, uracilo, timina, citosina y guanina en condiciones tales como [*N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida y TMSOTf] o (TfOH y DBU) en solvente (MeCN, dicloroetano o DME) para proporcionar el intermedio de nucleósido **B-8**. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores de ésteres en **B-8** con el tratamiento de LiOH, NaOH y KOH ac. en un solvente tal como THF, dioxano, MeOH o EtOH para proporcionar el producto final deseado en la fórmula (Ia).

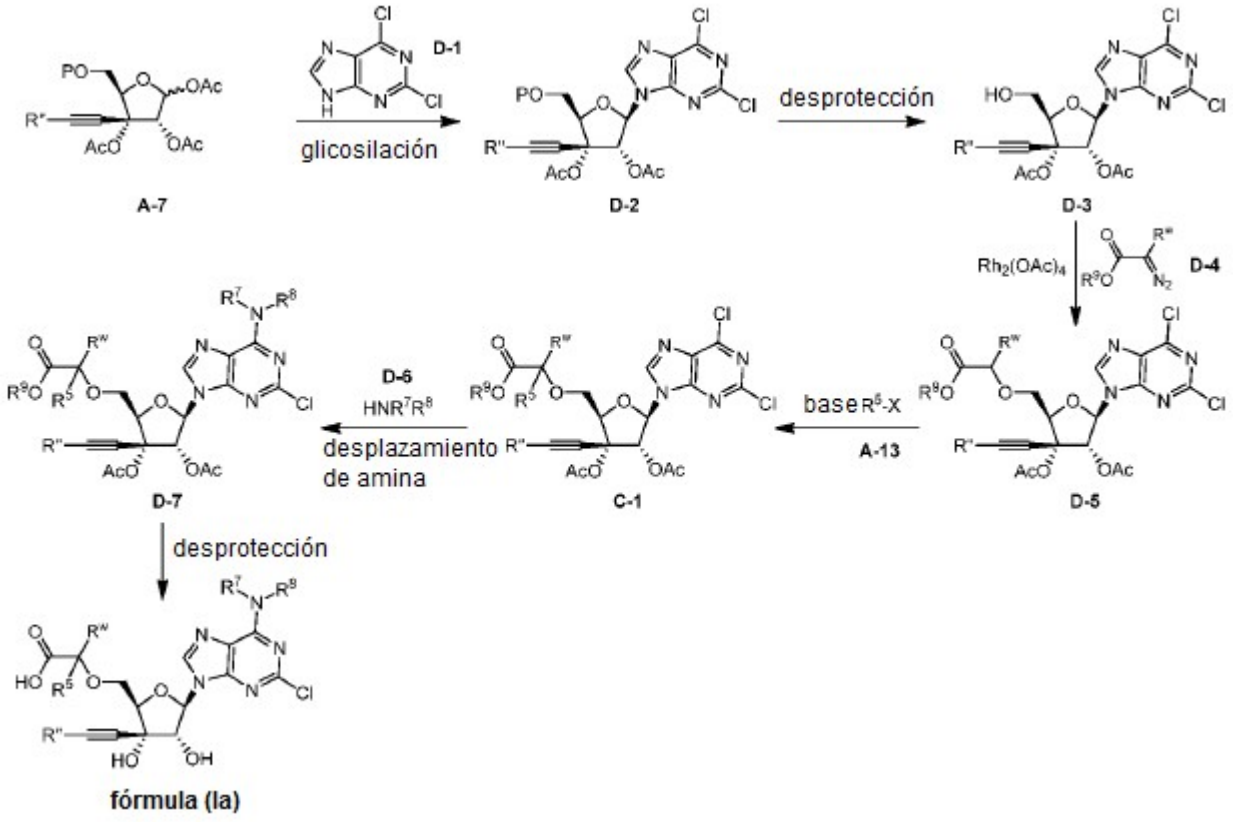
Esquema 3



Los compuestos en la fórmula (Ia) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3. La 2,6-dicloroadenina **C-1** preparada de acuerdo con el Esquema 1 puede someterse a varias transformaciones sintéticas. El desplazamiento nucleofílico selectivo del grupo 6-cloro en el precursor **1** con el nucleófilo R^u-H (**C-2**) tal como aminas, alcóxidos o tiolatos en un solvente tal como DMF, THF, dioxano, alcoholes o NMP para proporcionar el intermedio **C-3**. El precursor **C-1** también puede sufrir una reacción de acoplamiento tal como una reacción Suzuki, Stille o Negishi con el reactivo correspondiente tal como ácidos borónicos (**C-4**), ésteres borónicos, reactivos de estaño (**C-5**) o

reactivos de cinc (**C-6**) para proporcionar el intermedio **C-7**, respectivamente. El tratamiento de ambos intermedios **C-3** y **C-7** con LiOH, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt o KOEt ac. en un solvente tal como THF, dioxano, MeOH o EtOH para proporcionar los productos finales deseados en la fórmula (Ia).

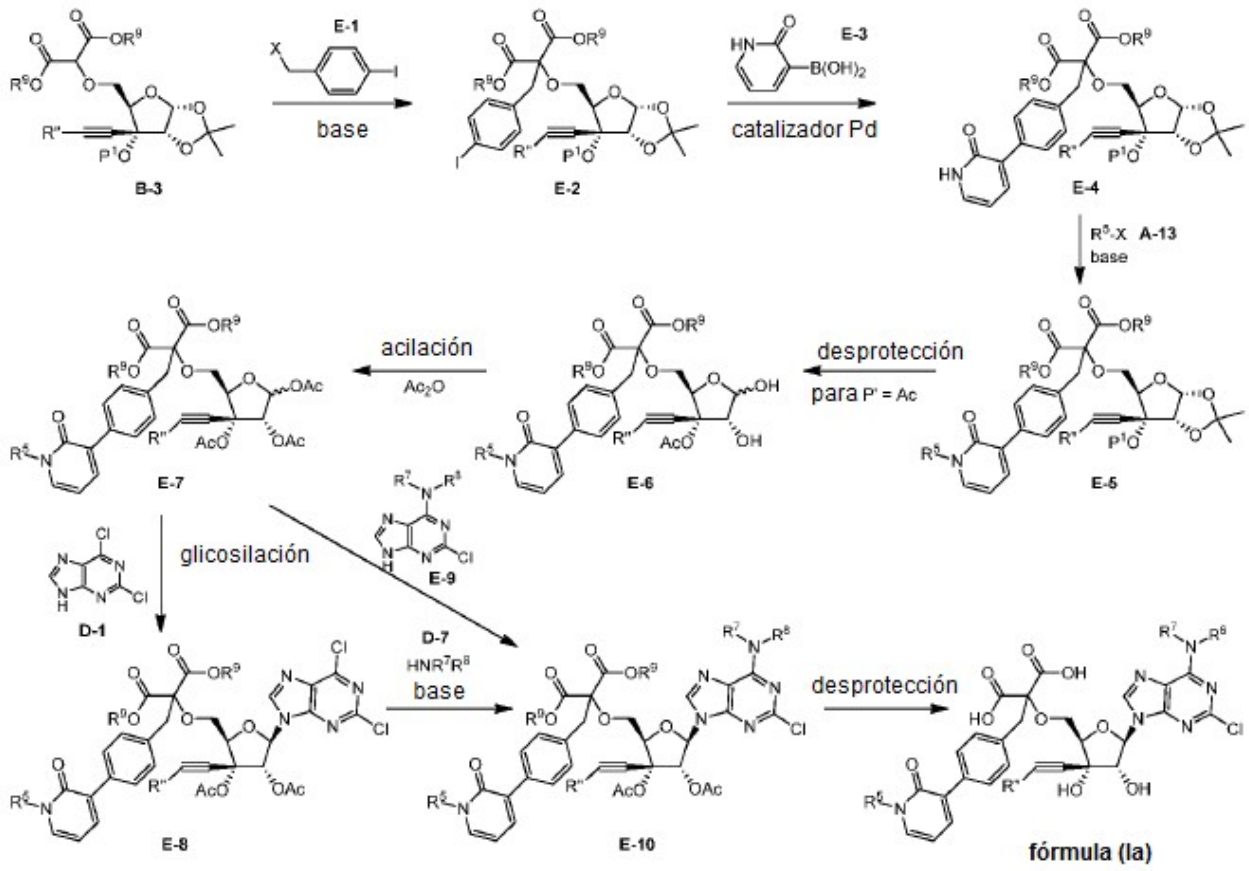
Esquema 4



Los compuestos en la fórmula (Ia) también pueden prepararse mediante **C-1** de acuerdo con el Esquema 4. En este método, el tratamiento de **A-7** con 2,6-dicloropurina, TMSOTf y *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida mediante la reacción de Vorbrüggen proporciona el nucleósido protegido **D-2**. La eliminación selectiva del resto de *terc*-butildifenilsililo a partir del grupo 5'-hidroxilo proporciona alcohol **D-3**. El acoplamiento con un reactivo de acildiazo sustituido **D-4** proporciona un nucleósido sustituido **D-5**. Puede usarse una amplia variedad de reactivos diazo en esta reacción. Algunos ejemplos incluyen aquellos donde R^wes CO_2R^9, SOR^9, SO_2R^9, $P(O)(OR^9)_2$, y CN y R^9 se define como en el Compendio. Si se desea un R^5 sustituyente alquilo, puede introducirse convenientemente mediante el uso de una reacción de alquilación donde un nucleófilo tal como R^5-X (X = haluro, OTf, OMs u OTs) se utiliza con una base tal como carbonato de cesio en un solvente aprótico polar como THF o DMF para proporcionar el intermedio clave **C-1**. Puede agregarse un sustituyente tal como una amina a la base de purina mediante el desplazamiento del cloro en la posición 6 para proporcionar el intermedio **D-7** con una variedad de aminas **D-6** en un solvente tal como EtOH, THF o dioxano. La

desprotección final de **D-7** mediante el uso de una hidrólisis acuosa con una base tal como hidróxido de litio proporciona el compuesto objetivo en la estructura de fórmula (1).

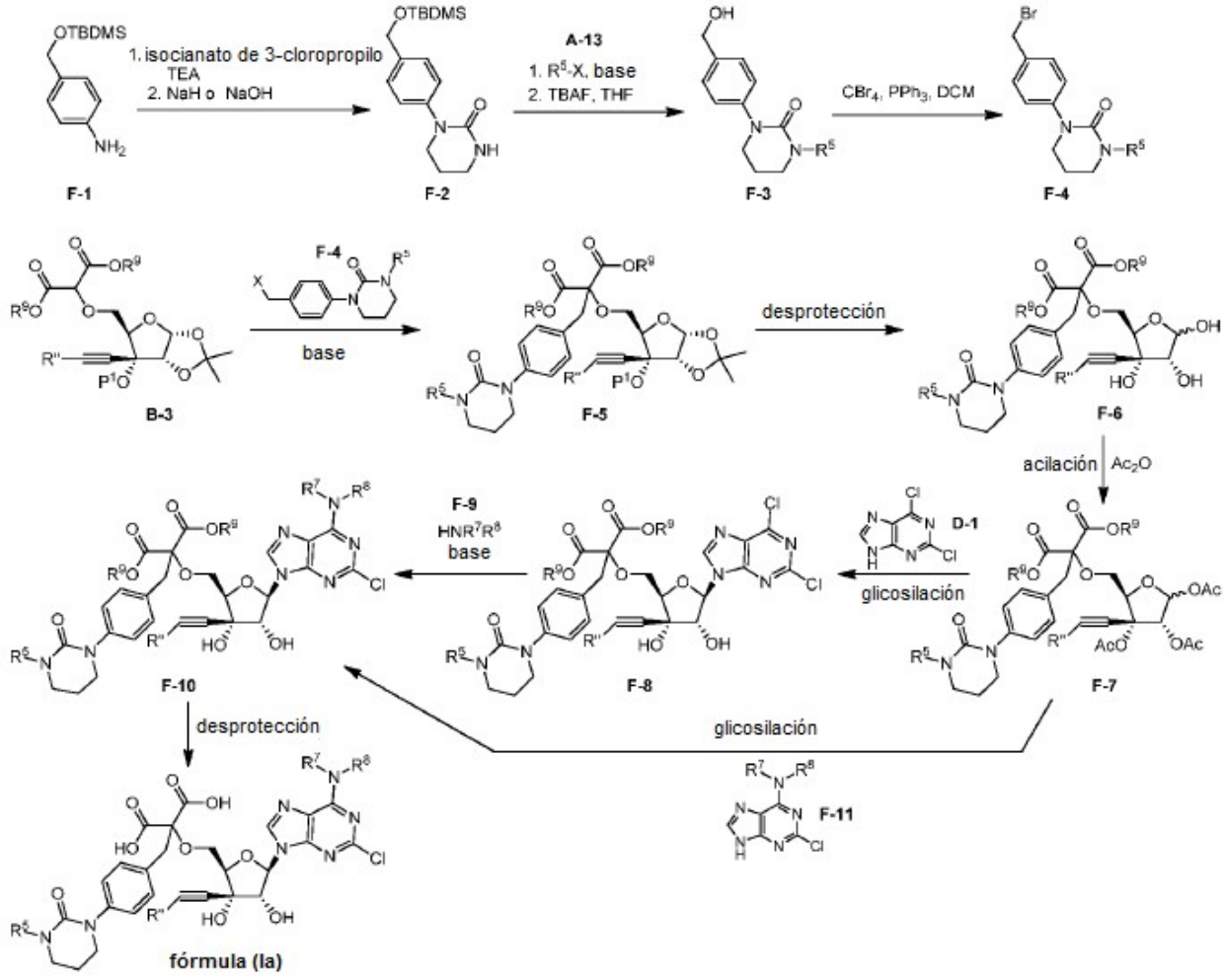
Esquema 5



Los compuestos en la fórmula (Ia) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5. La alquilación del precursor **B-3** a partir del Esquema 2 anterior con un electrófilo **E-1** al como haluro de 4-yodobencilo (Br, Cl o I) o el OTf, OMs o OTs correspondiente con una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaH o LiHMDS en un solvente como DMF o THF conduce al intermedio **E-2** que puede acoplarse con diversos ácidos borónicos tales como ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico (**E-3**) ilustrados en la presente. El producto de piridona resultante **E-4** es alquilado con diversos haluros de alquilo (**A-13**) en presencia en una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaH o LiHMDS en un solvente tal como DMF y THF para proporcionar **E-5**. El grupo protector de actonida en **E-5** se elimina con el tratamiento de TFA, HCl, H_2SO_4 o AcOH ac. en un solvente tal como DMC, acetona, dioxano o THF para proporcionar diol **E-6** que es acetilado con Ac_2O o cloruro de acetilo con una cantidad catalítica de 4-DMAP y una base tal como piridina, TEA o DIPEA en un solvente como DMC para proporcionar una mezcla anomérica **E-7** como donante de glicosilación. El intermedio **E-7** puede reaccionar con el aceptor heterocíclico 2,6-dicloroadenina (**D-1**) o 6-amino-2-cloroadenina sustituida en *N* (**E-9**) que se forma a partir del

desplazamiento del grupo 6-cloro en **D-1** con las aminas adecuadas (**D-7**): Ambas glicosilaciones pueden llevarse a cabo en condiciones de activación tales como [(*N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida y TMSOTf] o (TfOH y DBU) en solvente (MeCN, dicloroetano o tolueno), entre el donante **E-7** y los aceptores **D-1** o **E-9** para proporcionar los productos de nucleósidos correspondientes, **E-8** o **E-10**, respectivamente. El nucleósido **E-8** se convierte en **E-10** mediante un desplazamiento nucleofílico con diversas aminas (**D-7**). Finalmente, los compuestos deseados en la fórmula (Ia) se produce a partir de **E-10** mediante la desprotección de todos sus grupos éster con el tratamiento de LiOH, NaOH y KOH ac. en un solvente tal como THF, dioxano, MeOH o EtOH.

Esquema 6



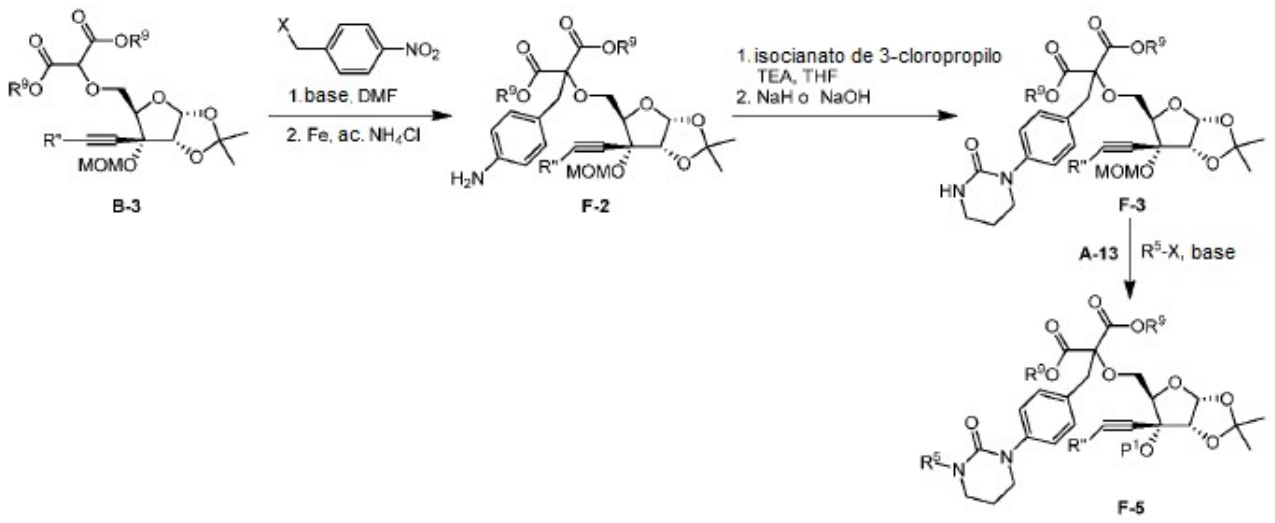
Los compuestos en la fórmula (Ia) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6. La alquilación con bencil haluro **F-4** con diversas cadenas laterales alquilo (R^5) y el precursor **B-3** en la presencia de base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, LiHMDS o NaH en un solvente adecuado tal como DMF o THF conduce al intermedio **F-5**. El triacetato **F-7** se forma mediante una transformación de dos etapas a partir de **F-5** mediante una desprotección (TFA ac. en DCM) y acilación (Ac_2O o cloruro de acetilo en

piridina) como se describe en los esquemas anteriormente mencionados. La glicosilación entre **F-7** y diversos aceptores tal como 2,6-dicloroadenina (**D-1**) en una condición de activación [(*N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida y TMSOTf] o (TfOH y DBU) en solvente (MeCN, dicloroetano o tolueno) para proporcionar el nucleósido **F-8** que se convierte en análogos amino **F-10** con diversas aminas (**F-9**) en presencia de una base tal como piridina, TEA o DIPEA en un solvente adecuado tal como dioxano, DMF o THF. Finalmente, las moléculas deseadas en la fórmula (1) se obtienen de **F-10** con el tratamiento de LiOH, NaOH y KOH ac. en un solvente tal como THF, dioxano, MeOH o EtOH. Alternativamente, el intermedio **F-10** también puede producirse directamente a partir de la glicosilación entre el donante **F-7** y otros aceptores tales como 6-amino-2-cloroadeninas sustituidas en *N* (**F-11**).

Los bencil haluros **F-4** necesarios se preparan a partir de 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-metil)anilina (**F-1**) mediante una transformación de cinco etapas. El anillo de urea cíclica se forma inicialmente a partir de anilina **F-1** que reacciona con isocianato de 3-cloropropilo y luego mediante la ciclación bajo la influencia de una base tal como NaH, NaOH o LiHMDS en un solvente tal como DMF o THF para generar **F-2**. El intermedio **F-2** es conducido entonces a **F-3** mediante la eliminación del grupo TBDMS con TBAF y continúa hacia el producto final mediante la conversión del alcohol primario al bromuro con CBr_4 y PPh_3 en un solvente tal como DCM y THF.

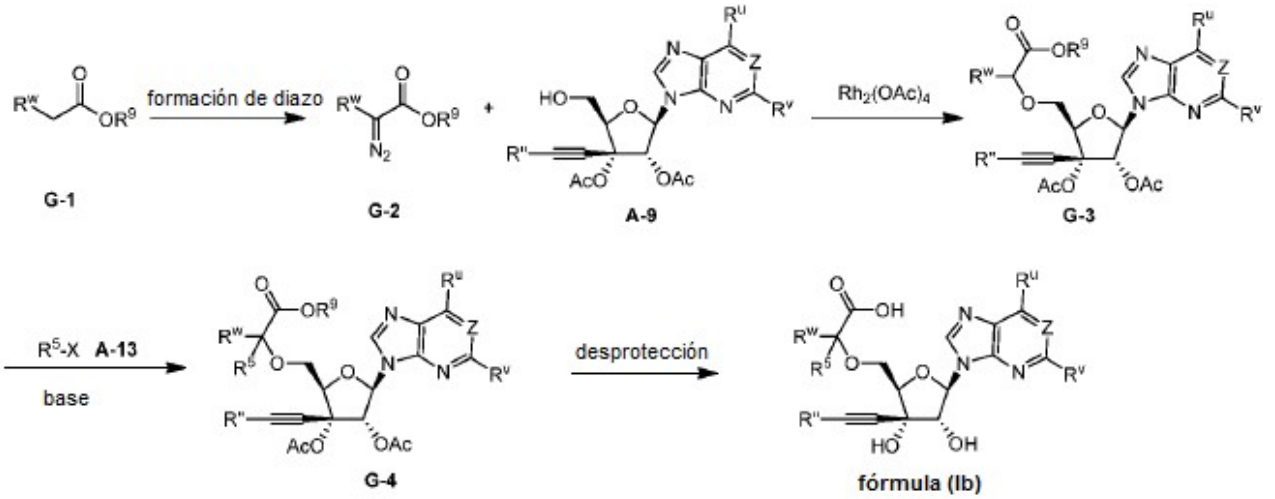
Alternativamente, el intermedio clave **F-5** también se prepara a partir del precursor **B-3** de acuerdo con el Esquema 7. La alquilación del precursor B-3 con haluros tal como bromuro de 4-nitrobencilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en DMF para proporcionar el intermedio de nitro que luego se reduce a la anilina con Fe en NH_4Cl ac. La formación de urea cíclica se lleva a cabo a partir de anilina con isocianato de 3-cloropropilo en presencia de una base tal como TEA en THF y luego mediante el cierre del anillo intramolecular con el tratamiento de una base tal como NaH o LiHMDS. La introducción de las cadenas literales *N*-alquilo se logra con un electrófilo tal como **A-13** para proporcionar el intermedio clave **F-5**.

Esquema 7



La fórmula (Ib) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 8. El reactivo diazo **G-2** necesario del cual R^w es un grupo ario o heteroarilo puede prepararse a partir de un éster **G-1** con el reactivo sulfonil azida adecuado, tal como 4-acetmidobencenosulfonil azida en presencia de una base, tal como Et3N y DBU, en MeCN o dioxano. El acoplamiento del reactivo diazo **G-2** y el alcohol **A-9** a partir del Esquema 1 mediante la reacción de inserción catalizada mediante un catalizador Rh o Cu tal como $Rh_2(OAc)_4$, en un solvente tal como tolueno, DCM o dicloroetano para proporcionar el producto **G-3**. Alquilación de **G-3** con un electrófilo **A-13** tal como alquil haluro, triflato, tosilato o mesilato en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, LiHMDS, DBU o NaH, para proporcionar **G-4**. Los grupos éster en **G-4** se eliminan finalmente mediante una base ac. tal como LiOH, NaOH y KOH para proporcionar el producto deseado en fórmula (Ib).

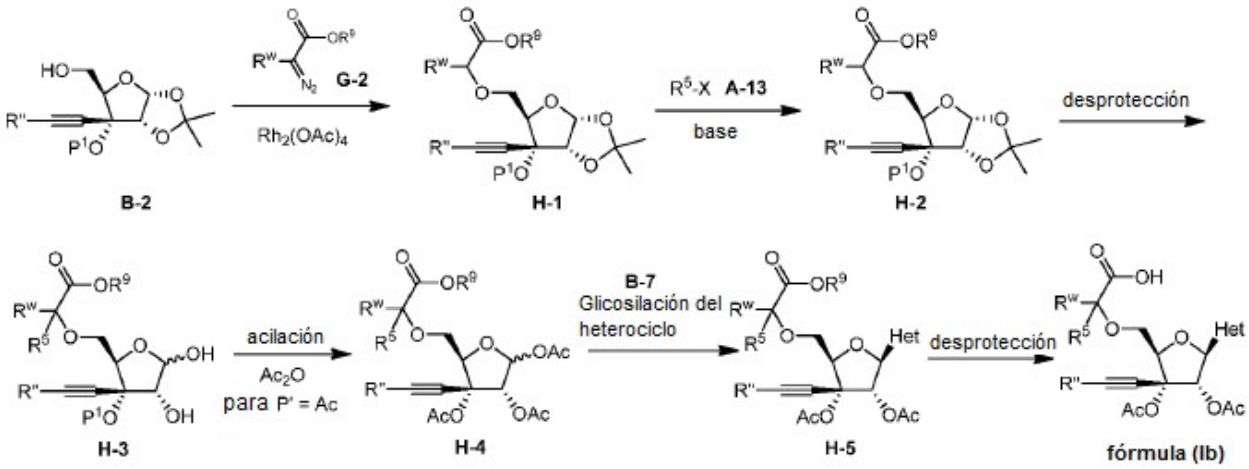
Esquema 8



Los compuestos en la fórmula (Ib) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9. El alcohol primario **B-2** puede reaccionar con el reactivo diazo **G-2** a partir del Esquema 8 en presencia

de un catalizador de metal tal como $Rh_2(OAc)_4$ en un solvente tal como benceno, tolueno, DCM o dicloroetano para proporcionar el intermedio **H-1**. La alquilación de **H-1** con un electrófilo **A-13** tal como haluro, triflato, mesilato o sulfonato se logra en presencia de una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, LiHMDS, NaH y DBU para proporcionar el intermedio **H-2**. La eliminación del grupo protector de acetonida en **H-2** se lleva a cabo mediante un tratamiento ácido tal como TFA, HCl, H_2SO_4, $HClO_4$ o CSA ac. en un solvente tal como DCM, acetona, THF o dioxano para proporcionar diol **H-3**. La acilación de **H-3** con un reactivo tal como Ac_2O o cloruro de acetilo en presencia de piridina, TEA o DIPEA y 4-DMAP catalítico para proporcionar triacetato **H-4** como un donante de glicosilación. Este intermedio **H-4** se hace reaccionar con un heterociclo aceptor de glicosilación **B-7** tal como 2-cloroadenina, 6-amino-2-cloroadenina, 2,6-dicloroadenina, 5,7-dicloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, 5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, uracilo, timina, citosina y guanina en condiciones tales como [*N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida y TMSOTf] o (TfOH y DBU) en un solvente (MeCN, dicloroetano o DME) para proporcionar el intermedio de nucleósido **H-5**. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores de ésteres en **H-5** con el tratamiento de LiOH, NaOH y KOH ac. en un solvente tal como THF, dioxano, MeOH o EtOH para proporcionar el producto final deseado en la fórmula (Ib).

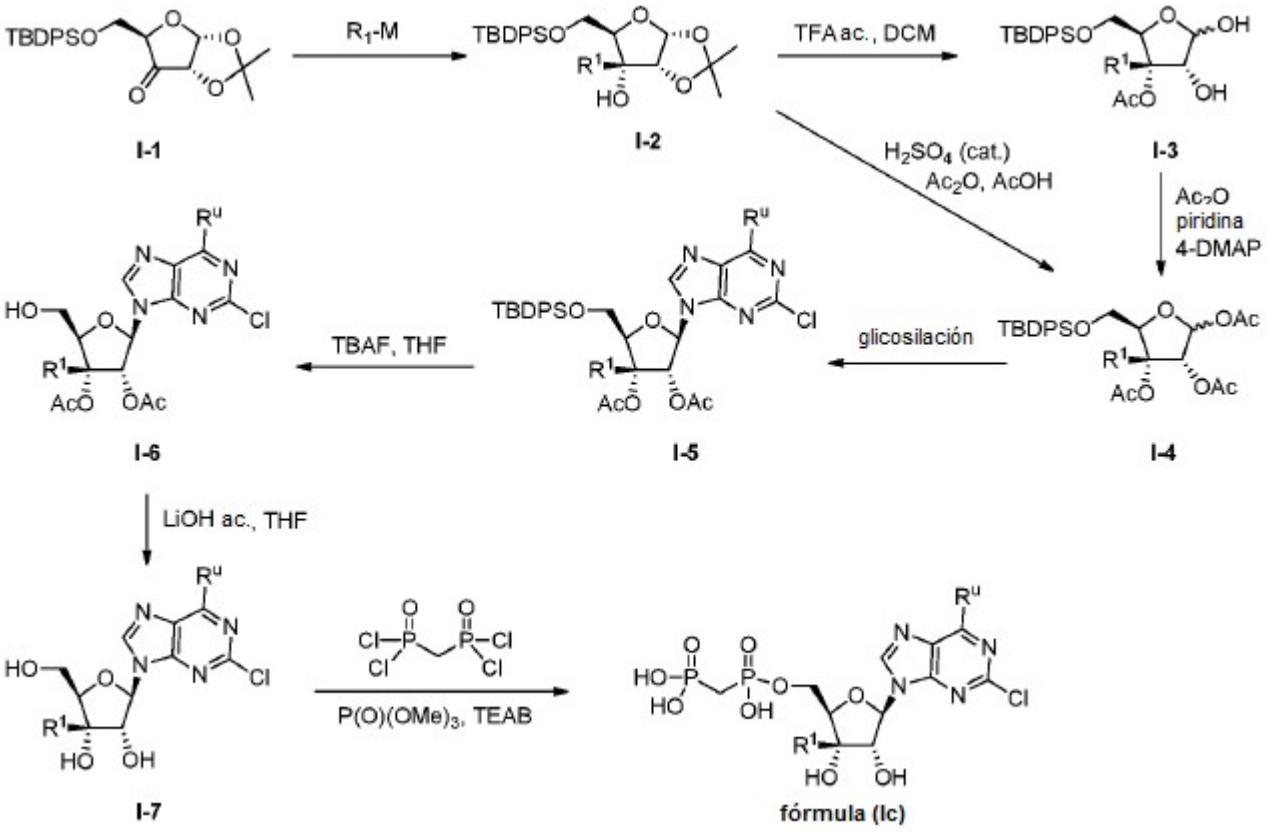
Esquema 9



Los compuestos en la fórmula (Ic) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 10. El alcohol terciario **I-2** donde R^1 es metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Franchetti, P. et ál. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 4983–4989) u otros grupos alquilos; etinilo (preparado de acuerdo con el procedimiento de Hulpia, F. et ál. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2016**, *26*, 1970–1972) u otros grupos alquinilo; y grupos vinilo, se convirtió en **I-4** directamente mediante tratamiento de un reactivo de acetilación tal como Ac_2O y una cantidad catalítica de H_2SO_4 en AcOH o mediante un proceso de 2 etapas que implica desprotección del grupo acetonida con el tratamiento de TFA ac. u otro ácido en DCM primero y luego mediante acetilación del diol **I-3** resultante con un reactivo tal como

Ac_2O o cloruro de acetilo. Glicosilación de **I-4** con un aceptor glicosilo heteroaromático tal como heterociclo B-7 descrito en el Esquema 2 donde R^u es H, Cl, NH_2, un grupo *N*-alquilo tal como 2-cloroadenina, 6-amino-2-cloroadenina, 2,6-dicloroadenina, 5,7-dicloro-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina, uracilo, timina, citosina y guanina en condiciones tales como [N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida y TMSOTf] o (TfOH y DBU) en un solvente (MeCN, diclorometano o DME) para proporcionar el nucleósido intermedio **I-5**. La eliminación del grupo protector sililo en **I-5** con una fuente de fluoruro tal como TBAF en THF para proporcionar el alcohol primario **I-6** el cual se convirtió adicionalmente en triol **I-7** con LiOH o NaOH ac. en un solvente tal como THF, MeOH o EtOH. Finalmente, el tratamiento de **I-7** con metilenbis(dicloruro fosfónico) y trimetilfosfato antes de continuar con carbonato de trietilamonio para proporcionar el producto final deseado en la fórmula (Ic).

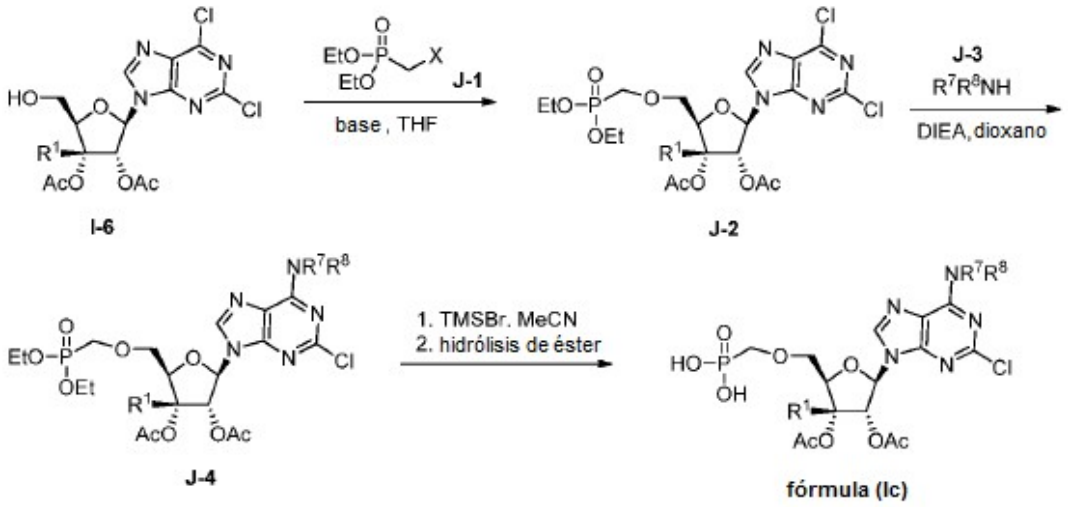
Esquema 10



Los compuestos en la fórmula (Ic) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 11. El alcohol primario **I-6** (donde R^u = Cl) se alquila con un electrófilo **J-1** tal como (dietoxifosforil)metil trifluorometanosulfonato o dietil (yodometil)fosfonato en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, NaH y Cs_2CO_3 en un solvente tal como THF, DMF, dioxano o NMP para proporcionar el intermedio **J-2**. La instalación del grupo amino en **J-4** mediante el desplazamiento nucleofílico del grupo cloro en **J-2** con R^7R^8NH (**J-3**) donde R^7 y R^8 son grupos H o alquilo, en presencia de una base tal como TEA o

DIPEA en un solvente tal como dioxano, THF o DMF. Una secuencia de desprotección de dos etapas (TMSBr y LiOH o NaOH ac.) es necesaria para convertir **J-4** en el producto deseado en la fórmula (Ic).

Esquema 11



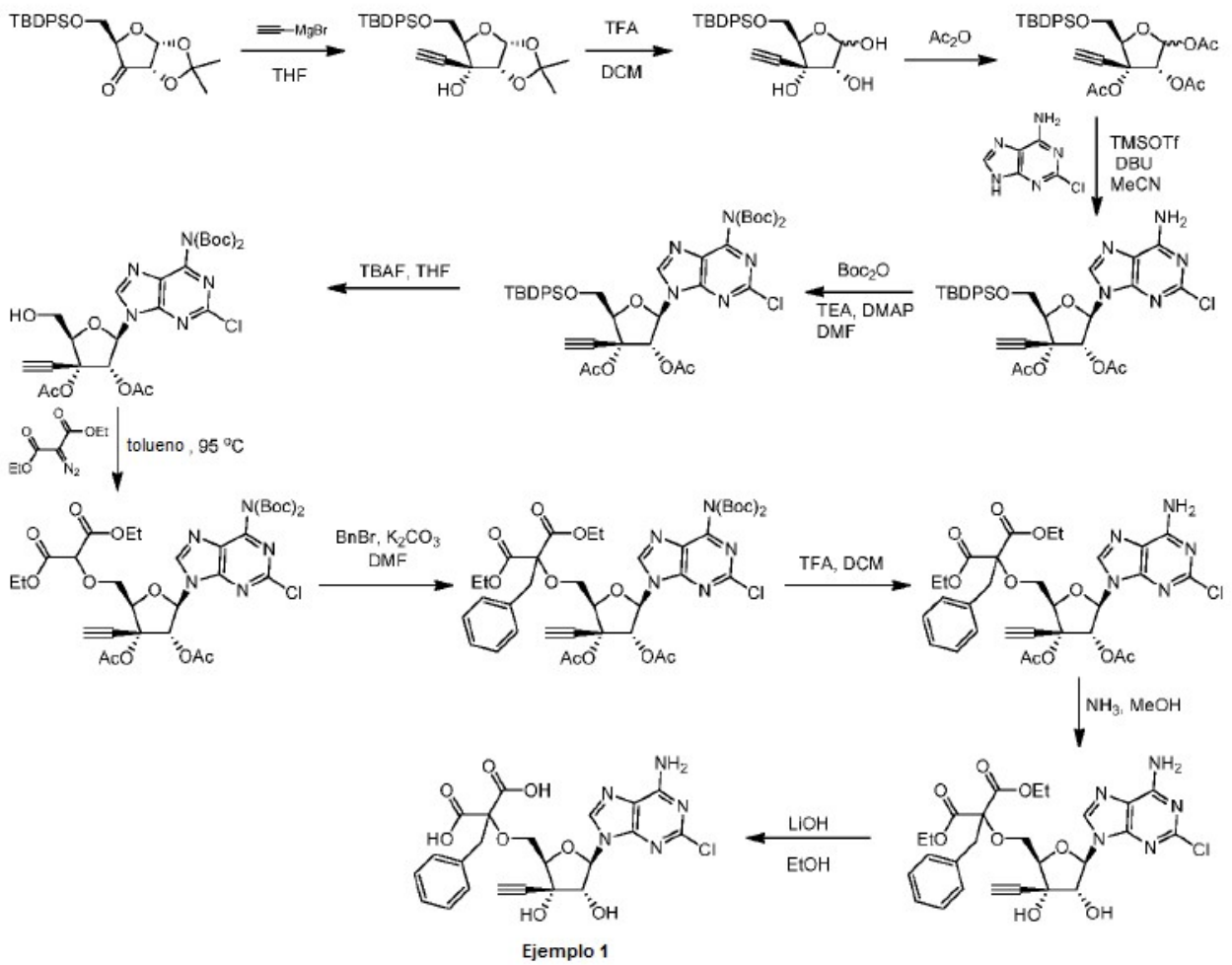
Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de la reacción pueden variar, la secuencia de las reacciones alterarse y etapas adicionales emplearse para producir compuestos que se encuentran comprendidos por la presente invención, como se demuestra mediante los siguientes ejemplos. En algunos casos, la protección de determinadas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de dichos grupos protectores, así como también las condiciones necesarias para lograr y eliminar dichos grupos serán evidentes para los químicos orgánicos experimentados. Las descripciones de todos los artículos y referencias mencionadas en la presente solicitud, que incluye patentes, se incorporan a la presente mediante referencia.

La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra de manera adicional mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como restrictivos del alcance o espíritu de la invención a los procedimientos y compuestos específicos descritos en estos.

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 1

Etapa 1:

A una mezcla de (*3aR,5R,6aS*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetildihidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(3a*H*)-ona (10 g, 23,44 mmol, 1 *eq*) en THF (100 mL) se le agregó bromuro de etinilmagnesio (0,5 M, 328,19 mL, 7 *eq*) a 15 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 16 h antes de agregar bromuro de etnilmagnesio (0,5 M, 125 ml, 3 eq.) adicional. La mezcla se agitó adicionalmente durante 3 h antes de diluirse con NH_4Cl saturado ac. (250 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0–4:1) para proporcionar (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-etinil-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (19,47 g, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2:

A una solución de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (9,47 g, 20,92 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 mL) se le agregó

H_2O (10 mL) y TFA (100 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. a pH 7 y extraerse luego con DCM (2 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía encolumna de gel de sílice ultrarrápida éter de petróleo: EtOAc = 1:0 – 0:1) para proporcionar (*3R,4S,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-tiniltetrahidro-furan-2,3,4-triol (5,17 g, 60 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de (*3R,4S,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetra-hidrofuran-2,3,4-triol (5,17 g, 12,53 mmol, 1 *eq*) en piridina (50 mL) a 15 ºC se le agregó 4-DMAP (4,59 g, 37,60 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (11,74 mL, 125,32 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h antes de agregar H_2O (500 mL) a la mezcla. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:0 – 1:1) para proporcionar (*3R,4R,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetra-hidrofuran-2,3,4-triil triacetato (7,19 g, 79 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 4:

A una solución de (*3R,4R,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetra-hidrofuran-2,3,4-triil triacetato (6,89 g, 12,79 mmol, 1 *eq*) en MeCN (5 mL) a 0 ºC se le agregó 2-cloroadenina (2,39 g, 14,07 mmol, 1,1 *eq*), DBU (5,78 mL, 38,37 mmol, 3 *eq*) y TMSOTf (11,56 mL, 63,96 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 h y luego se agitó a 65 ºC durante 1 h antes de diluirse con una solución de $NaHCO_3$ saturado ac. (500 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 350 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (350 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta sequedad. Elproducto en brutosepurificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:0 – 0:1) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (4,52 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (4,5 g, 6,94 mmol, 1 *eq*) en DMF (50 mL) a 20 ºC se le agregó TEA (4,83 mL, 34,71 mmol, 5 *eq*), 4-DMAP (254 mg, 2,08 mmol, 0,3 *eq*) y Boc_2O (7,58 g, 34,71 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h antes de agregar H_2O (250 mL) a la mezcla. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (230 mL, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se sacó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0

– 1:1) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (3,26 g, 46 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

Etapa 6:

A una solución de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*ter*c-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diil diacetato (3,24 g, 3,82 mmol, 1 *eq*) en THF (35 mL) a 0 ºC se le agregó TBAF (1 M, 5,73 mL, 1,5 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h antes de diluirse con H_2O (150 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (130 mL, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0 – 1:2) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (1,51 g, 54 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

Etapa 7:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*ter*c-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (1,48 g, 2,43 mmol, 1 *eq*) en tolueno (10 mL) a 20 ºC bajo una atmósfera de N_2 se agregó $Rh_2(OAc)_4$ (214 mg, 485,24 umol, 0,2 *eq*) y diazomalonato de dietilo (903 mg, 4,85 mmol, 2 *eq*) en tolueno (3 mL). La mezcla se agitó a 95 ºC durante 2 h para proporcionar una suspensión verde antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y concentrarse hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0 – 3:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (517 mg, 20 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

Etapa 8:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (497,00 mg, 647,00 umol, 1 *eq*) en DMF (5 mL) a 25 ºC se le agregó K_2CO_3 (178,84 mg, 1,29 mmol, 2 *eq*). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se agregó bromuro de bencilo (221,32 mg, 1,29 mmol, 153,69 uL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15,5 h antes de agregar K_2CO_3 (100 mg) y BnBr (100 uL) adicionales a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 24 h antes de agregar H_2O (50 mL) a la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0 – 3:1) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(bis-(*ter*c-butoxicarbonil)amino)-

2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (266 mg, 37 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

Etapa 9:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (266 mg, 309,92 umol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (0,45 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de tratarse con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturado hasta pH 7. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (195 mg) como una espuma amarilla.

Etapa 10:

La mezcla 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (195 mg, 296,33 umol, 1 *eq*) en NH_3 saturado en MeOH (3 mL) se agitó a 10 ºC durante 16 h antes de concentrarse hasta sequedad directamente. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (91,7 mg, 49 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

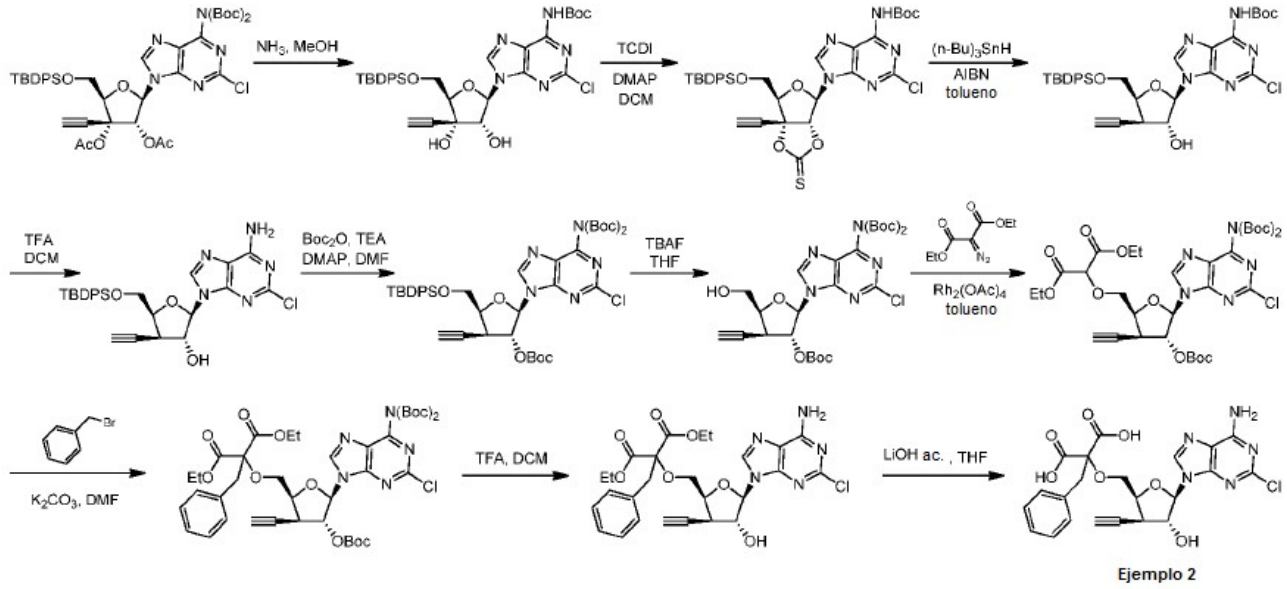
Etapa 11:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (81 mg, 141,12 umol, 1 *eq*) en EtOH (2 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (30 mg, 705,60 umol, 5 *eq*) en H_2O (0,2 mL) a 10 ºC. La mezcla se agitó a 50 ºC durante 4 h antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo se disolvió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se descartaron y la fase acuosa se acidificó hasta pH ~2,5 con una solución de HCl 1 M ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (55,4 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 8,39 (s, 1H), 7,79 (br s, 2H), 7,20 (br d, *J*=7,03 Hz, 2H), 7,01 - 7,12 (m, 3H), 5,82 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,87 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J*=5,27, 2,51 Hz, 1H), 3,99 - 4,07 (m, 2H), 3,83 (br d, *J*=8,03 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,25 (dd, *J*=6,78 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 518,0.

Ejemplo 2

Síntesis de ácido 2-(((2*S,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 2

Etapa 1:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (5 g, 5,89 mmol, 1 *eq*) se le agregó NH_3 2M en MeOH (50 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de concentrarse. El producto en bruto se purificó mediante cromatografíaen columna de gel de sílice ultrarrápida (0–50% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (9-((*2R,3R,4S,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etinil-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)-2-cloro-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (3,78 g, 90 % de rendimiento) como una espuma amarilla .

Etapa 2:

A una solución de (9-((*2R,3R,4S,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-4-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-2-cloro-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (3,78 g, 5,29 mmol, 1 *eq*) en DCM (40 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera N_2 se le agregó 4-DMAP (258,63 mg, 2,12 mmol, 0,4 *eq*) y TCDI (4,72 g, 26,46 mmol, 5 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de concentrarse. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0–33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (9-((*3aR,4R,6R,6aR*)-6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6*a*-etinil-2-tioxotetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, 37 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de (9-((*3aR,4R,6R,6aR*)-6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-6*a*-etinil-2-tioxotetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-2-cloro-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 707,93 umol, 1 *eq*) en tolueno (5 mL) se le agregó AIBN (11,62 mg, 70,79 umol, 0,1 *eq*) at 20–25 ºC. Luego, la

mezcla de reacción se calentó hasta 60 ºC y seguido de la adición de (n-Bu)$_3$SnH (561,96 uL, 2,12 mmol, 3 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 1,5 h antes de concentrarse. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0–33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (9-((*2R,3R,4R,5S*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etinil-3-hidroxitetrahidro-furan-2-il)-2-cloro-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (220 mg, 47 % de rendimiento) como una espuma blanca.

Etapa 4:

A una solución de (9-((*2R,3R,4R,5S*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-4-etinil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)-2-cloro-9*H*-purin-6-il)carbamato de terc-butilo (220 mg, 339,39 umol, 1 *eq*) en DCM (1,4 mL) a 0 ºC se le agregó TFA (0,7 mL, 9,45 mmol, 28 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de ser diluida con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturado (15 mL) y extraerse con DCM (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (*2R,3R,4R,5S*)-2-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-5-(((*terc*-butildifenil-silil)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-3-ol (260 mg) en bruto como una espuma amarilla.

Etapa 5:

A una solución de (*2R,3R,4R,5S*)-2-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-3-ol (260 mg, 474,36 umol, 1 *eq*, en bruto) en DMF (2,5 mL) se le agregó Boc_2O (931,75 mg, 4,27 mmol, 9 *eq*), TEA (660,25 uL, 4,74 mmol, 10 *eq*) y 4-DMAP (5,80 mg, 47,44 umol, 0,1 *eq*) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1,5 h antes de diluirse con H_2O (20 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (*2R,3R,4S,5S*)-2-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-3-il *terc*-butilo carbonato (560 mL) en bruto como una goma anaranjada.

Etapa 6:

A una solución de (*2R,3R,4S,5S*)-2-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-3-il *terc*-butilo carbonato (560 mg, 660,02 umol, 1 *eq*, en bruto) en THF (6 mL) a 0 ºC se le agregó TBAF en THF (1 M, 1 mL, 1,52 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 2:1) para proporcionar (*2R,3R,4S,5S*)-2-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-etinil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il *terc*-butilo carbonato (93 mg, 45 % de rendimiento en 3 etapas) como una espuma amarilla.

Etapa 7:

A una solución de (*2R,3R,4S,5S*)-2-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-etinil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il *ter*c-butil carbonato (93 mg, 152,45 umol, 1 *eq*) en tolueno (1 mL) at 25 ºC en una atmósfera de N_2 se le agregó $Rh_2(OAc)_4$ (6,74 mg, 15,24 umol, 0,1 *eq*). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 ºC y luego se agregó 2-diazomalonato de dietilo (85,14 mg, 457,34 umol, 3 eq) en tolueno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 3 h antes de concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 2-(((*2S,3S,4R,5R*)-5-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo (180 mg) como una goma.

Etapa 8:

A una solución de 2-(((*2S,3S,4R,5R*)-5-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (117,11 mg, 152,45 umol, 1 *eq*) in DMF (3 mL) se le agregó K_2CO_3 (421,39 mg, 3,05 mmol, 20 *eq*) a 20–25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y luego se agregó bromuro de bencilo (271,61 uL, 2,29 mmol, 15 *eq*). Luego, la mezcla se agitó adicionalmente durante 16 h antes de diluirse con H_2O (20 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = gradiente 1:0 – 2:1) para proporcionar 2-(((*2S,3S,4R,5R*)-5-(6-(*N*,*N*'-bis-((*ter*c-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (90 mg) como una goma blancuzca.

Etapa 9:

A una solución de 2-(((*2S,3S,4R,5R*)-5-(6-(*N*,*N*'-bis-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (90 mg, 104,86 umol, 1 *eq*) en DCM (0,6 mL) a 0 ºC se le agregó TFA (0,3 mL, 4,05 mmol, 39 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de ser diluida con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturado (5 mL) y extraerse con DCM (3 x 3 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-(((*2S,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (19 mg, 13 % de rendimiento para 3 etapas) como una goma amarilla.

Etapa 10:

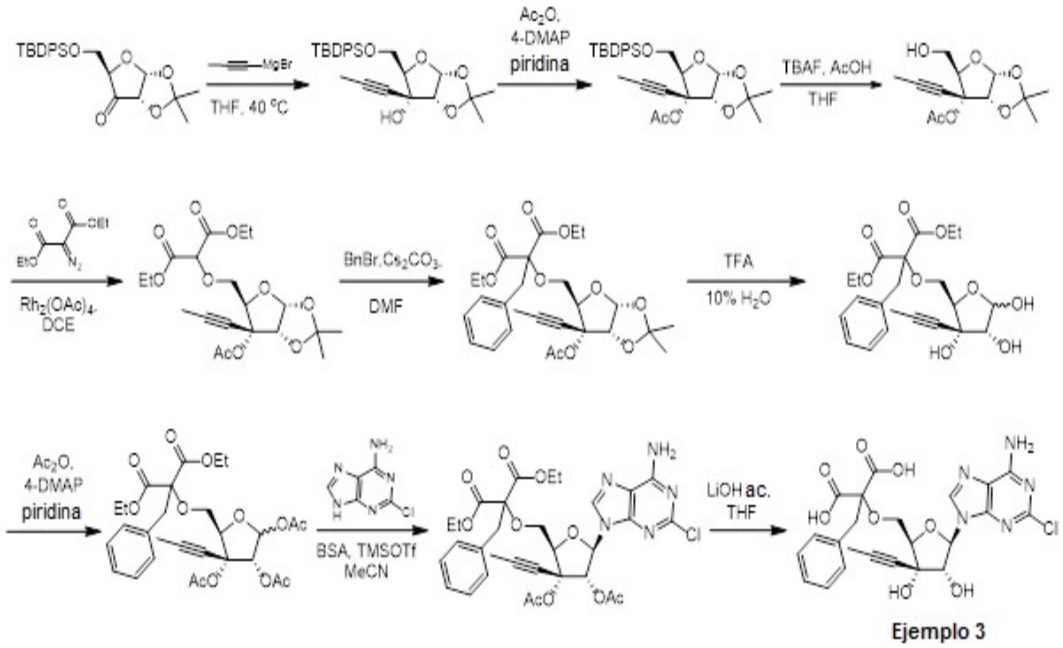
A una solución de 2-(((*2S,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (19 mg, 34,05 umol, 1 *eq*) en THF (0,2 mL) se le agregó

$LiOH \cdot H_2O$ (7,14 mg, 170,26 umol, 5 *eq*) in H_2O (70 uL) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5,5 h antes de ser diluida con H_2O (5 mL) y luego acidificada hasta pH 2-3 con HCl 1 N ac. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo en bruto se disolvió en una mezcla de H_2O (3 mL) y MeCN (2 mL) y luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,30 (s, 1H) 7,27 (br d, *J*=5,27 Hz, 2H) 7,17 - 7,24 (m, 1H) 7,15 (br d, *J*=6,78 Hz, 2H) 5,87 - 5,96 (m, 1H) 4,94 (br s, 1H) 4,68 (br s, 1H) 3,96 - 4,11 (m, 2H) 3,34 - 3,40 (m, 2H) 2,57 (d, *J*=2,51 Hz, 1H) 2,32 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 502,0.

Ejemplo 3

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 3

Etapa 1:

A una solución de (*3aR,5R,6aS*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-dihidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(3a*H*)-ona (10 g, 23,44 mmol, 1 *eq*) en THF (100 mL) a 20 ºC en una atmósfera de N_2 se le agregó bromuro de (prop-1-inil)magnesio (0,5 M, 93,77 mL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 2 h antes de ser diluida con una solución de NH_4Cl saturada ac. (250 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol en bruto (11,81

g) como una goma amarilla.

Etapa 2:

A una solución de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol en bruto (12,2 g, 26,14 mmol, 1 *eq*) en piridina (120 mL) a 20 ºC se le agregó 4-DMAP (3,51 g, 28,76 mmol, 1,1 *eq*) y Ac_2O (4,90 mL, 52,29 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con H_2O (200 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*tertc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo en bruto (15 g) como una goma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo en bruto (15 g, 29,49 mmol, 1 *eq*) en THF (300 mL) a 0 ºC en una atmósfera de N_2 se le agregó una mezcla de TBAF (1 M, 44,23 mL, 1,5 *eq*) y AcOH (1,26 mL, 22,12 mmol, 0,75 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 7 h antes de ser diluida con una solución de NH_4Cl ac. saturada (300 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc=1:0–1:1) para proporcionar acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (5,78 g, 72,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4:

A una solución de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (5,78 g, 21,39 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (60 mL) a 15 ºC en una atmósfera de N_2 se le agregó $Rh_2(OAc)_4$ (945,21 mg, 2,14 mmol, 0,1 *eq*) y diazomalonato de dietilo (7,96 g, 42,77 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 7 h antes de concentrarse hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-25% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo como una goma amarilla.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (7,28 g, 16,99 mmol, 1 *eq*) en DMF (70 mL) a 20 ºC se le agregaron Cs_2CO_3 (11,07 g, 33,98 mmol, 2 *eq*) y BnBr (3,03 mL, 25,49 mmol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de diluirse con H_2O (300 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El

producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0–3:1) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (7,67 g, 87 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (7,67 g, 14,79 mmol, 1 *eq*) en TFA (80 mL) a 20 ºC se le agregó H_2O (6,97 mL, 387,05 mmol, 26 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 8 h antes de inactivarse con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturado hasta pH 7 y dividirse con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R*)-3,4,5-trihidroxi-3-(prop-1-in-1-il)tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (5,95 g) como una goma amarilla.

Etapa 7:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R*)-3,4,5-trihidroxi-3-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (5,95 g, 13,63 mmol, 1 *eq*) en piridina (60 mL) a 20 ºC se le agregaron 4-DMAP (5,00 g, 40,90 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (6,38 mL, 68,16 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes dilurirse con H_2O (300 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 1:0–3:1) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (5,76 g, 66 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 8:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1 g, 1,78 mmol, 1 *eq*) en MeCN (10 mL) a 20 ºC se le agregaron *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamido (BSA) (1,32 mL, 5,33 mmol, 3 *eq*) y 2-cloro-adenina (301,43 mg, 1,78 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 30 min antes de enfriarse hasta 0 ºC y agregarse luego TMSOTf (642 uL, 3,56 mmol, 2 *eq*) en gotas. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min y luego a 65 ºC durante 2 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (100 mL) y extraerse con EtOAc (2 x 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0–33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (218 mg, 18 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

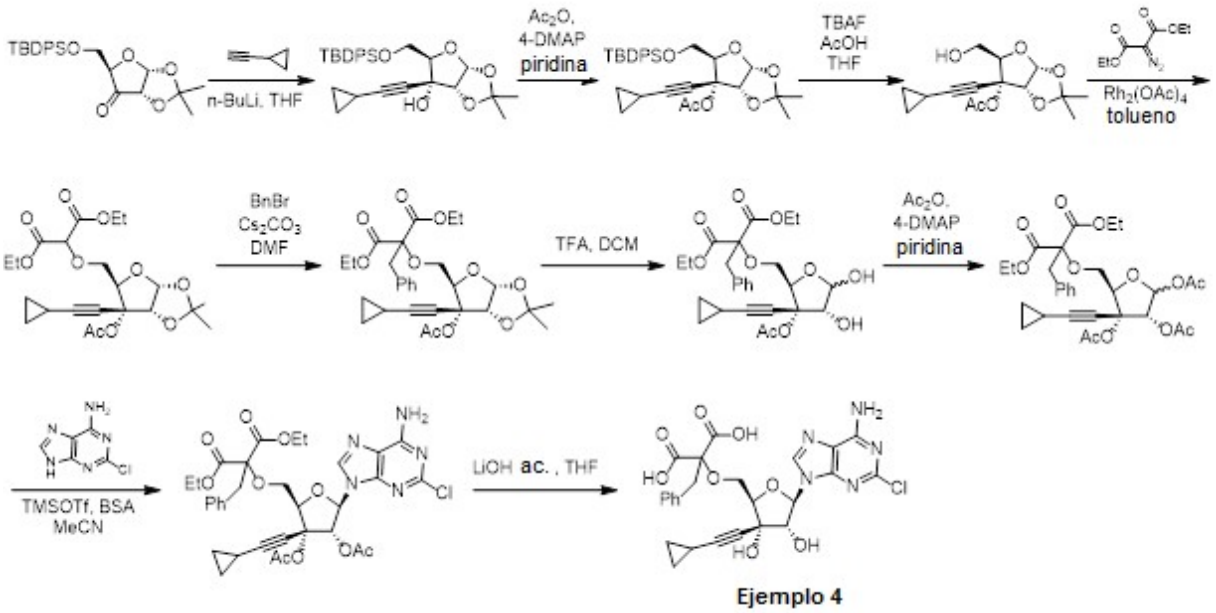
Etapa 9:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (218 mg, 324,37 umol, 1 *eq*) in THF (2 mL) se le agregó $LiOH·H_2O$ (136,12 mg, 3,24 mmol, 10 *eq*) en H_2O (2 mL) a 20 ºC. La mezcla se calentó a 45 ºC durante 2 h antes de diluirla con H_2O (10 mL) y extraerse con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se descartó y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N ac. hasta pH 2-3, Luego, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (39,8 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (*DMSO-d*$_6$, 400 MHz) δ ppm 12,70–14,12 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,19 (br d, *J*=7,03 Hz, 2H), 7,00–7,11 (m, 3H), 5,88–6,03 (m, 2H), 5,81 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,12 (dd, *J*=4,52, 3,01 Hz, 1H), 3,95 (br dd, *J*=9,91, 4,89 Hz, 1H), 3,82 (br d, *J*=8,53 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 1,81 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 532,0.

Ejemplo 4

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-(ciclopropiletinil)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 4

Etapa 1:

A una solución de etinilciclopropano (4,96 g, 75,02 mmol, 6,22 mL, 2 *eq*) en THF (80 mL a -78 ºC en una atmósfera de N_2 se le agregó n-Buli (2,5 M, 30,01 mL, 2 *eq*) en gotas. La solución se agitó a -78 ºC durante 0,5 h y luego se agregó una solución de (*3aR,5R,6aS*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-

dimetildihidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-6(3a*H*)-ona (16,0 g, 37,51 mmol, 1 *eq*) en THF (60 mL) en gotas. Luego la solución se dejó entibiar hasta 20 ºC y se agitó durante 1 h antes de enfriarla después hasta 0 ºC e inactivarla con agua (120 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 120 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL) y se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (0-15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-6-(ciclopropiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (15,8 g, 86 % de rendimiento) como un jarabe.

Etapa 2:

A una solución de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(ciclo-propiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (15,8 g, 32,07 mmol, 1 *eq*) en piridina (160 mL) a 20 ºC se le agregaron 4-DMAP (4,70 g, 38,48 mmol, 1,2 *eq*) y Ac_2O (9,01 mL, 96,21 mmol, 3 *eq*). La solución se agitó durante 3 h antes de diluirse con agua (200 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (0-15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-6-(ciclopropiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (14,7 g, 86 % de rendimiento) como un jarabe transparente.

Etapa 3:

A una solución de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(ciclopropiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (14,7 g, 27,49 mmol, 1 *eq*) en THF (150 mL) a 0 ºC se le agregó una solución de TBAF (1 M, 41,24 mL, 1,5 *eq*) y AcOH (1,18 mL, 20,62 mmol, 0,75 *eq*). La solución se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (300 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capa orgánica combinada se lavó con agua (400 mL), salmuera (400 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (20–60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-6-(ciclopropiletinil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (8,15 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4:

A una solución de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-6-(ciclopropiletinil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (8,15 g, 27,50 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (80 mL) at 20 ºC en una atmósfera N_2 se le agregaron $Rh_2(OAc)_4$ (1,00 g, 2,26 mmol, 0,08 *eq*) y una solución de diazomalonato de dietilo (10,24 g, 55,01 mmol, 2 *eq*) en diclorometano (20 mL). La solución verde se agitó durante 16 h antes de concentrarse. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (15–50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-

acetoxi-6-(ciclopropiletinil)-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (9,52 g, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-(ciclopropiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (4,50 g, 9,90 mmol, 1 *eq*) en DMF (50 mL) a 20 ºC se le agregaron Cs_2CO_3 (9,68 g, 29,71 mmol, 3 *eq*) y bromuro de bencilo (1,76 mL, 14,85 mmol, 1,5 *eq*). La suspensión se agitó durante 16 h antes de diluirse con agua (80 mL) y extraerse con acetato de etilo (3 x 80 mL). La capa orgánicas combinada se lavó con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (15–50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-(ciclo-propiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-bencil-malonato de dietilo (4,10 g, 76 % de rendimiento) como un jarabe transparente.

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-(ciclopropiletinil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (4,10 g, 7,53 mmol, 1 *eq*) en DCM (50 mL) a 0 ºC se le agregaron H_2O (10 mL) y TFA (50 mL). La solución se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (80 mL) hasta pH ~7. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-(ciclopropiletinil)-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo en bruto (3,80 g) como una goma amarilla.

Etapa 7:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-(ciclopropil-etinil)-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo en bruto (3,80 g, 7,53 mmol, 1 *eq*) en piridina (40 mL) a 20 ºC se le agregaron 4-DMAP (2,76 g, 22,60 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (5,64 mL, 60,25 mmol, 8 *eq*). La solución se agitó durante 16 h antes de diluirse con agua (80 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 80 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (10–50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-(ciclopropiletinil)-tetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo (2,91 g, 66 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 8:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-(ciclopropiletinil)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (980 mg, 1,66 mmol, 1 *eq*) en MeCN (24 mL) a 25 ºC se le agregaron 2-cloroadenina (338,80 mg, 2,00 mmol, 1,2 *eq*) y BSA (987,71 uL, 4,00 mmol, 2,4 *eq*). La suspensión se

agitó a 65 ºC durante 0,5 h a medida que se tornaba transparente. La solución resultante se enfrió hasta 0 ºC y luego se agregó TMSOTf (444,06 mg, 2,00 mmol, 361,03 uL, 1,2 *eq*) en gotas. La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 4 h antes de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (30–80 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-(ciclopropiletinil)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (270 mg, 23 % de rendimiento) como una goma amarilla.

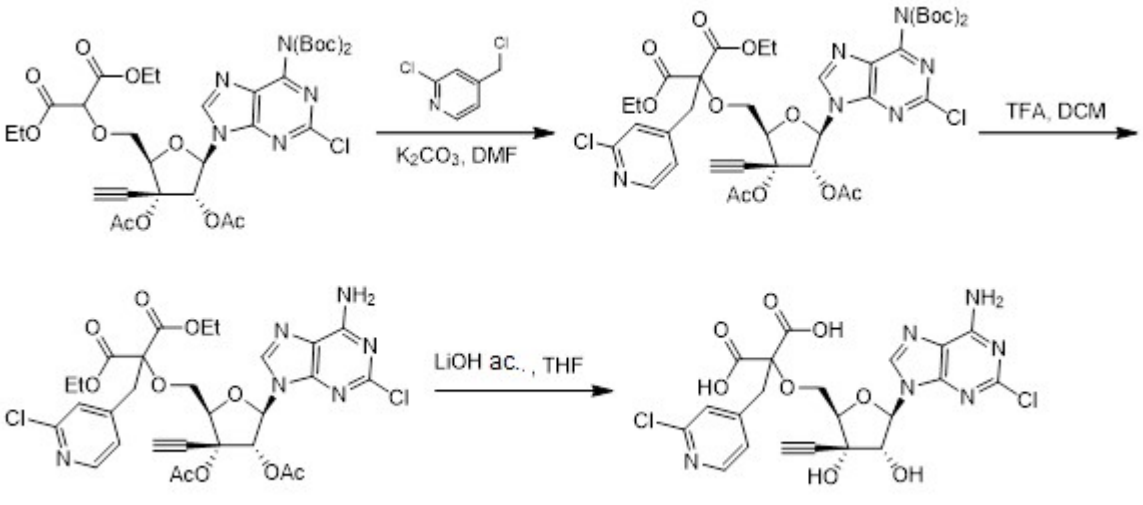
Etapa 9:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-(ciclopropiletinil)tetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo (270 mg, 386,75 umol, 1 *eq*) en THF (8 mL) se le agregó una solución de LiOH ac. (1 M, 5,80 mL, 15 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de tratarla con HC 1 N para ajustar el pH hasta 5. La mezcla se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,04 (s, 1H) 7,14 - 7,27 (m, 2H) 7,01 - 7,08 (m, 3H) 5,92 (d, *J*=6,63 Hz, 1H) 4,70 - 4,83 (m, 1H) 4,24 (t, *J*=3,50 Hz, 1H) 4,02 (t, *J*=3,31 Hz, 2H) 3,31 - 3,45 (m, 2H) 1,25 - 1,33 (m, 1H) 0,72 - 0,79 (m, 2H) 0,63 - 0,71 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 559,0.

Ejemplo 5

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2-cloropiridin-4-il)metil)malónico



Ejemplo 5

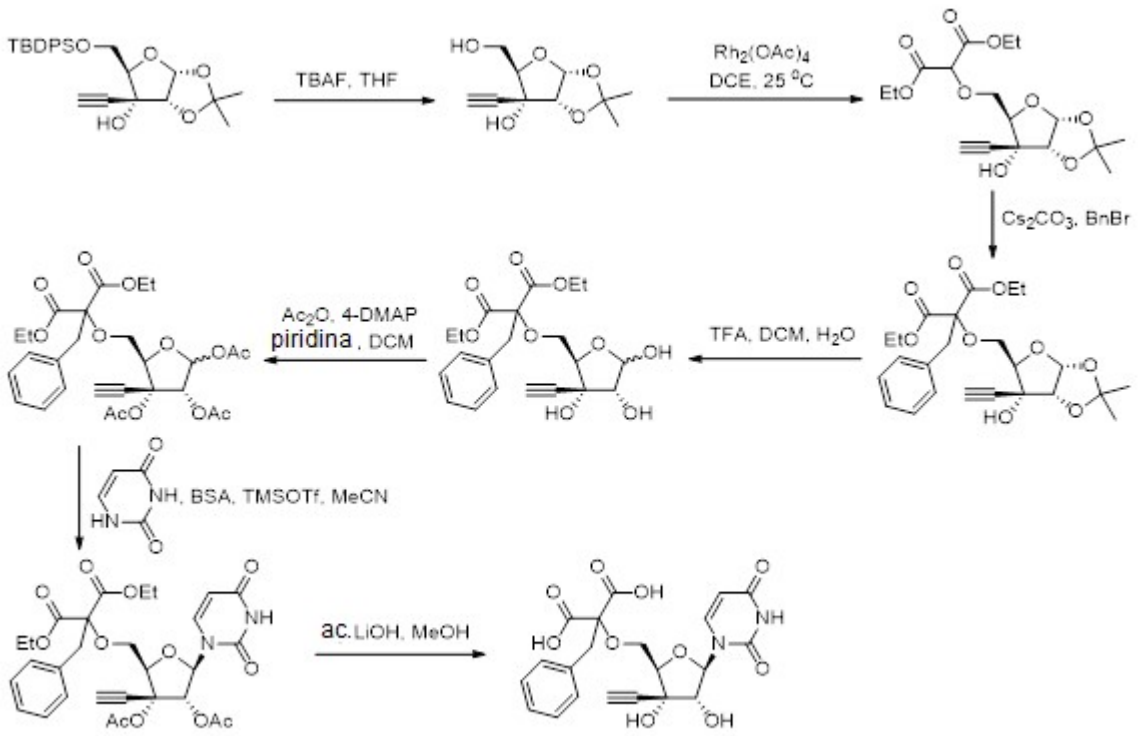
El procedimiento como se describió en el Ejemplo 1 anteriormediante la sustitución de BnBr con 2-

cloro-4-(clorometil)piridina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=5,13 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, *J*=5,13 Hz, 1H), 6,01 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J*=4,88, 2,75 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J*=10,07, 5,19 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J*=10,01, 2,63 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,05 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 553,1.

Ejemplo 6

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 6

Etapa 1:

A una mezcla de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (27,4 g, 55,39 mmol, 1 *eq*) en THF (250 mL) a 0 ºC se le agregó AcOH (2,38 mL, 41,54 mmol, 0,75 *eq*) en TBAF (1 M, 83,09 mL, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 15 h antes de separarse entre agua (800 mL) y EtOAc (300 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en SiO_2 (11–33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-5-(hidroximetil)-

2,2-dimetiltetrahidrofuro-[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (15,2 g, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2:

A una mezcla de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (15,2 g, 59,32 mmol, 1 *eq*) en dicloroetano (150 mL) a 0 ºC se le agregaron $Rh_2(OAc)_4$ (1,31 g, 2,97 mmol, 0,05 *eq*) y diazomalonato de dietilo (13,25 g, 71,18 mmol, 1,2 *eq*) en diclorometano (30 mL). La mezcla se agitó a 15 ºC en una atmósfera de N_2 durante 15 h antes de agregar una cantidad adicional de diazomalonato de dietilo (6 g) en diclorometano (15 mL). La mezcla se agitó adicionalmente a 15 ºC durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (11–33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro-[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (15 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinilo-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (14 g, 33,78 mmol, 1 *eq*) en DMF (140 mL) a 25 ºC se le agregaron Cs_2CO_3 (22,01 g, 67,57 mmol, 2 *eq*) y BnBr (6,02 mL, 50,68 mmol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h antes de filtrarla y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0–33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (13,3 g, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (13,20 g, 26,16 mmol, 1 *eq*) en DCM (100 mL) y H_2O (20 mL, 1,11 mol, 42 *eq*) se le agregó TFA (100 mL, 1,35 mol, 52 *eq*). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 12 h antes de agregar agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 10:1 a 1:3) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (7,8 g, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 5:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (7,8 g, 18,46 mmol, 1 *eq*) en piridina (70 mL) a 15 ºC se le agregaron 4-DMAP (6,77 g, 55,39 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (17,29 mL, 184,65 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó durante 15 h antes de agregar agua (400 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con HCl ac. 1 N (2 × 200 mL), $NaHCO_3$ ac. saturado (300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para proporcionar el producto deseado (7 g). Este producto se trituró con EtOH (10 mL) y se filtró para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (3,79 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto adicional levemente impuro (3 g).

Etapa 6:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (116 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) in MeCN (3 mL) a 25 ºC se le agregó uracilo (28 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq) y luego *N*,*O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (124 uL, 0,51 mmol, 2,4 eq). La suspensión resultante se calentó a 65 ºC durante 30 min a medida que se volvía transparente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y luego se agregó TMSOTf en gotas (46 uL, 0,25 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se dejó entibiar y se calentó a 65 ºC durante 3 h a medida que todo el material de partida se consumía. La reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturada ac. fría (3 mL) y se diluyó con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2 x 10 mL), salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (0-75 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2*H*)-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (104 mg, 82 % de rendimiento).

Etapa 7:

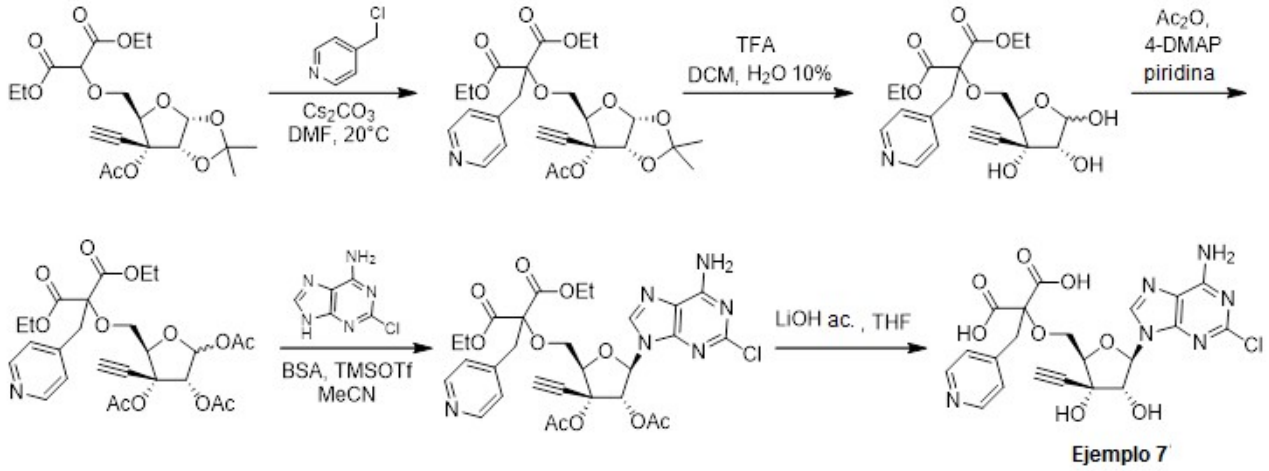
A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (100 mg, 0,166 umol, 1 *eq*) en una mezcla de THF (1 mL) y MeOH (2 mL) se le agregó una solución de LiOH ac. (1 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 24 h antes de que los volátiles orgánicos se eliminaran bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (2 mL) y se trató con HCl 1 N para ajustar el pH hasta 4. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (67 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,09 (bs, 1H), 7,86 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,33–7,16 (m, 5H), 6,01 (d, *J*=7 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J*=7 Hz, 1H), 4,22 (bs, 1H), 4,11–3,94 (m, 2H), 3,55–3,31 (m, 2H),

2,95 (s, 1H), ; LC/MS [M + H] = 461,0.

Ejemplo 7

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)malónico



Ejemplo 7

Etapa 1:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (1,2 g, 2,90 mmol, 1 *eq*) en DMF (20 mL) a 20 ºC se le agregó Cs_2CO_3 (6,60 g, 20,27 mmol, 7 *eq*) y clorhidrato de 4-(clorometil) piridina (1,90 g, 11,58 mmol, 4 *eq*). La mezcla se agitó durante 2 h antes de filtrarse y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (20 mL). El filtrado se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El extracto combinado se lavó con agua (2 x 50 mL), NH_4Cl saturado ac. (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en SiO_2 (14–33 % de EtOAc en éter petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)malonato de dietilo (900 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)-malonato de dietilo (900 mg, 1,78 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 mL) y H_2O (1 mL, 55,51 mmol, 31,18 *eq*) se le agregó TFA (5 mL, 67,53 mmol, 37,93 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo en bruto fue destilado en forma azeotrópica con DCM (3 x 10 mL) a presión reducida para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)malonato de dietilo en bruto (1,1 g) como un

aceite marrón.

Etapa 3:

A una mezcla de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)malonato de dietilo en bruto (1,1 g, 2,60 mmol, 1 *eq*) en piridina (8 mL) a 20 ºC se le agregaron 4-DMAP (952,17 mg, 7,79 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (2,43 mL, 25,98 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó durante 12 h antes de separarse entre agua (30 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto combinado se lavó con agua (20 mL), HCl 0,5 N ac. (2 x 10 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en SiO_2 (25–50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(piridin-4-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (640 mg, 45 % de rendimiento) como un jarabe marrón.

Etapa 4:

A una mezcla de 2-(piridin-4-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (40 mg, 72,79 umol, 1 *eq*) y 2-cloro-adenina (13,58 mg, 80,07 umol, 1,1 *eq*) en MeCN (1,5 mL) se le agregó BSA (44,98 uL, 181,98 umol, 2,5 *eq*) a 25 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y agregarse luego TMSOTf en gotas (26,31 uL, 145,58 umol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 h y luego a 65 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado ac. (6 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)-malonato de dietilo (13 mg, 26 % de rendimiento) se obtuvo como una goma amarilla.

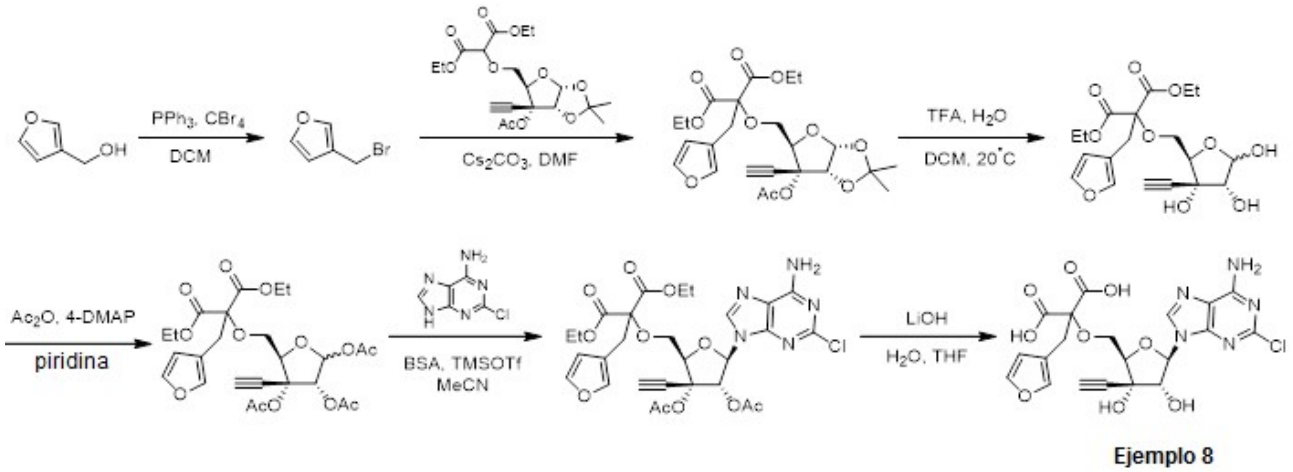
Etapa 5:

A una mezcla de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetil)-malonato de dietilo (50 mg, 75,87 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se agregó LiOH 1 N ac. (1 mL). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 1 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se ajustó el pH 6-7 con una solución de de HCl 2 N ac. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título (34 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,50 (bs, 1H), 8,32 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J*=5 Hz, 2H), 6,01 (d, *J*=7 Hz, 1H), 4,80 (d, *J*=6 Hz, 1H), 4,38 (q, *J*=3 Hz, 1H), 4,10–3,95 (m, 2H), 3,45 (bs, 2H), 3,06 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 519,0.

Ejemplo 8

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)malónico



Ejemplo 8

Etapa 1:

A una mezcla de PPh_3 (4,28 g, 16,31 mmol, 1,6 *eq*) y CBr_4 (4,06 g, 12,23 mmol, 1,2 *eq*) en DCM (20 mL) a 0 ºC a una atmósfera de N_2 se le agregó furan-3-ilmetanol (1 g, 10,19 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 mL) en gotas. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)furano en bruto (2,9 g) como una goma amarilla que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinilo-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (1 g, 2,41 mmol, 1 *eq*) en DMF (5 mL) a 20 ºC se le agregaron Cs_2CO_3 (2,36 g, 7,24 mmol, 3 *eq*) y 3-(bromometil)furano en bruto (2,9 g) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó durante 2 h antes de separarse entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 15 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 mL), NH_4Cl saturado ac. (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en SiO_2 (10–25 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)malonato de dietilo (375 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-

il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)-malonato de dietilo (375 mg, 758,36 umol, 1 *eq*) in DCM (2 mL) y H_2O (0,4 mL, 22,20 mmol, 29 *eq*) se le agregó TFA (2 mL, 27,01 mmol, 36 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h antes de concentrarse bajo presión reducida para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)malonato de dietilo en bruto (420 mg) como un aceite que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

A una mezcla de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)malonato de dietilo en bruto (420 mg, 1,02 mmol, 1 *eq*) en piridina (4 mL) a 20 ºC se le agregó Ac_2O (954 uL, 10,18 mmol, 10 *eq*) y 4-DMAP (373 mg, 3,06 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó durante 12 h antes de separarse entre agua (15 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 20 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (10 mL), HCl 0,5 N ac. (2 x 5 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc =3:1) para proporcionar 2-(furan-3-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (95 mg, 17 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 5:

A una mezcla de 2-(furan-3-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (50 mg, 92,85 umol, 1 *eq*) y 2-cloro-adenina (17,32 mg, 102,14 umol, 1,1 *eq*) en MeCN (1,2 mL) se le agregó BSA (57,38 uL, 232,13 umol, 2,5 *eq*) a 25 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y agregarse luego TMSOTf en gotas (33,56 uL, 185,70 umol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 h y luego a 65 ºC durante 2 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente e inactivarse con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturada (2 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)malonato de dietilo (17 mg, 29 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 6:

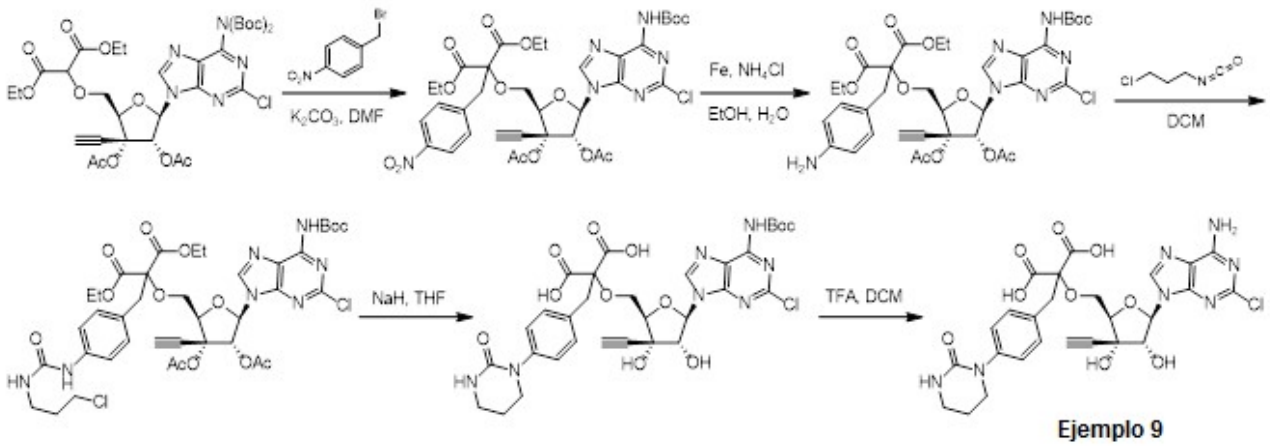
A una mezcla de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(furan-3-ilmetil)-malonato de dietilo (33 mg, 50,92 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se agregó LiOH 1 N ac. (1 mL). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 3 h antes de extraerse con EtOAc (2 mL). Se eliminó la capa orgánica. La fase acuosa se ajustó a pH 2-3 con HCL 2 N ac. antes de extraerse con EtOAc (4 x 5 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una

mezcla de MeCN (1 mL) y H_2O (1 mL) y luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,48 (s, 1H) 7,81 (br s, 2H) 7,35 (s, 2H) 6,29 (s, 1H) 6,22 (br s, 1H) 6,02 (br d, *J*=6,50 Hz, 1H) 5,83 (d, *J*=7,50 Hz, 1H) 4,75 - 4,90 (m, 1H) 4,16 (dd, *J*=4,75, 2,75 Hz, 1H) 3,92 (br dd, *J*=10,07, 5,07 Hz, 1H) 3,77 (br d, *J*=8,00 Hz, 1H) 3,48 (s, 1H) 3,08 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 507,9.

Ejemplo 9

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)bencil)malónico



Etapa 1:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi-)malonato de dietilo (7,26 g, 4,92 mmol, 1 *eq*) en DMF (80 mL) a 25 ºC se le agregó K_2CO_3 (13,60 g, 98,40 mmol, 20 *eq*). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y luego se agregó 1-(bromometil)-4-nitro-benceno (15,94 g, 73,80 mmol, 15 *eq*). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h antes se diluyó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo : EtOAc = 10:1–2:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-nitrobencil)malonato de dietilo (2,36 g) se obtuvo como una goma marrón.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-nitrobencil)-malonato de dietilo (2,26 g, 2,81 mmol, 1 eq) in

EtOH (23 mL) a 0 ºC se le agregó Fe (786 mg, 14,07 mmol, 5 eq) y NH_4Cl (151 mg, 2,81 mmol, 1 eq) en H_2O (8,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 4 h antes de filtrarse y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó mediantecromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo : EtOAc = 1:0 – 1:1) para proporcionar 2-(4-aminobencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (280 mg) como una espuma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de 2-(4-aminobencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo (280 mg, 362,14 umol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) a 0 ºC se le agregó 1-cloro-3-isocianatopropano (86,59 mg, 724,28 umol, 2 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:0–1:1) para proporciona 2-(4-(3-(3-cloropropl)ureido)-bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de etilo (120 mg, 33 % de rendimiento) como una espuma.

Etapa 4:

A una solución de 2-(4-(3-(3-cloropropil)ureido)bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (120 mg, 134,42 umol, 1 *eq*) in THF (1,2 mL) a 0 ºC se le agregó NaH (11 mg, 268,84 umol, 60 % en aceite mineral, 2 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h antes de inactivarse con H_2O (0,2 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó luego a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3-4 con una solución de HCL 1 N ac. y se extrajo luego con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se lavó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-tetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico en bruto (77 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5:

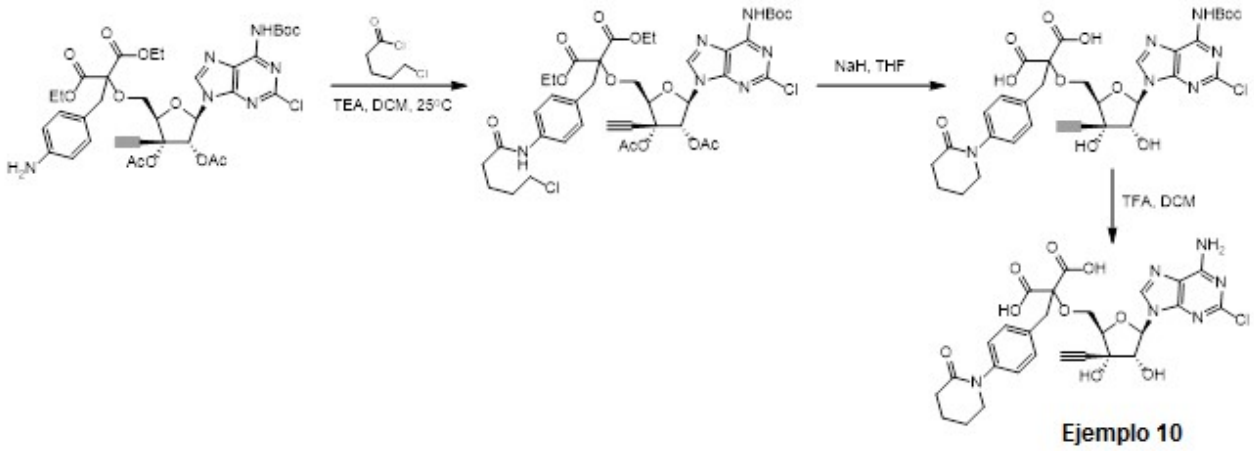
A una solución de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico en bruto (76 mg, 106,13 umol, 1 *eq*) en DCM (0,5 mL)) a 0 ºC se le agregó TFA (0,25 mL, 3,38 mmol, 32 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h antes de concentrarse. El residuo se redisolvió con una solución $NaHCO_3$ ac. saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del

título (8,6 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,28 (s, 1H), 7,11 (d, *J*=8,52 Hz, 2H), 7,02 (d, *J*=8,52 Hz, 2H), 5,99 (d, *J*=7,44 Hz, 1H), 4,79 (d, *J*=7,41 Hz, 1H), 4,29 (t, *J*=2,76 Hz, 1H), 4,01–3,91 (m, 2H), 3,54–3,41 (m, 4H), 3,36–3,32 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,03–1,94 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 616,2.

Ejemplo 10

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)bencil)malónico



Ejemplo 10

Etapa 1:

A una solución de ácido 2-(4-aminobencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo en bruto (140 mg, 160 umol, 1 eq) in DCM (2 mL) a 25 ºC se le agregó TEA (107 mg, 1,06 mmol, 147 uL, 6,59 eq) y seguido de cloruro de 5-cloropentanoilo (24,9 uL, 192 umol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 1 h antes de dividirse entre DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-(4-(5-cloropentanamido)-bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (130 mg, 69 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2:

A una solución de 2-(4-(5-cloropentanamido)-bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo (104 mg, 105 umol, 1 eq) en THF (2 mL) a 25 ºC se le agregó NaH (25,2 mg, 630 umol, 60 % en aceite mineral, 6 eq). La mezcla se agitó durante 4 h antes de inactivarse con H_2O (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 14 h antes de dividirse entre EtOAc (10 mL) y agua (20 mL). La fase

acuosa se acidificó hasta pH 5-6 con una solución de HCl 2 N ac. antes de dividirse entre EtOAc (20 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)bencil)malónico (58 mg) como una goma incolora.

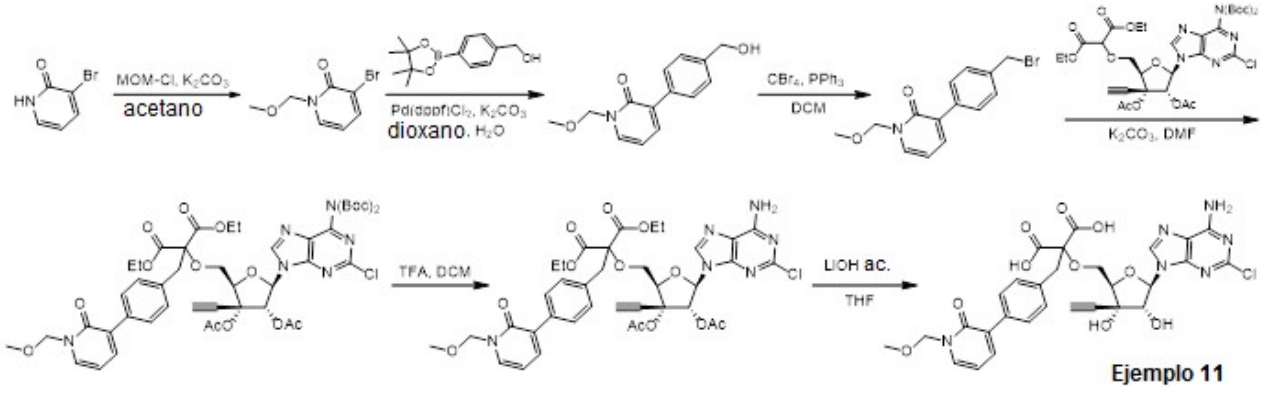
Etapa 3:

A una mezcla de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)bencil)malónico (58 mg, 81umol, 1 eq) en DCM (500 uL) se le agregó TFA (400 uL, 5,40 mmol, 67 eq). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con LiOH 2 N ac. (500 uL). Se dividió la mezcla entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH 5-6 con una solución de HCl 2 M ac. La fase acuosa se dividió entre EtOAc (2 x 20 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (6,9 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (s, 1H) 7,33 (d, *J*=8,53 Hz, 2H) 6,98 (d, *J*=8,28 Hz, 2H) 5,98 (d, *J*=7,53 Hz, 1H) 4,79 (m, 1H) 4,28 (t, *J*=2,76 Hz, 1H) 4,04 (br s, 2H) 3,39 - 3,54 (m, 4H) 3,05 (s, 1H) 2,43 (m, 2H) 1,88 (br t, *J*=2,89 Hz, 4H); LC/MS [M + H] = 615,3.

Ejemplo 11

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(metoximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ill)bencil)malónico



Etapa 1:

A una solución de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona (2,25 g, 12,93 mmol, 1 *eq*) en acetona (40 mL) a 25 ºC se le agregó K_2CO_3 (4,47 g, 32,33 mmol, 2,5 *eq*). La suspensión se agitó durante 0,5 h y luego se agregó MOM-Cl (2,79 mL, 36,76 mmol, 2,84 *eq*) en gotas. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h antes de diluirse con agua (40 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se

purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (20-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-1-(metoxi-metil)-piridin-2(1*H*)-ona (1,22 g, 43 % de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa 2:

A una solución de 3-bromo-1-(metoximetil)piridin-2(1*H*)-ona (1,38 g, 6,33 mmol, 1 *eq*) y (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (1,06 g, 6,96 mmol, 1,1 *eq*) en dioxano (12 mL) se le agregó K_2CO_3 (2,62 g, 18,99 mmol, 3 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (463 mg, 632,89 umol, 0,1 *eq*) y H_2O (4 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 min antes de calentarse luego a 80 ºC durante 16 h en una atmósfera de N_2. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (50-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(metoximetil)piridin-2(1*H*)-ona (1,30 g, 84 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de PPh_3 (8,34 g, 31,80 mmol, 6 *eq*) en DCM (50 mL) a -25 ºC se le agregó CBr_4 (10,55 g, 31,80 mmol, 6 *eq*). La suspensión amarilla se agitó a -25 ºC durante 1 h y luego se agregó una solución de 3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(metoximetil)-piridin-2(1*H*)-ona (1,30 g, 5,30 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) en gotas. La suspensión amarilla se agitó a -25 ºC durante 0,5 h ante de diluirse con MTBE (180 mL). El precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto (2,8 g) como una goma amarilla. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (30-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-(bromometil)fenil)-1-(metoximetil)-piridin-2(1*H*)-ona (760 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-malonato de dietilo (100 mg, 130,18 umol, 1 *eq*) en DMF (1,5 mL) a 20 ºC se le agregó K_2CO_3 (53,97 mg, 390,54 umol, 3 *eq*). La suspensión se agitó durante 0,5 h y luego se agregó 3-(4-(bromometil)fenil)-1-(metoximetil)piridin-2(1*H*)-ona (44,13 mg, 143,20 umol, 1,1 *eq*). La suspensión se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 mL). La capa orgánica combinada se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(*N,N*'-bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(metoximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-malonato de dietilo (71 mg, 55 % de rendimiento) como un jarabe

transparente.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(*N,N*'-bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(1-(metoximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-malonato de dietilo (68 mg, 68,31 umol, 1 *eq*) en DCM (1,7 mL) a 0 ºC se le agregó TFA (0,3 mL, 4,05 mmol, 59 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturado para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 mL). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el producto en bruto (98 mg) como una goma amarilla. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(1-(metoximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-malonato de dietilo (21 mg, 38 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

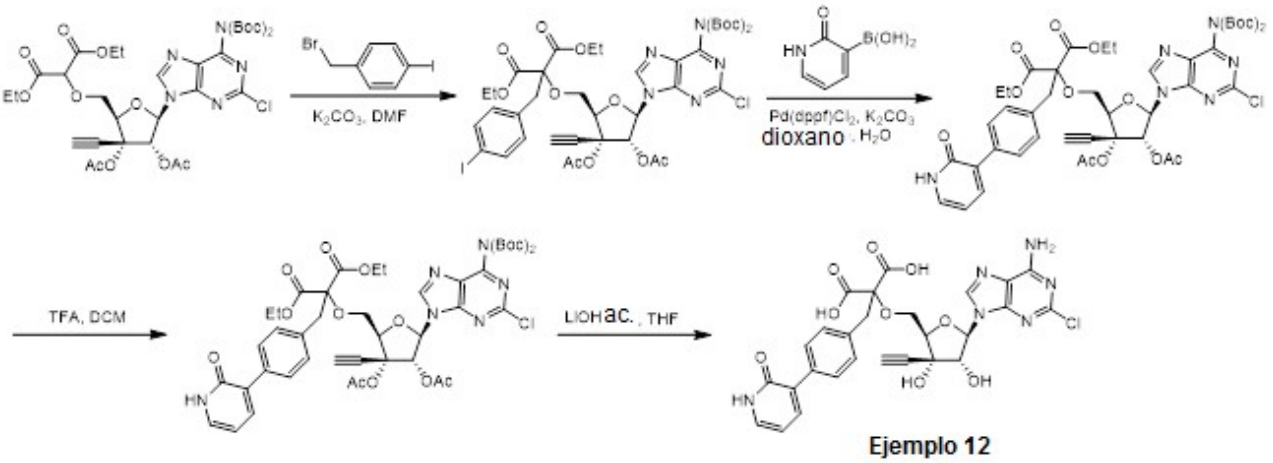
Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(metoxi-metil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (20 mg, 25,15 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (503 uL, 20 eq.). La mezcla se agitó a 18 ºC durante 22 h antes de acidificarse hasta pH 2 con HCl 1 ac. y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y la fracción se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (2,1 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,45 (br s, 1H), 7,81 (br s, 2H), 7,67 (dd, *J*=6,75, 1,75 Hz, 1H), 7,51 (br d, *J*=6,75 Hz, 1H), 7,36 (br d, *J*=6,88 Hz, 2H), 7,20 (br d, *J*=7,50 Hz, 2H), 6,33 (t, *J*=6,75 Hz, 1H), 6,20 (br s, 1H), 6,01 (br d, *J*=6,88 Hz, 1H), 5,82 (d, *J*=7,50 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,65–4,89 (m, 1H), 4,06–4,23 (m, 1H) 3,88–4,06 (m, 1H), 3,67–3,86 (m, 1H), 3,40–3,52 (m, 3H), 3,18–3,30 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 655,1.

Ejemplo 12

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-malónico



Ejemplo 12

Etapa 1:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-malonato de dietilo (12,59 g, 16,39 mmol, 1 *eq*) y 1-(bromometil)-4-yodo-benceno (48,67 g, 163,90 mmol, 10 *eq*) en DMF (120 mL) a 20 ºC se le agregó K_2CO_3 (33,98 g, 245,85 mmol, 15 *eq*). La solución se agitó durante 16 h antes de diluirse con agua (200 mL) y extraerse con acetato de etilo (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (400 mL), salmuera (400 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (15–40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)-malonato de dietilo (2,94 g, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (1,10 g, 1,12 mmol, 1 *eq*) y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico (310,53 mg, 2,24 mmol, 2 *eq*) en dioxano (12 mL) se le agregó K_2CO_3 (463,41 mg, 3,35 mmol, 3 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (81,78 mg, 111,77 umol, 0,1 *eq*) y H_2O (4 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 80 ºC durante 1 h en una atmósfera de N_2. La mezcla oscura se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (40–100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (220 mg, 21 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (180 mg, 189,20 umol, 1 *eq*) en DCM (2,4 mL) se le agregó TFA (0,6 mL, 8,10 mmol, 43 *eq*). La solución amarilla se agitó a 20 ºC durante 2,5 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (5 mL) y extraerse con acetato de etilo (3 x 4 mL). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el producto en bruto (108 mg) como una goma amarilla. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-oñ)-3-etinilltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-malonato de dietilo (23 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

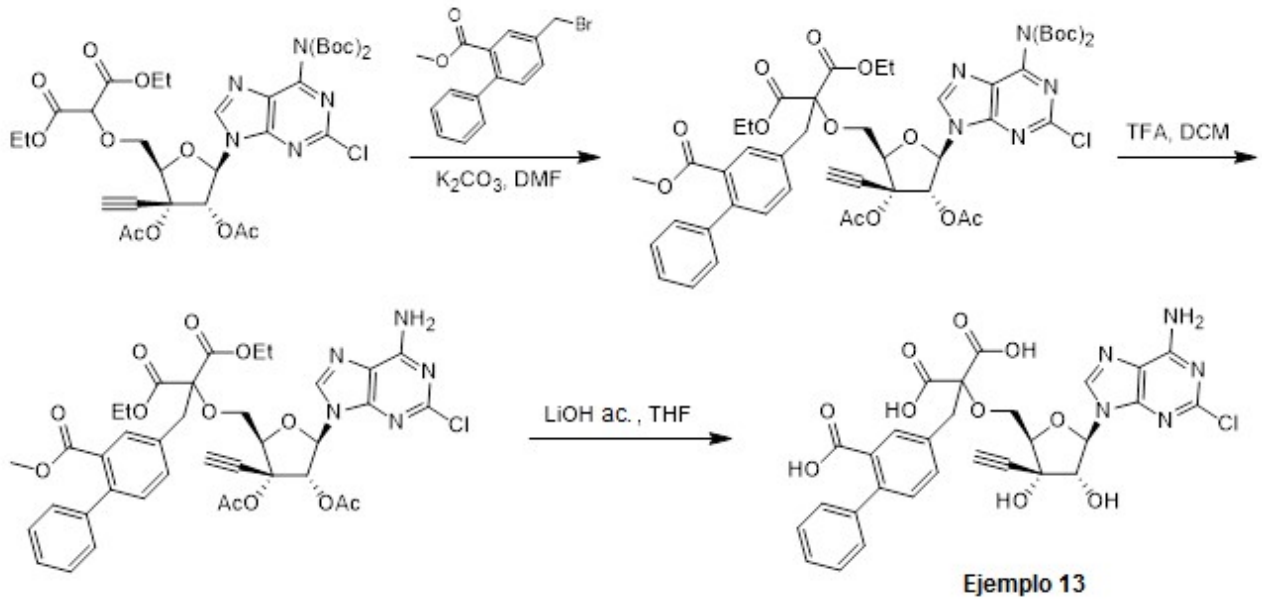
Etapa 4:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (23 mg, 30,62 umol, 1 *eq*) en THF (2,5 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (0,6 uL, 20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 4 h antes de acidificarse hasta pH 6 con HCl 1 N ac. y se concentró para proporcionar el producto en bruto (32 mg) como una goma amarilla. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 % de FA)-ACN]; B %: 15 %-35 %, 10min). El producto se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (2,1 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,46 (dd, *J*=6,88, 1,63 Hz, 1H), 7,28–7,34 (m, 5H), 6,39 (t, *J*=6,75 Hz, 1H), 5,96 (d, *J*=7,38 Hz, 1H), 4,77–4,84 (m, 1H), 4,29 (t, *J*=2,88 Hz, 1H), 4,03 (d, *J*=2,75 Hz, 2H), 3,38–3,51 (m, 2H), 3,04 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 611,0.

Ejemplo 13

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)malónico



Ejemplo 13

Etapa 1:

A una mezcla de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (99,87 mg, 130,01 umol, 1 *eq*) en DMF (0,5 mL) se le agregó K_2CO_3 (53,90 mg, 390,03 umol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 0,5 h y luego se agregó 4-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (79,35 mg, 260,02 umol, 2 *eq*) que se preparó de acuerdo con el procedimiento informado por D. Stoermer et ál (*J. of Med. Chem.* **2012**, *55*, 5922-5932). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 15,5 h antes de diluirse con agua (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2-(metoxi-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)malonato de dietilo (70 mg, 53 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)malonato de dietilo (70 mg, 70,53 umol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (0,5 mL, 6,75 mmol, 96 eq). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. saturado hasta pH 7-8 y extraerse con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 8 mL) y salmuera (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-

(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)-metoxi)-2-((2-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)malonato de dietilo (40 mg, 71 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

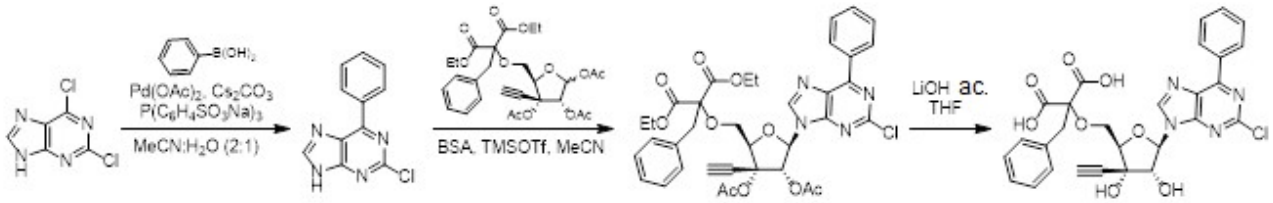
Etapa 3:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2-(metoxi-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)malonato de dietilo (30 mg, 37,87 umol, 1 eq) en THF (1 mL) se agregó LiOH 1 M ac. (568 uL, 15 eq.). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 20 h antes de diluirse con agua (1 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 2 mL). Se eliminó la capa orgánica. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 2 N ac. para producir un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el producto deseado (28 mg) como el primer cultivo. La fase ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (4 x 2 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el segundo cultivo (10 mg) como un sólido blanco. Estos dos cultivos se combinaron y se purificaron mediante HPLC preparativa y la fracción se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,24–7,32 (m, 3H), 7,12 (dd, *J*=7,1, 2,3 Hz, 2H), 7,07 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 5,99 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,02–4,16 (m, 2H), 3,43–3,60 (m, 2H), 3,03 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 638,2.

Ejemplo 14

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-fenil-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 14

Etapa 1:

A una solución de 2,6-dicloroadenina (0,8 g, 4,23 mmol, 1 *eq*) en H_2O (10 mL) y MeCN (5 mL) se le agregó ácido fenilborónico (464,49 mg, 3,81 mmol, 0,9 *eq*), Cs_2CO_3 (3,45 g, 10,58 mmol, 2,5 *eq*), $Pd(OAc)_2$ (47,51 mg, 211,64 umol, 0,05 *eq*) y trisodio;3-bis(3-sulfonatofenil)fosfanilbencenosulfonato (601,50 mg, 1,06 mmol, 0,25 *eq*) a 20 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 110 ºC durante 2 h antes de dejarse enfriar y diluirse con H_2O (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con una mezcla de éter de petróleo (9 mL) y EtOAc (3 mL)

para proporcionar 2-cloro-6-fenil-9*H*-purina (140 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2:

A una solución de 2-cloro-6-fenil-9*H*-purina (321,05 mg, 585,30 umol, 1 *eq*) en MeCN (0,5 mL) se le agregó 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (135 mg, 585,30 umol, 1 *eq*) y BSA (347 uL, 1,40 mmol, 2,4 *eq*) a 15 ºC. La mezcla se agitó a 65 ºC durante 30 min a medida que se tornaba transparente. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y luego se agregó TMSOTf en gotas (126,91 uL, 702,35 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 0 ºC 10 min y luego a 65 ºC durante 3 h antes de que se enfriara y se inactivara con $NaHCO_3$ ac. saturado (40 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mL, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL) y se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (petróleo: EtOAc = 1:0 – 1:1) primero y luego mediante TLC preparativa (petróleo : EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-fenil-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (135 mg) como una goma amarilla.

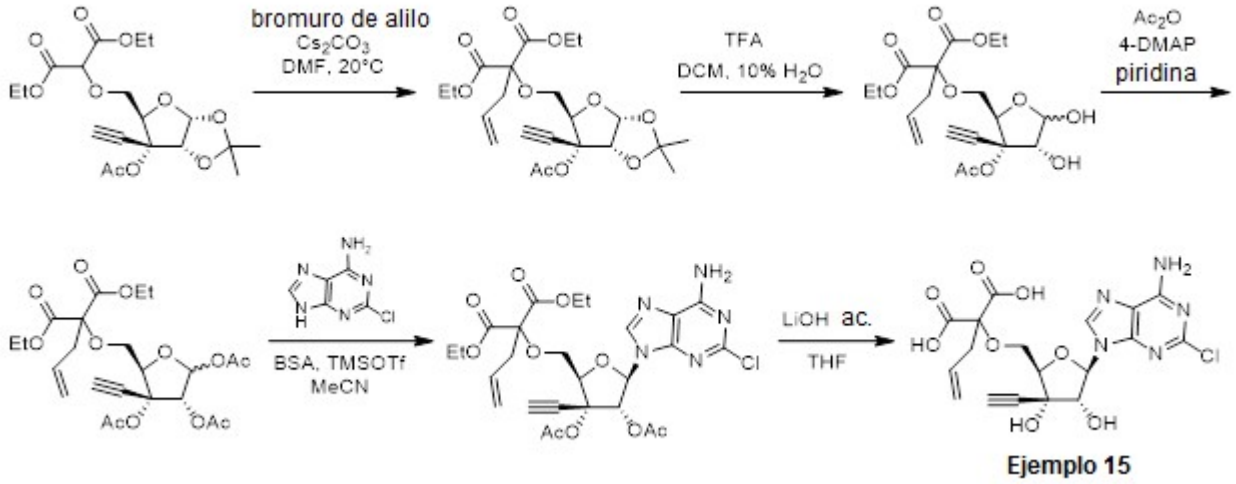
Etapa 3:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-fenil-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (135 mg, 187,73 umol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (78,77 mg, 1,88 mmol, 10 *eq*) en H_2O (0,2 mL) a 20 ºC. La mezcla se agitó a 45 ºC durante 2 h antes de diluirse con H_2O (10 mL) y con EtOAc (2 mL). La capa orgánica se descartó y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N ac. hasta pH 2-3. Luego, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (27,6 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,75 - 8,81 (m, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 3H), 7,07 - 7,22 (m, 5H), 6,03 (d, *J*=6,53 Hz, 1H), 4,62 (d, *J*=6,53 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J*=6,90, 2,64 Hz, 1H), 3,72 (br dd, *J*=9,91, 7,15 Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,03 (br d, *J*=1,51 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 579,1.

Ejemplo 15

Síntesis de ácido 2-alil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 15

Etapa 1:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (600 mg, 1,45 mmol, 1 eq) en DMF (1 mL) se le agregó bromuro de alilo (263 mg, 2,17 mmol, 1,5 eq) y Cs_2CO_3 (943 mg, 2,90 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de diluirse con agua (15 mL) y extraerse con EtOAc (4 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidro-furo[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metoxi)-2-alilmalonato de dietilo en bruto (685 mg) como una goma incolora.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-alilmalonato de dietilo en bruto (685 mg, 1,51 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se le agregaron TFA (5 mL, 67,53 mmol, 45 eq) y H_2O (1 mL, 55,51 mmol, 37 eq). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (15 mL) y ajustarse el pH hasta 7-8 con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (4 x 12 mL; 10:1/v:v). El extracto combinado se lavó con $NaHCO_3$ saturado ac. (8 mL), salmuera (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-alilmalonato de dietilo en bruto (580 mg) como una goma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-alilmalonato de dietilo en bruto (580 mg, 1,40 mmol, 1 eq) en piridina (5 mL) se le agregó Ac_2O (1,31 mL, 14,00 mmol, 10 eq) y 4-DMAP (513 mg, 4,20 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 15 antes de diluirse con agua (15 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 10 mL). El extracto combinado se lavó

con HCl 0,5 N ac. (2 x 8 mL), $NaHCO_3$ (2 x 8 mL), salmuera (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1 – 2:1) para proporcionar (420 mg, 60 % de rendimiento) como una goma incolora.

Etapa 4:

A una mezcla de 2-alil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (360 mg, 722,20 umol, 1 eq) y 2-cloro-9*H*-purin-6-amina (135 mg, 794,42 umol, 1,1 eq) en MeCN (5 mL) se le agregó BSA (446,28 uL, 1,81 mmol, 2,5 eq) a 25 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 65 ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y luego se agregó TMSOTf en gotas (261,00 uL, 1,44 mmol, 2 eq) en MeCN (1 mL). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 3 h antes de dejarse enfriar e inactivarse con una solución de $NaHCO_3$ saturado ac. (15 mL). Luego la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL), se lavó con salmuera saturada (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (20–40 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-alil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (190 mg) como una goma incolora.

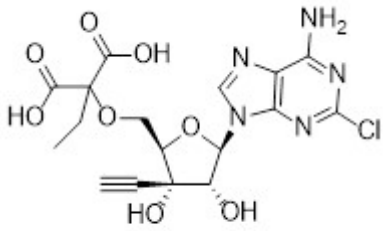
Etapa 5:

A una solución de 2-alil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (100 mg, 164,47 umol, 1 eq) en THF (0,5 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (6,90 mg, 164,47 umol, 1 eq). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 1 h antes de diluirse con agua (6 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 4 mL). Se eliminó la capa orgánica. El pH de la fase acuosa se ajustó hasta 2 con una solución de HCl 2 M ac. Luego, la fase ac. se extrajo con EtOAc (4 x 6 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 mL), se secaron Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en una mezcla de MeCN (1 mL) y agua (1 mL) y luego se liofilizó directamente para proporcionar el compuesto del título (65,2 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,83 (s, 1H) 6,05 (d, *J*=7,5 Hz, 1H) 5,84 (br dd, *J*=17,2, 10,2 Hz, 1H) 5,15 (dd, *J*=17,2, 1,6 Hz, 1H) 4,99 - 5,05 (m, 2H) 4,27 (t, *J*=2,5 Hz, 1H) 4,00 (dd, *J*=10,2, 2,6 Hz, 1H) 3,79 (dd, *J*=10,3, 2,8 Hz, 1H) 3,06 (s, 1H) 2,88 (d, *J*=7,3 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 467,9.

Ejemplo 16

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi) -2-etilmalónico



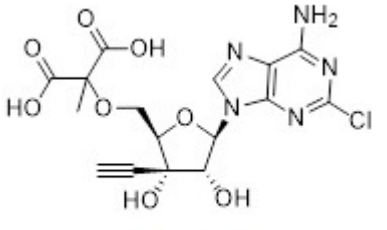
Ejemplo 16

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 15 anterior, pero con la sustitución del bromuro de alilo con EtBr proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 - 8,83 (m, 1H) 7,81 (br s, 2H) 5,91 - 6,40 (m, 2H) 5,83 (d, *J*=7,88 Hz, 1H) 4,91 (d, *J*=7,75 Hz, 1H) 4,14 (t, *J*=2,88 Hz, 1H) 3,75 (dd, *J*=10,26, 3,25 Hz, 1H) 3,56 (s, 1H) 3,47 - 3,51 (m, 1H) 1,93 - 2,04 (m, 2H) 0,76 (t, *J*=7,38 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 455,9.

Ejemplo 17

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi) -2-metilmalónico



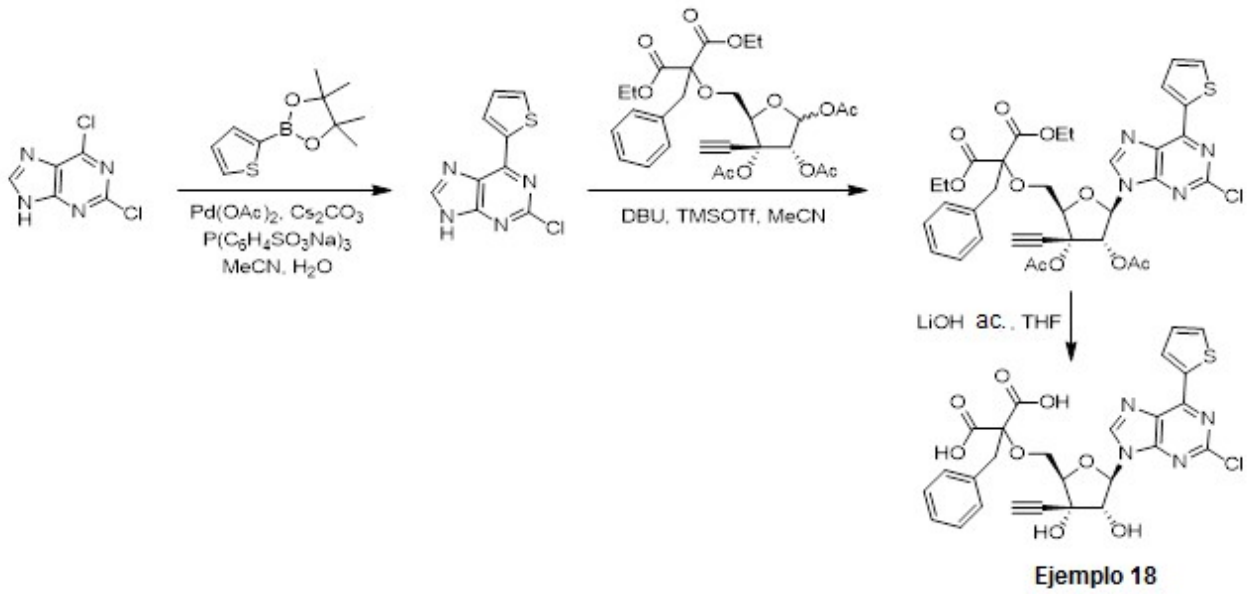
Ejemplo 17

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 15 anterior, pero con la sustitución del bromuro de alilo con bromuro de metilo, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,38 (br s, 2H) 8,69 (s, 1H) 7,82 (br s, 2H) 6,17 (br s, 1H) 5,98 (br d, *J*=7,25 Hz, 1H) 5,82 (d, *J*=7,63 Hz, 1H) 4,85 (br t, *J*=6,94 Hz, 1H) 4,15 (t, *J*=2,75 Hz, 1H) 3,83 (dd, *J*=10,13, 3,25 Hz, 1H) 3,53 - 3,65 (m, 2H) 1,52 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 441,8.

Ejemplo 18

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(tiofen-2-il)-9*H*-purin-9-il)-3- etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi) malónico



Ejemplo 18

Etapa 1:

A una mezcla de 2-cloroadenina (800 mg, 4,23 mmol, 1 *eq*) en MeCN (5 mL) y H_2O (10 mL) a 20 ºC bajo una atmósfera de N_2 se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (800,37 mg, 3,81 mmol, 0,9 *eq*), $Pd(OAc)_2$ (47,51 mg, 211,64 umol, 0,05 *eq*), Cs_2CO_3 (3,45 g, 10,58 mmol, 2,5 *eq*) y sal trisódica de ácido trifenilfosfina-3,3'-3"-trisulfónico (601,50 mg, 1,06 mmol, 0,25 *eq*). La mezcla se agitó a 110 ºC durante 3 h antes de dejarse enfriar y dividirse entre EtOAc (3 x 20 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se trituró con (éter de petróleo : EtOAc = 3:1) y se dejó reposar durante 14 h. El precipitado se recolectó mediante filtración con succión y se secó para proporcionar 2-cloro-6-(tiofen-2-il)-9*H*-purina (190 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2:

A una mezcla de 2-cloro-6-(tiofen-2-il)-9*H*-purina (140 mg, 591,51 umol, 1 *eq*) y 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (324,47 mg, 591,51 umol, 1 *eq*) en MeCN (3 mL) a 0 ºC se le agregó DBU (267 uL, 1,77 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min y se agregó luego TMSOTf en gotas (481 uL, 2,66 mmol, 4,5 *eq*). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y luego a 65 ºC bajo una atmósfera de N_2 durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se dividió entre EtOAc (3 x 20 mL) y $NaHCO_3$ saturado ac. (2 x 10 mL). La fase orgánicacombinada se lavó con salmuera **(**2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 2:1) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(tiofen-2-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (150 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco.

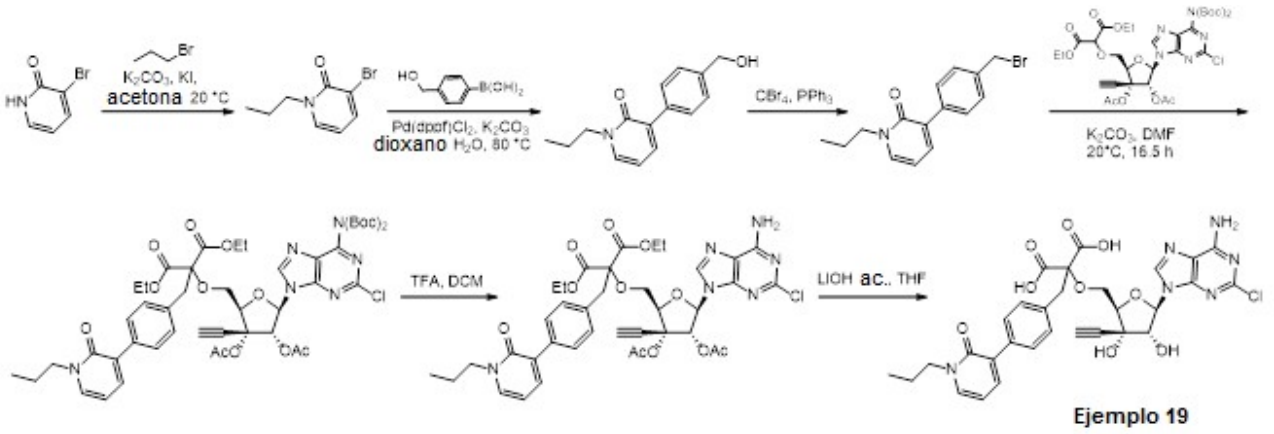
Etapa 3:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(tiofen-2-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (150 mg, 206,85 umol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se le agregó $LiOH·H_2O$ (2 M, 2 mL, 19,34 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h antes de dividirse entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH ~2 con una solución de HCl 2 M ac. La fase acuosa se dividió entre EtOAc (40 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; % de B: 43 %-63 %,10 min) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (31,6 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,87 (s, 1H) 8,60 (dd, *J*=3,76, 1,25 Hz, 1H) 8,02 (dd, *J*=5,02, 1,00 Hz, 1H) 7,36 (dd, *J*=4,89, 3,89 Hz, 1H) 7,16 - 7,28 (m, 2H) 6,93 - 7,10 (m, 3H) 6,31 (br s, 1H) 6,11 (br d, *J*=6,02 Hz, 1H) 5,99 (d, *J*=7,53 Hz, 1H) 4,88 - 4,97 (m, 1H) 4,23 (dd, *J*=4,27, 2,76 Hz, 1H) 3,99 (br dd, *J*=10,42, 4,39 Hz, 1H) 3,84 (br d, *J*=8,53 Hz, 1H) 3,56 (s, 1H) 3,26 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 585,0.

Ejemplo 19

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2- (4-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



Ejemplo 19

Etapa 1:

A una solución de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona (3 g, 17,24 mmol, 1 *eq*) en acetona (100 mL) se le agregó K_2CO_3 (11,91 g, 86,21 mmol, 5 *eq*). La suspensión se agitó a 20 ºC durante 0,5 h y luego se agregó 1-bromopropano (4,71 mL, 51,73 mmol, 3 *eq*) y KI (859 mg, 5,17 mmol, 0,3 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h. La cantidad adicional de 1-bromopropano (1,0 g) se le agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a 20 ºC durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), y se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante Combi-Flash (gel de sílice, 20-

60 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona (1,23 g, 33 % de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa 2:

A una solución de 3-bromo-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona (1,79 g, 8,28 mmol, 1 *eq*) y ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico (1,38 g, 9,11 mmol, 1,1 *eq*) en dioxano (18 mL) se le agregó K_2CO_3 (3,43 g, 24,84 mmol, 3 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (606 mg, 828,00 umol, 0,1 *eq*) y H_2O (6 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 80 ºC durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (gel de sílice, 30-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona (1,84 g, 91 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Etapa 3:

A una solución de PPh_3 (1,94 g, 7,40 mmol, 6 *eq*) en DCM (15 mL) se le agregó CBr_4 (2,45 g, 7,40 mmol, 6 *eq*) a –25 ºC. La solución amarilla se agitó a –25 ºC durante 1 h y se agregó 3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona (300 mg, 1,23 mmol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) en gotas. La suspensión amarilla se agitó a -25 ºC durante 0,5 h para producir una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (50 mL) para producir más precipitado. El precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna de gel de sílice, 10–100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-(bromometil)fenil)-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona (243 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa 4:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)- 3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (554 mg, 721,20 umol, 1 *eq*) in DMF (5 mL) se le agregó K_2CO_3 (299,03 mg, 2,16 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 0,5 h y luego se agregó 3-(4-(bromometil)fenil)-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona (242,91 mg, 793,32 umol, 1,1 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (30 mL) y extraerse mediante EtOAc (4 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), se secósobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (gel de sílice, 20–30 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-malonato de dietilo (209 mg) como una goma incolora.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (209 mg, 210,38 umol, 1 *eq*) en DCM (2 mL) a 0 ºC se le agregó TFA (0,7

mL, 9,45 mmol, 44,94 *eq*). La solución se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (gel de sílice 30–70 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidro-piridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (91 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco.

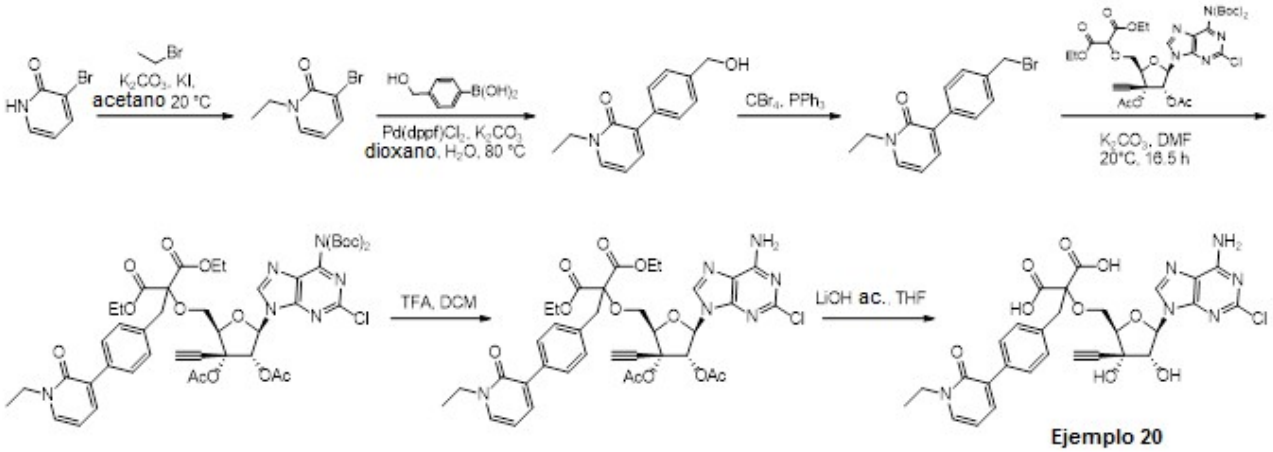
Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidro-piridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (91 mg, 114,72 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se le agregó LiOH 1 N ac. (1 mL). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2,5 h antes de diluirla con agua (5 mL) y la solución resultante se lavó con EtOAc (2 x 10 mL). El extracto orgánico se desechó. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl 2 N ac. y luego se extrajo con EtOAc (4 x 8 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (5 mL) y agua (20 mL) y se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=6,80, 2,0 Hz, 1H), 7,28–7,39 (m, 5H), 6,34 (t, *J*=6,9 Hz, 1H) ,5,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07–4,15 (m, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,3, 2,8 Hz, 1H), 3,92 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 3,39–3,58 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 1,65–1,80 (m, 2H), 0,94 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 653,1.

Ejemplo 20

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



Ejemplo 20

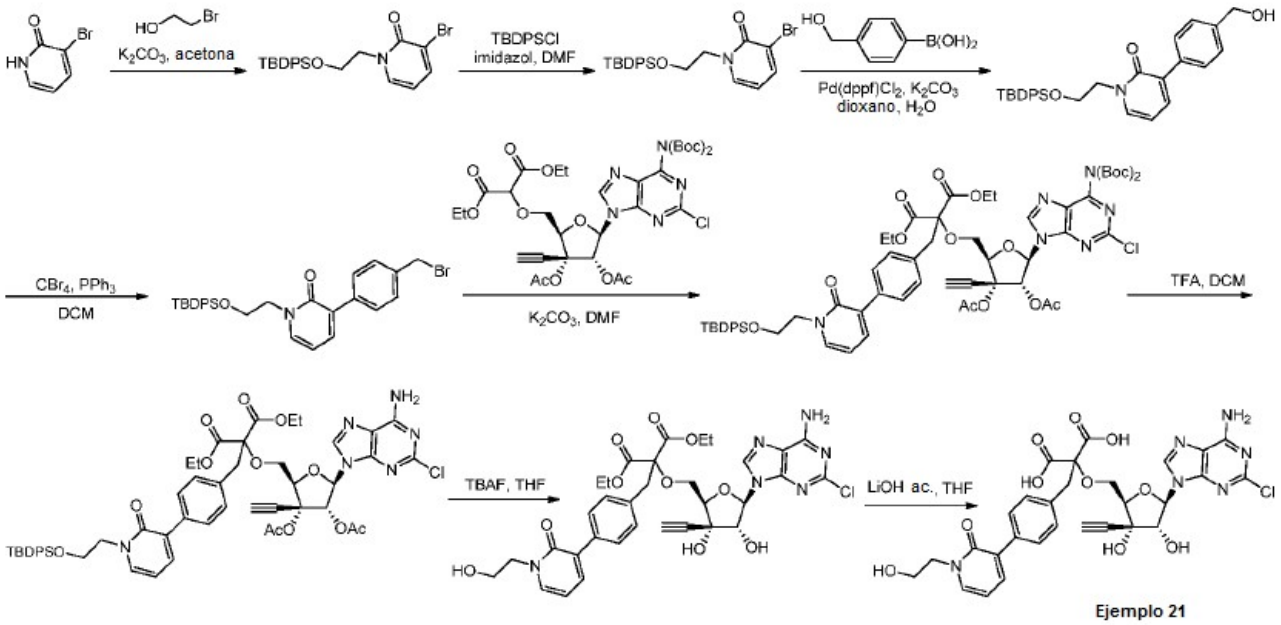
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 19 anterior, pero con la sustitución de bromuro de

propilo con bromuro de etilo, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,25–7,38 (m, 5H), 6,32 (t, *J*=6,9 Hz, 1H), 5,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,78 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09–4,15 (m, 1H), 3,95–4,04 (m, 3H), 3,39–3,58 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 1,28–1,32 (m, 3H); LC/MS [M + H] = 639,1.

Ejemplo 21

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ill)bencil)malónico



Etapa 1:

A una mezcla de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona (3 g, 17,24 mmol, 1 *eq*) en acetona (100 mL) a 20 ºC se le agregó KI (859 mg, 5,17 mmol, 0,3 *eq*), K_2CO_3 (5,96 g, 43,10 mmol, 2,5 *eq*) y 2-bromoetanol (4,90 mL, 68,97 mmol, 4 *eq*). La mezcla se agitó durante 4 antes de filtrarse y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1 a 0:1) para proporcionar 3-bromo-1-(2-hidroxitil)piridin-2(1*H*)-ona (2,2 g, 59 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2:

A una mezcla de 3-bromo-1-(2-hidroxietil)piridin-2(1*H*)-ona (2,2 g, 10,09 mmol, 1 *eq*) en DMF (15 mL) a 20 ºC se le agregaron imidazol (1,72 g, 25,22 mmol, 2,5 *eq*) y TBDPSCl (5,18 mL, 20,18 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó durante 2 h antes de diluirse con H_2O (60 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 30 mL). El extracto combinado se lavó con NH_4Cl saturado ac. (2 x 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:0 to 6:1) para proporcionar 3-bromo-1-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-piridin-2(1*H*)-ona (3,75 g, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

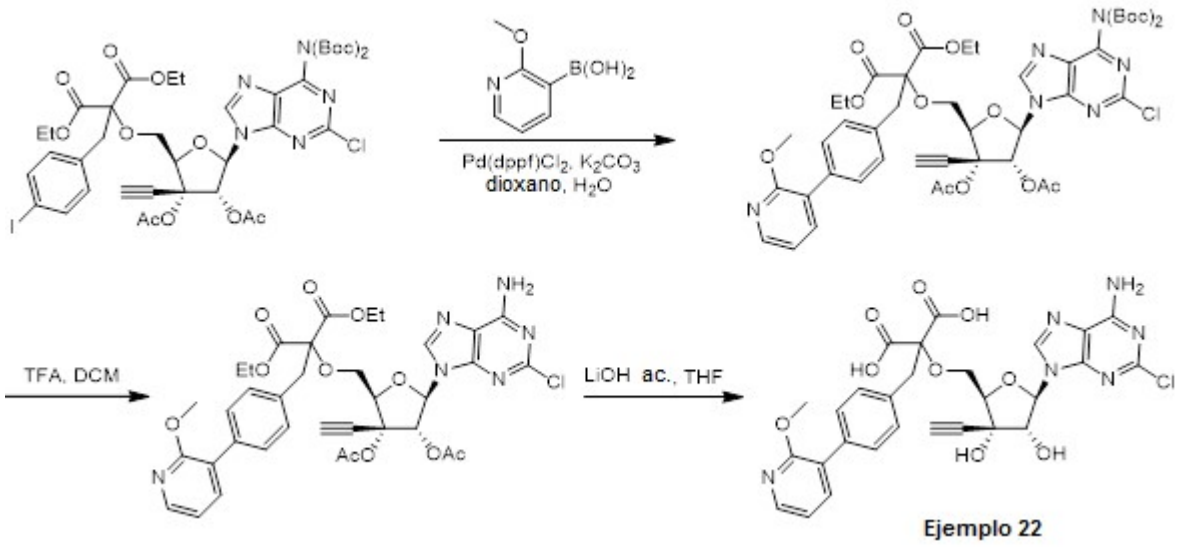
Etapas 3-8:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 19 anterior, pero con la sustitución de 3-(4-(bromometil)-fenil)-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona con 3-bromo-1-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-piridin-2(1*H*)-ona, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 7,50–7,57 (m, 1H), 7,41–7,47 (m, 1H), 7,39 (d, *J*=8,13 Hz, 2H), 7,29 (br d, *J*=8,13 Hz, 2H), 6,35 (t, *J*=6,88 Hz, 1H), 5,98 (d, *J*=7,13 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*=7,00 Hz, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,93–4,16 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,36–3,50 (m, 2H), 3,05 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 655,1.

Ejemplo 22

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-metoxipiridin-3-il)bencil)malónico



Ejemplo 22

Etapa 1:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (900 mg, 914,47 umol, 1 *eq*) y ácido (2-metoxi-3-piridil)borónico (168 mg, 1,10 mmol, 1,2 *eq*) en dioxano (9 mL) 25 ºC se le agregó K_2CO_3 (379 mg, 2,74 mmol, 3 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (67 mg, 91,45 umol, 0,1 *eq*) y H_2O (3 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 durante un tiempo y luego se calentó hasta 80 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante Combi-flash (gel de sílice, 10–50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-

(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-metoxipiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (117 mg, 13 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-metoxipiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (90 mg, 93,23 umol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (0,4 mL, 5,40 mmol, 58 *eq*). La solución se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (4 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 4 mL). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-metoxipiridin-3-ol)bencil)-malonato de dietilo (42 mg) como una goma amarilla.

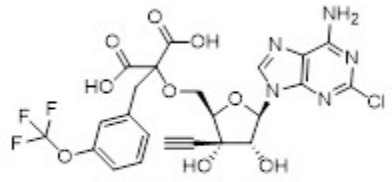
Etapa 3:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-metoxi-piridin-3-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (42 mg, 54,89 umol, 1 *eq*) en THF (2,5 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (0,8 uL, 15 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 4 h antes de acidificarse hasta pH 6 con HCl 1N ac. y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y la fracción se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,10 (s, 1H), 8,01 (dd, *J*=4,94, 1,69 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=7,25, 1,63 Hz, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 4H), 6,93 (dd, *J*=7,32, 5,07 Hz, 1H), 5,97 (d, *J*=7,50 Hz, 1H), 4,89 - 4,96 (m, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,05 (br d, *J*=5,00 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (br d, *J*=14,76 Hz, 1H), 3,42 (br d, *J*=14,51 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 625,1.

Ejemplo 23

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)malónico



Ejemplo 23

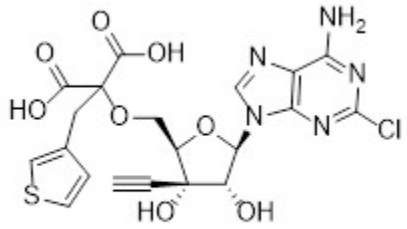
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 anterior, pero con la sustitución de bromuro de bencilo con 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,43 (s, 1H), 7,09–7,25 (m, 3H), 6,95–6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,01–6,04

(d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 5,00–5,03 (d, *J* = 7,41 Hz, 1H), 4,35–4,37 (t, *J* = 3,33 Hz, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 3,38–3,53 (q, *J* = 15 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 602,0.

Ejemplo 24

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malónico



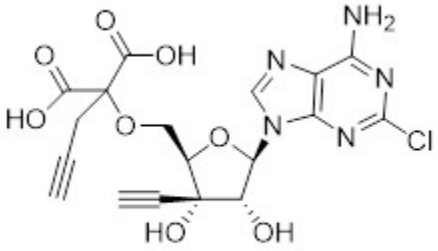
Ejemplo 24

El procedimiento como se describió en el Ejemplo 1 anterior, pero con la sustitución de 3-(bromometil)tiofeno, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,39 (s, 1H), 7,09–7,17 (m, 2H), 6,98–7,00 (d, *J* = 5,04,0 Hz, 1H), 6,01–6,04 (d, *J* = 7,47 Hz, 1H), 5,00–5,02 (d, *J* = 7,29 Hz, 1H), 4,32–4,34 (t, *J* = 2,76 Hz, 1H), 4,01–4,11 (m, 2H), 3,41–3,54 (q, *J* = 15 Hz, *J* = 9,03 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 524,0.

Ejemplo 25

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(prop-2-in-1-il)malónico



Ejemplo 25

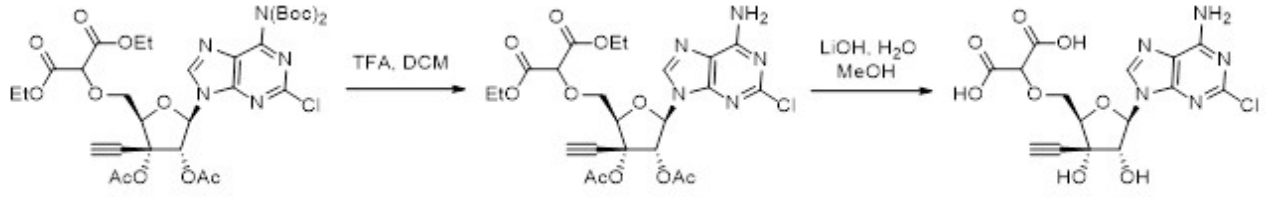
El procedimiento como se describió en el Ejemplo 1 anterior, pero con la sustitución del bromuro de bencilo con bromuro de propargilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,96 (s, 1H), 6,07–6,09 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 5,01–5,04 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 4,29–4,30 (m, 1H), 3,92–4,05 (m, 2H), 3,01–3,15 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,28–2,30 (t, *J* = 2,58 Hz, 1H); LC/MS [M + H] = 467.

Ejemplo 26

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 26

Etapa 1:

Una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato (200 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) en una atmósfera de argón a 0 ºC se le agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se dejó entibiar, y se agitó durante 1 h. La cantidad adicional de TFA (0,4 mL) se le agregó a la mezcla de reacción y se agitó adicionalmente 1,5 h antes de concentrarse. El residuo se destiló de forma azeotrópica con DCM (5 x 5 mL) bajo presión reducida para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

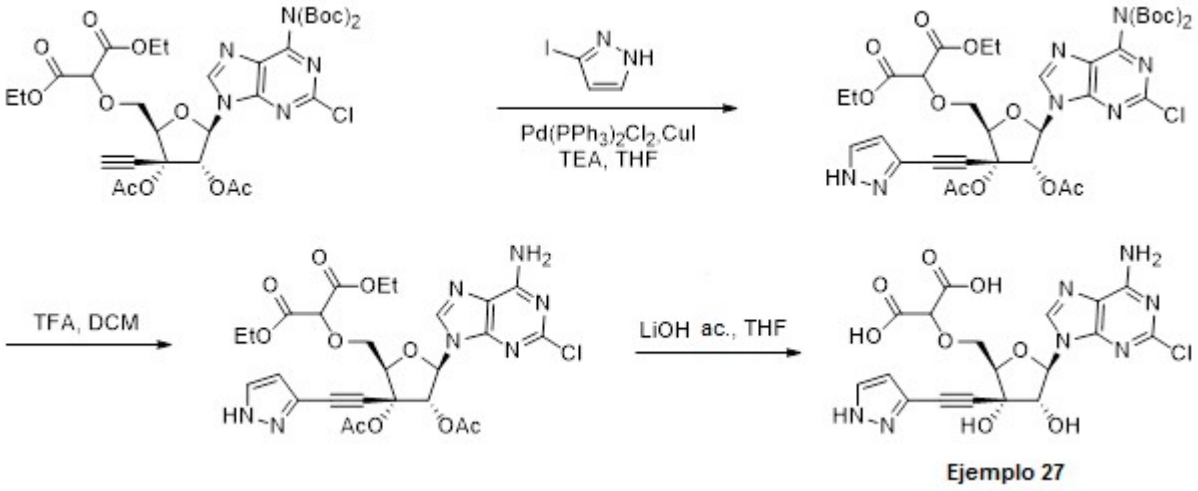
Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (0,26 mmol) a partir de la etapa anterior en una mezcla de MeOH (8,5 mL) y agua (1,5 mL) se le agregó monohidrato de hidróxido de litio en polvo (86 mg, 2,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h antes de eliminar el volátil orgánico bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua adicional (11 mL) y se extrajo con EtOAc (12 mL). Se eliminó la capa orgánica. La fase acuosa se acidificó hasta pH ~2,5 con una solución de HCL 1 N ac. y se extrajo luego con EtOAc (3 x 12 mL). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta proporcionar el compuesto del título (45,5 mg) como un sólido marrón claro.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) **:** 8,94 (s, 1H), 6,08 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (t, J = 2,40 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,64, 2,50 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 428,

Ejemplo 27

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)- 3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 27

Etapa 1:

A una mezcla de 3-yodo-1*H*-pirazol (407 mg, 2,1 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (82 mg, 0,12 mmol), CuI (22 mg, 0,12 mmol), y Et_3N (10 mL) in THF (10 mL) en una atmósfera de argón se le agregó 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1 g, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante la noche antes de dejarse enfriar hasta temperatura ambiente y el volátil orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (60-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo como un sólido.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo (100 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 4 h antes de concentrarse para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto en una mezcla de THF (5 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (50 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 24 h

antes de enfriarse hasta 0 ºC y acidificarse hasta pH 6,5 con HCl 1 N ac. La mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa y se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

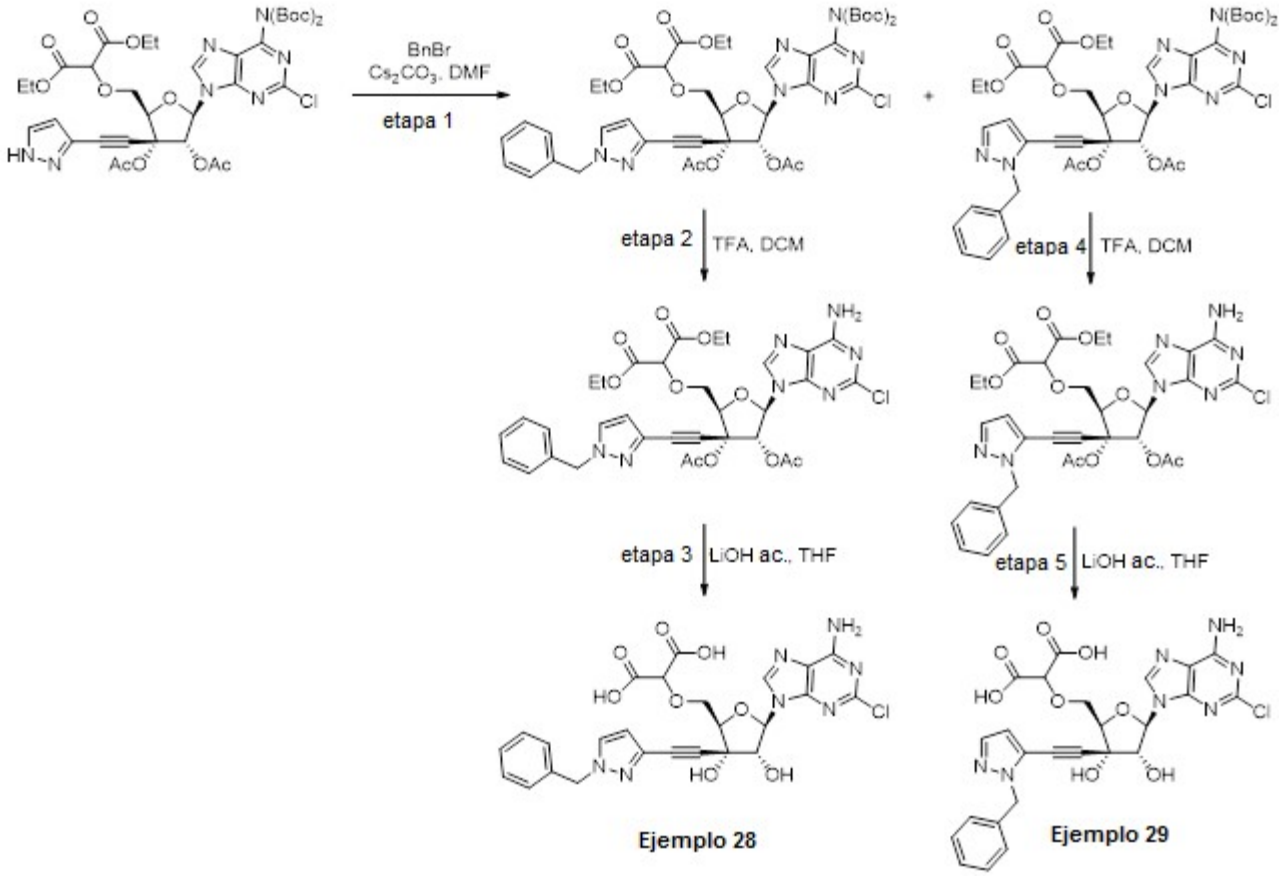
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,96 (s, 1H), 7,56-7,76 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,12–6,14 (d, *J* = 7,14 Hz, 1H), 5,13–5,15 (d, *J* = 6,78 Hz, 1H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,99-4,13 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 495.

Ejemplos 28 y 29

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-((1-bencil-1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico

y

ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-((1-bencil-1*H*-pirazol-5-il)etinil)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Etapa 1:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo (100 mg, 0,12 mmol) en DMF anhidro (2 mL) bajo una atmósfera de argón a 0 ºC se le agregó Cs_2CO_3 secado al

horno (78 mg, 0,24 mmole). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos seguido de la adición de bromuro de bencilo (29 ul, 0,24 mmole). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirse con EtOAc (15 mL) y H_2O (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (20 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-3-((1-bencil-1*H*-pirazol-3-il)etinil)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo y 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-3-((1-bencil-1*H*-pirazol-5-il)etinil)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo.

Etapas 2-3:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 27 anterior, pero con la sustitución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo con 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-3-((1-bencil-1*H*-pirazol-3-il)etinil)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo proporcionó el ácido del compuesto del título (Ejemplo 28) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,95 (s, 1H), 7,685 (s, 1H), 7,22–7,38 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,10-6,13 (d, *J* = 7,05 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,16–5,18 (d, *J* = 7,35 Hz, 1H), 4,68–4,76 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,96–4,16 (dd, J = 9,84 Hz, J = 17 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 585.

Etapas 4-5:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 27 anterior, pero con la sustitución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3-((1*H*-pirazol-3-il)etinil)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo con 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-3-((1-bencil-1*H*-pirazol-5-il)etinil)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo proporcionó el ácido del compuesto del título (Ejemplo 29) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23–7,35 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,10-6,13 (d, *J* = 6,09 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,15–5,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,35–4,41 (m, 2H), 3,71–4,01 (dd, *J* = 10,71, *J* = 33, 2H); LC/MS [M + H] = 585.

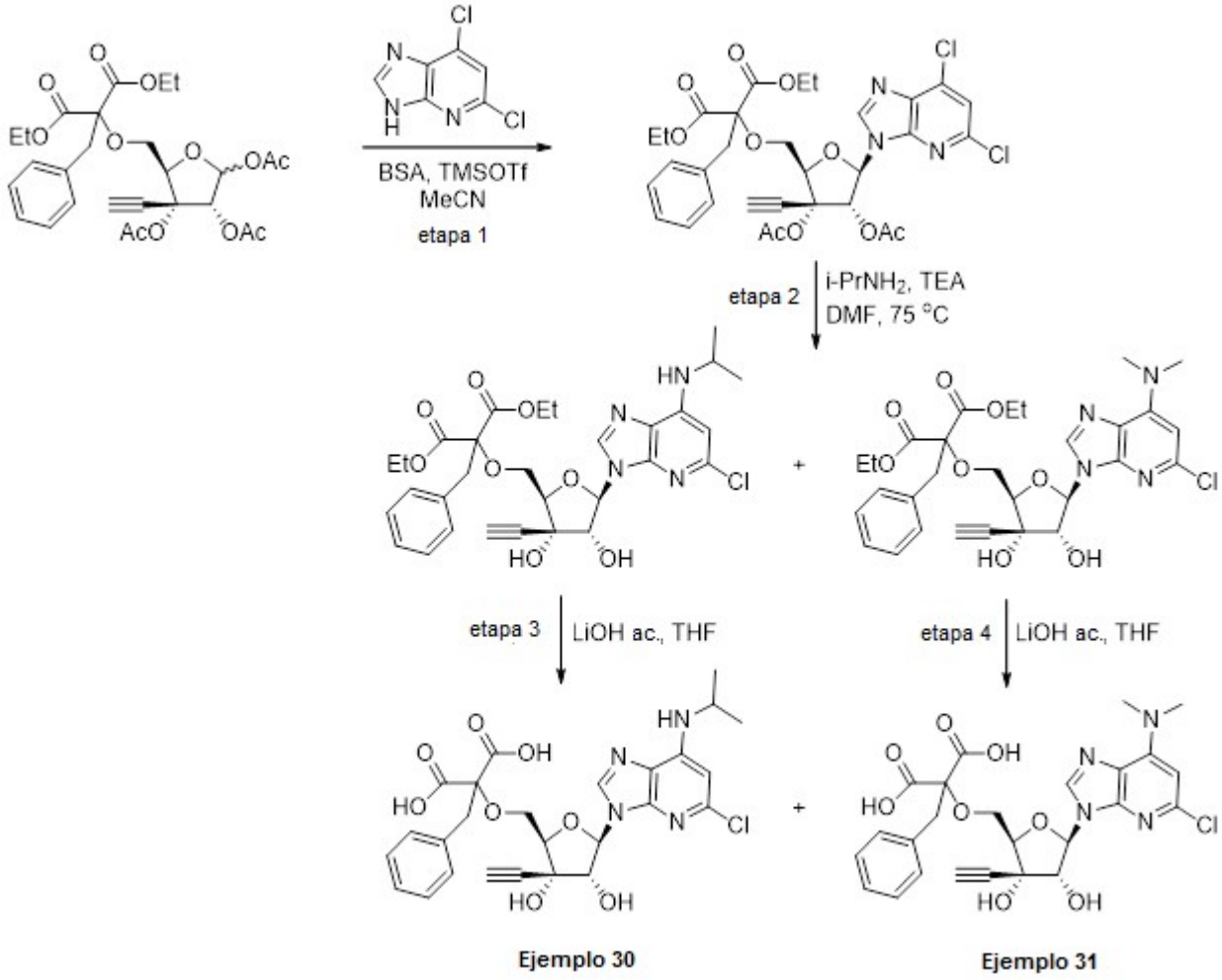
Ejemplos 30 y 31

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(isopropilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico

y

ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(dimetilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Etapa 1:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonati de dietilo (500 mg, 0,91 mmol) en MeCN (6 mL) a 25 ºC se le agregó 5,7-dicloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (223 mg, 1,18 mmol) y luego *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (535 uL, 2,19 mmol). La suspensión resultante se calentó a 85 ºC durante 15 min a medida que se volvía transparente. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente seguido de la adición de TMSOTf (262 mg, 1,18 mmol) en gotas. Luego, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 85 ºC durante 3 h a medida que todo el material inicial se consumió. La reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturada ac. fría y se diluyó con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (20 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5,7-dicloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo como una espuma.

Etapa 2:

A un tubo sellado con 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5,7-dicloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (80 mg, 0,12 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se le agregó isopropil amina (0,5 mL, 5,9 mmol) y Et_3N (1 mL, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC durante 72 h antes de dejarse enfriar y diluirse con EtOAc (15 mL) y H_2O (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (20 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(isopropilamino)-3*H*-imidazo-[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo y 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(dimetilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]-piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo como una espuma.

Etapa 3:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(isopropilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (10 mg, 0,016 mmol) en una mezcla de THF (3 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (10 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 24 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y acidificarse hasta pH 6,5 con HCl 1 N ac. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(isopropilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,25 (s, 1H), 7,25–7,28 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,06–6,08 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 4,95–4,98 (d, *J* = 7,05 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05–4,11 (m, 2H), 3,89–3,93 (m, 1H), 3,31–3,39 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 1,30–1,33 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 560.

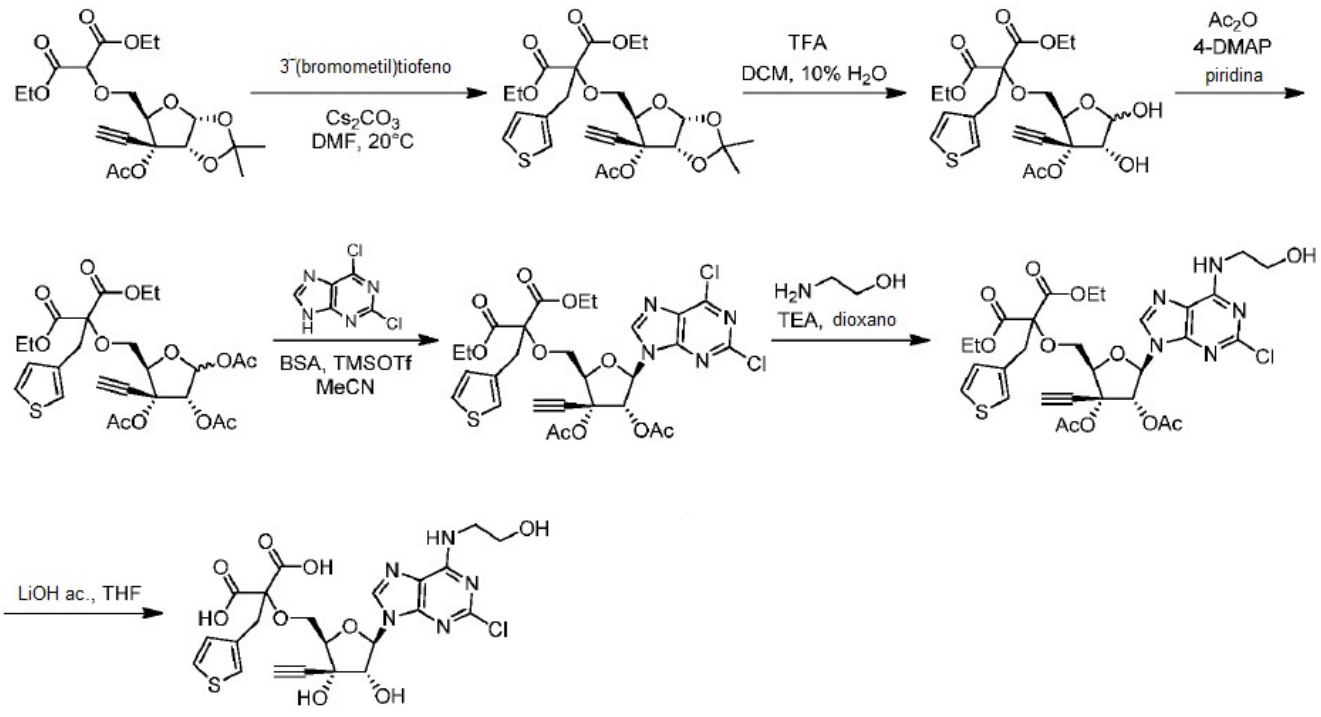
Etapa 4:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(dimetil-amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (21 mg, 0,035 mmol) en una mezcla de THF (3 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (30 mg, 0,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 24 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y acidificarse hasta pH 6,5 con HCl 1 N ac. La mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa y se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,68 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 6,99-7,03 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,15–6,17 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 4,99–5,02 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 4,35-4,37 (t, *J* = 3,12 Hz, 1H), 4,07-4,08 (m,2H), 3,36-3,50 (m, 8H), 2,99 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 546.

Ejemplo 32

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-hidroxietil)amino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malónico



Ejemplo 32

Etapas 1-3:

El procedimiento como se describió en el Ejemplo 15 anterior, pero con la sustitución de bromuro de alilo con 3-(bromometil)tiofeno proporcionó 2-(tiofen-3-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo como un sólido.

Etapa 4:

A una solución de 5,7-dicloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (238 mg, 1,26 mmol) en MeCN (6 mL) a 25 ºC se le agregó *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (571 uL, 2,34 mmol). La suspensión resultante se calentó a 85 ºC durante 15 min a medida que se volvía transparente. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente seguido por la adición de 2-(tiofen-3-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo (540 mg, 0,97 mmol) y TMSOTf (228 ul, 1,26 mmol) en gotas. Luego, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 85 ºC durante 2,5 h a medida

que todo el material inicial se consumió. La reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturada ac. fría y se diluyó con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (20 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malonato de dietilo como una espuma.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malonato de dietilo (100 mg, 0,146 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le agregó TEA (20 ul, 0,146 mmol) seguido de etanolamina (13 ul, 0,219 mmole). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h antes de diluirse con EtOAc (15 mL) y H_2O (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (20 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-((2-hidroxietil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malonato de dietilo en bruto que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

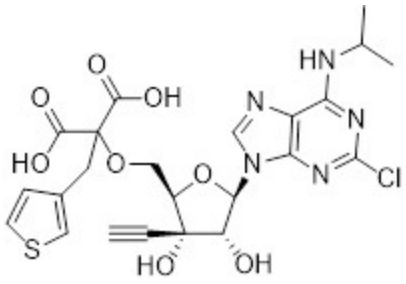
Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-((2-hidroxietil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malonato de dietilo en bruto en una mezcla de THF (4 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó $LiOH \cdot H_2O$ (80 mg, 1,91 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 24 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y acidificarse hasta pH 6,5 con HCl 1 N ac. La mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa y se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,32 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 6,00–6,03 (d, *J* = 7,41 Hz, 1H), 4,99–5,02 (d, *J* = 7,38 Hz, 1H), 4,32-4,34 (t, *J* = 3,03 Hz, 1H), 4,00-4,11 (m,2H), 3,65-3,79 (m, 4H), 3,40-3,53 (q, *J* = 15,42 Hz, *J* = 5,79 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 568,0.

Ejemplo 33

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-3-ilmetil)malónico



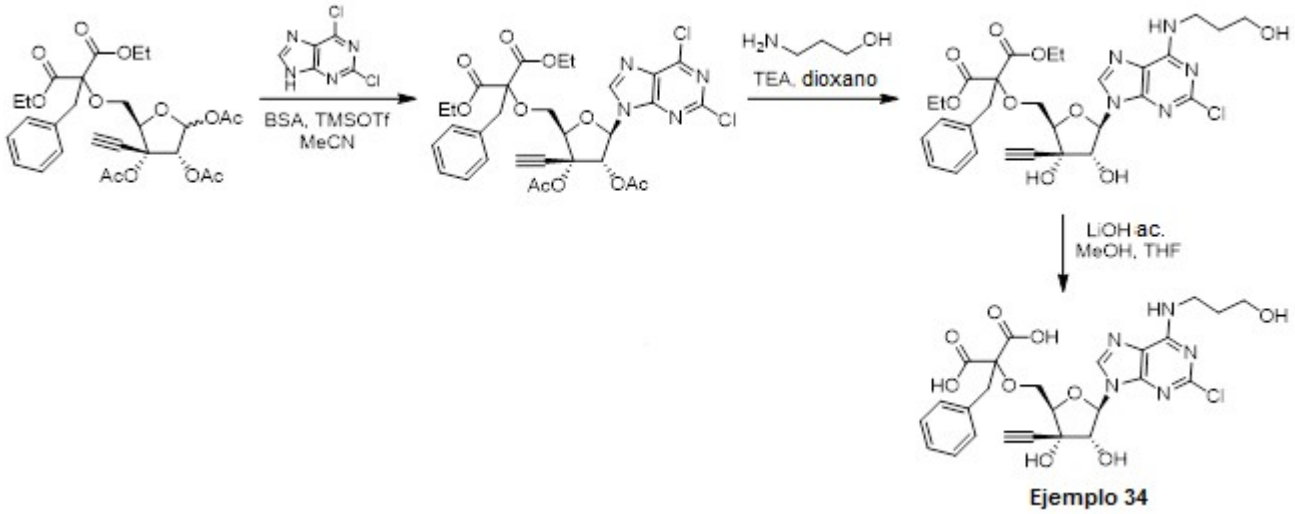
Ejemplo 33

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 32 anterior, pero con la sustitución de etanolamina con i-PrNH_2 proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,28 (s, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 5,99–6,02 (d, *J* = 7,38 Hz, 1H), 5,00–5,02 (d, *J* = 7,35 Hz, 1H), 4,31-4,43 (m, 2H), 4,00-4,12 (m,2H), 3,40-3,53 (q, *J* = 15,63 Hz, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H), 1,27-1,32 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 566,0.

Ejemplo 34

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((3-hidroxipropil)amino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 34

Etapa 1:

A una solución de 2,6-dicloro-9*H*-purina (690 mg, 3,65 mmol) en CH_3CN seco (15 mL) se le agregó *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (0,28 mL, 1,12 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se calentó hasta 95 ºC bajo una atmósfera de argón durante 5 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetra-hidrofuran-2-

il)metoxi)malonato de dietilo (2 g, 3,65 mmol) y luego TMSOTf (0,09 mL, 0,494 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 ºC durante 2,5 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y diluirse con agua (60 mL) y EtOAc (60 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con volúmenes iguales de una solución de $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (5-60 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicoro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo (1,61 g) como un sólido blancuzco.

Etapa 2:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (102 mg, 0,15 mmol) en dioxano seco (1 mL) se le agregó trietilamino (0,02 mL, 0,15 mmol) y 3-aminopropanol (16 mg, 0,212 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h antes se diluyó con agua (15 mL) y DCM (15 mL). y la fase orgánica se recolectó. La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-((3-hidroxipropil)amino)-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto como un aceite viscoso transparente.

Etapa 3:

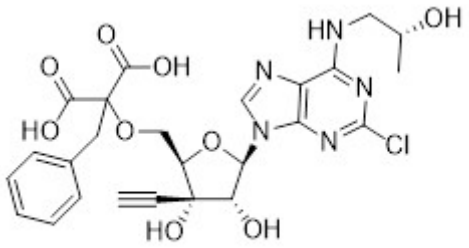
A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-((3-hidroxipropil)amino)-9*H*-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (0,15 mmol) in H_2O (0,2 mL), MeOH (1 mL) y THF (0,28 mL) se le agregó monohidrato de LiOH en polvo (43 mg, 1,05 mmol)). La mezcla se agitó durante 4 h y luego se sonificó durante 30 minutos. Se agregó monohidrato de LiOH (7 mg) adicional y continuó la sonificación durante 1 h antes de que el volátil orgánico se eliminara bajo presión reducida y el residuo se diluyera con agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se acidificó hasta pH ~3 con HCl 1 N ac. La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 mL). Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,19 (bs, 1H), 7,21-7,3 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 6,00 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 3,18 Hz, 1H), 4,02-4,15 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,18 Hz, 2H), 3,59-3,72 (m, 2H), 3,47 (d, J = 14,95 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,95 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 1,84-1,95 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 576,0.

Ejemplo 35

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*R*)-2-hidroxipropil)amino)-9*H*-purin-9-il)- 3-

etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



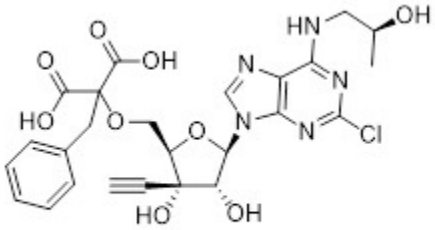
Ejemplo 35

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anteriormente, pero con la sustitución de propanolamina con (*R*)-1-aminopropan-2-ol y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,19 (bs, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,02-7,10 (m, 3H), 6,01 (d, J = 7,38 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,38 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 3,17 Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,58-3,69 (m, 1H), 3,43 (qt, J = 14,64 Hz, 2H), 3,41-3,55 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 1,24 (d, J = 6,30 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 576,0.

Ejemplo 36

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*S*)-2-hidroxipropil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



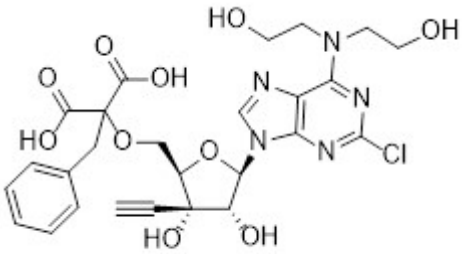
Ejemplo 36

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anteriormente, pero con la sustitución de propanolamina con (*S*)-1-aminopropan-2-ol y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,19 (bs, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 3H), 6,00 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 3,30 Hz, 1H), 3,98-4,13 (m, 3H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,35-3,55(m, 3H), 2,99 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,30 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 576,0.

Ejemplo 37

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bis(2-hidroxietil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



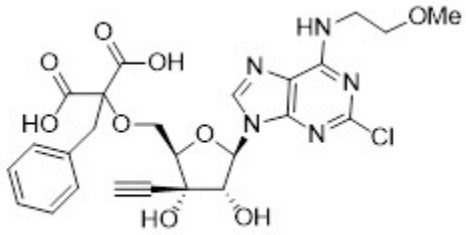
Ejemplo 37

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con dietanolamina y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,16 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,99-7,09 (m, 3H), 6,02 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,00-4,37 (m, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,03-4,13 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 4H), 3,46 (d, J = 14,92 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,92 Hz, 1H), 2,98 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 606,0.

Ejemplo 38

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-metoxietil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



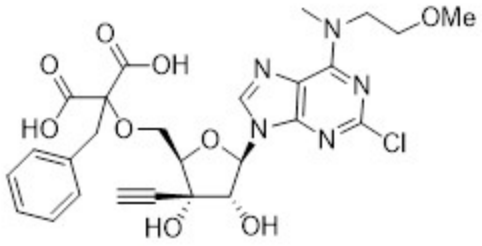
Ejemplo 38

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con 2-metoxietilamina y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,17 (bs, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 6,01 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 3,20 Hz, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,13 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 14,89 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (d, J = 14,89 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 576,0.

Ejemplo 39

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-metoxietil)-(metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



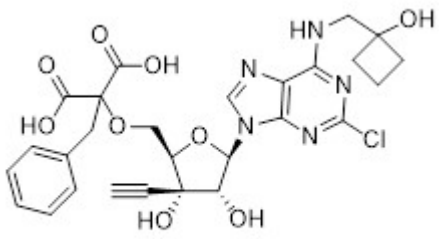
Ejemplo 39

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con (2-metoxietil)metilamina y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,18 (bs, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,99-7,09 (m, 3H), 6,02 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 3,41 Hz, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,42 Hz, 2H), 3,34-3,49 (m, 7H), 3,36 (s, 3H), 2,99 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 590,0.

Ejemplo 40

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((1-hidroxiciclobutil)-metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



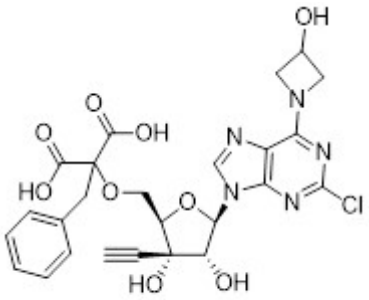
Ejemplo 40

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con 1-(aminometil)ciclobutanol y seguido de hidrólisis de éter con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,18 (bs, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 6,01 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 3,21 Hz, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,03-2,21 (m, 4H), 1,59-1,85 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 602,0.

Ejemplo 41

Síntesis de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



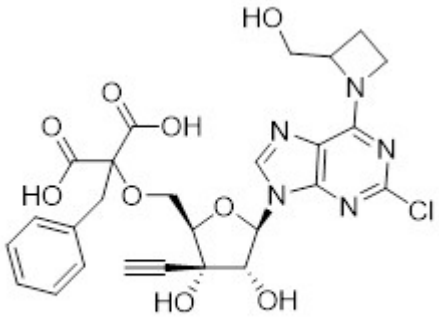
Ejemplo 41

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con azetidin-3-ol y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,29 (bs, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 6,99-7,11 (m, 3H), 6,01 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,57-4,82 (m, 3H), 4,33 (t, J = 3,39 Hz, 1H), 4,14-4,27 (m, 2H), 4,07 (qd, J = 4,04, 2,92 Hz, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H), 2,98 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 574.0.

Ejemplo 42

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



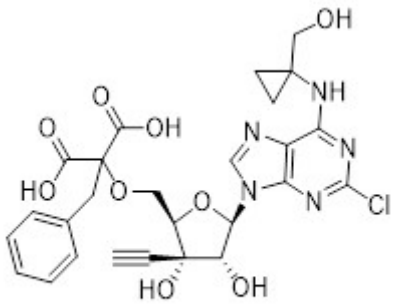
Ejemplo 42

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con azetidin-2-ilmetanol y seguido de la hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,17-8,29 (m, 1H), 7,22–7,28 (m, 2H), 7,01-7,12 (m, 3H), 5,98–6,03 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=7,30 Hz, 1H), 4,27–4,45 (m, 3H), 4,00–4,13 (m, 3H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,33–3,50 (m, 3H), 2,99 (s, 0,5H), 2,97 (s, 0,5H), 2,49–2,63 (m, 1H), 2,31–2,64 (m, 1H); LC/MS [M + H] = 588,0.

Ejemplo 43

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(1-(hidroximetil)-ciclopropil)amino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



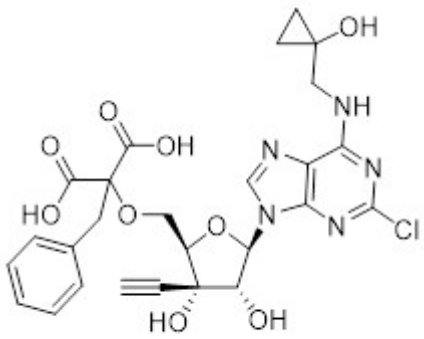
Ejemplo 43

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con (1-aminociclopropil)metanol y seguido de hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,18 (s, 1H), 7,22–7,32 (m, 2H), 7,02–7,11 (m, 3H), 6,01 (d, *J*=7,36 Hz, 1H), 4,96 (d, *J*=7,36 Hz, 1H), 4,32 (t, *J*=3,24 Hz, 1H), 4,02–4,14 (m, 2H), 3,76 (bs, 2H), 3,46 (d, *J*=15,04 Hz, 1H), 3,38 (d, *J*=15,04 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 0,88–1,03 (m, 4H); LC/MS [M + H] = 588,0.

Ejemplo 44

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((1-hidroxiciclopropil)-metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



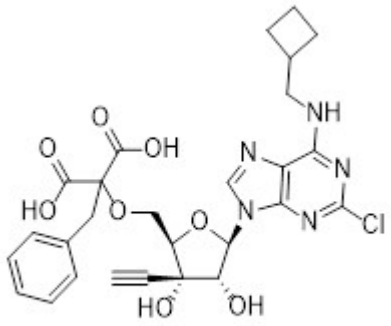
Ejemplo 44

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con 1-(aminometil)ciclopropanol y seguido de hidrólisis de éter con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,18 (s, 1H), 7,08–7,25 (m, 5H), 5,98–6,02 (d, J=7 Hz, 1H), 4,93–4,97 (m, 2H), 4,30 (bs, 1H), 3,98–4,10 (m, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,39–3,51 (m, 2H), 3,00-3,13 (s 1H), 0,71–0,80 (m, 4H); LC/MS [M + H] = 588,2.

Ejemplo 45

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclobutilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



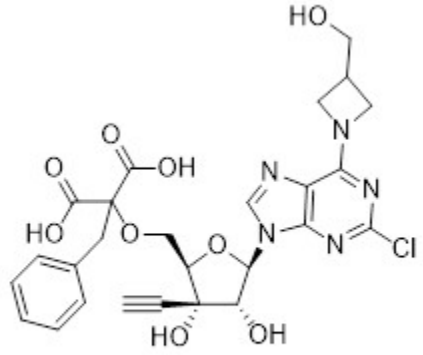
Ejemplo 45

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con ciclobutilmetanamina y seguido de la hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,19 (s, 1H), 7,24–7,27 (m, 2H), 7,05–7,07 (m, 3H), 5,98-6,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,93–4,95 (d, *J*= 7 Hz, 1Hz), 4,31–4,33 (bs, 1H), 4,01–4,10 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,39–3,48 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,66–2,71 (m, 1H), 2,12–2,15 (m, 2H) 1,84–1,97 (m, 4H); LC/MS [M + H] = 586,2.

Ejemplo 46

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 46

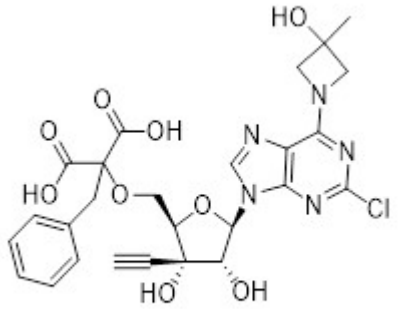
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con azetidin-3-ilmetanol y seguido por hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,09 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 6,00-6,02 (d, *J*= 7Hz, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 4,33 (bs, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,78 (bs, 2H), 3,36–3,40 (m, 6H), 2,99 (bs, 2H); LC/MS [M + H] =

588,2.

Ejemplo 47

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



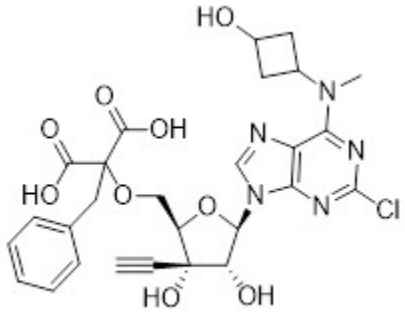
Ejemplo 47

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con 3-metilazetidin-3-ol y seguido de la hidrólisis de éster con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,30 (s, 1H), 7,08-7,25 (m, 5H), 6,00-6,03 (d, *J*= 7Hz, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 4,33 (bs, 4H), 4,01-4,09 (m, 2H), 3,73 (bs, 1H), 3,35–3,47 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 1,57 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 588,2.

Ejemplo 48

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((3-hidroxiciclobutil)-(metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 48

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 34 anterior, pero con la sustitución de propanolamina con 3-(metilamino)ciclobutanol y seguido de hidrólisis de éter con LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,26 (s, 1H), 6,96-7,28 (m, 5H), 6,02-6,04 (d, *J*= 7Hz, 1H), 5,27 (bs, 1H),

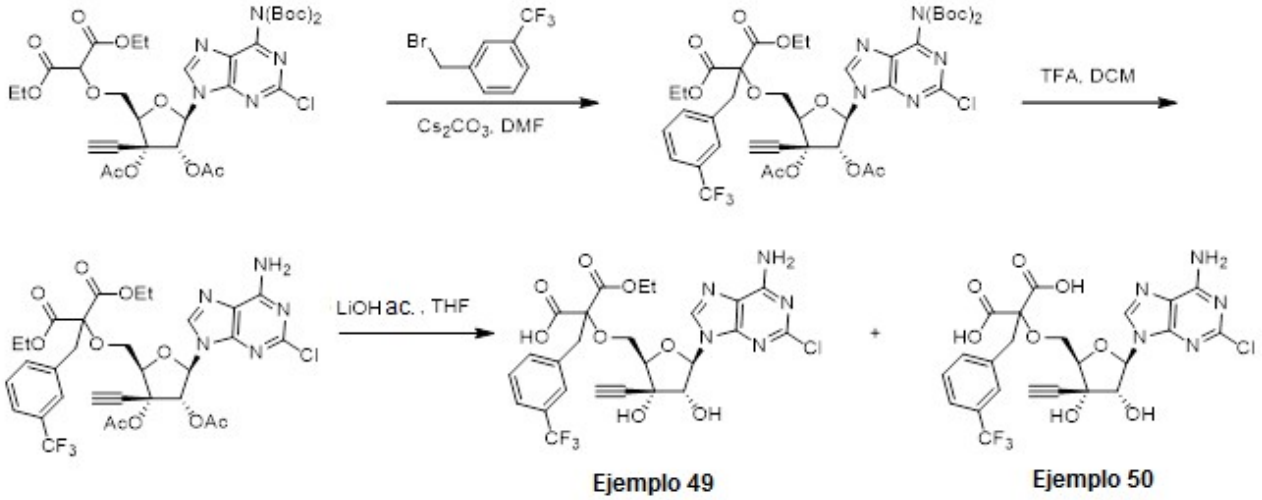
4,98-5,02 (m, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,36–3,51 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,67-2,69 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 602,2.

Ejemplos 49 y 50

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(3-(trifluorometil)-bencil)propanoico

y

ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(3-(trifluorometil)bencil)malónico



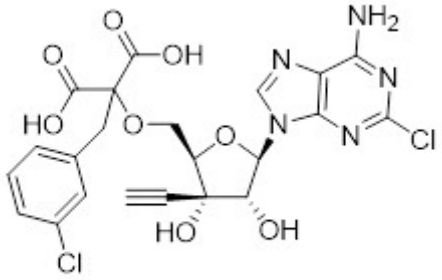
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 8 anteriormente, pero con la sustitución de furano con (3-trifluoro-metil)benceno proporcionó los compuestos deltítulo como un sólido blanco, mediante purificación de HPLC de fase inversa preparativa.

Ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(3-(trifluorometi)-bencil)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,33 (bs, 1H), 7,51–7,54 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,38-7,40 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7,21–7,26 (t, *J*=7 Hz, 1H), 6,00–6,04 (m, 1H), 4,98–5,02 (dt, *J*=4,7, 52 Hz, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,02–4,22 (m, 4H), 3,45–3,58 (m, 2H), 3,02–3,12 (d, *J*=29 Hz, 1H), 1,18–1,24 (m, 3H); LC/MS [M + H] = 614,2.

Ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(3-(trifluorometil)bencil)malónico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,30 (s, 1H), 7,52-7,54 (d, *J* =9 Hz, 2H), 7,37-7,39 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,23–7,25 (t, *J*=7 Hz, 1H), 6,01-6,03 (d, *J*=7 Hz, 1H), 4,97–5,00 (d, *J*=7 Hz, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,12–4,14 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,01 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 586,2.

Ejemplo 51

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(3-clorobencil)malónico



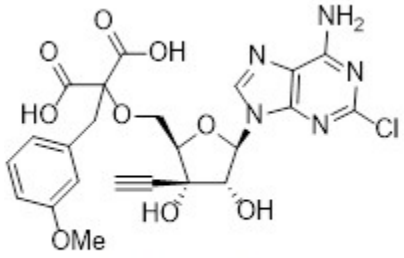
Ejemplo 51

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 8 anterior, pero con la sustitución de furano con 3-cloro-benceno proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco mediante purificación de HPLC preparativa de fase inversa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,42 (s, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,14-7,15 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,02–7,06 (m, 2H), 6,02–6,05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,03–5,06 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,35–4,39 (m, 2H), 3,39–3,49 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,48–2,54 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 2,22–2,32 (m, 1H); LC/MS [M + H] = 552,1.

Ejemplo 52

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(3-metoxibencil)malónico



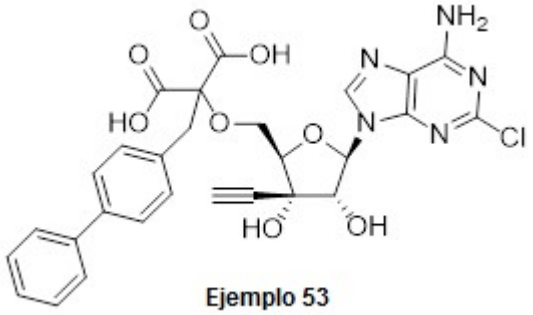
Ejemplo 52

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 8 anterior, pero con la sustitución de furano con 3-metoxi-benceno, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,40 (s, 1H), 6,96-7,02 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,82 (bs, 2H), 6,59-6,62 (m, 1H), 6,02-6,04 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 5,01–5,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,35–4,39 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,45–3,50 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,48-2,54 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 2,22-2,32 (m, 1H); LC/MS [M + H] = 548,1.

Ejemplo 53

Síntesis de ácido 2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



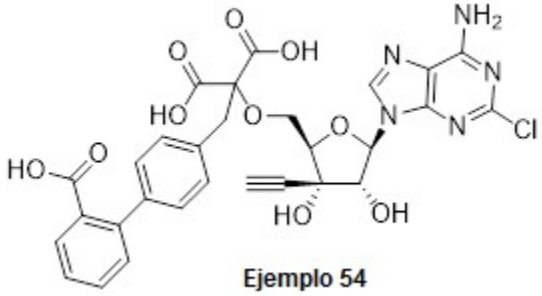
Ejemplo 53

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 8 anterior, pero con la sustitución de furano con 3-bifenilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco mediante purificación con HPLC de fase inversa preparativa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,23 (s, 1H), 7,28-7,43 (m, 9H), 5,99–6,02 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,96–4,98 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,08–4,15 (m, 2H), 3,41–3,57 (m, 2H), 3,04 (s, 1H): LC/MS [M + H] = 594,2.

Ejemplo 54

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)malónico



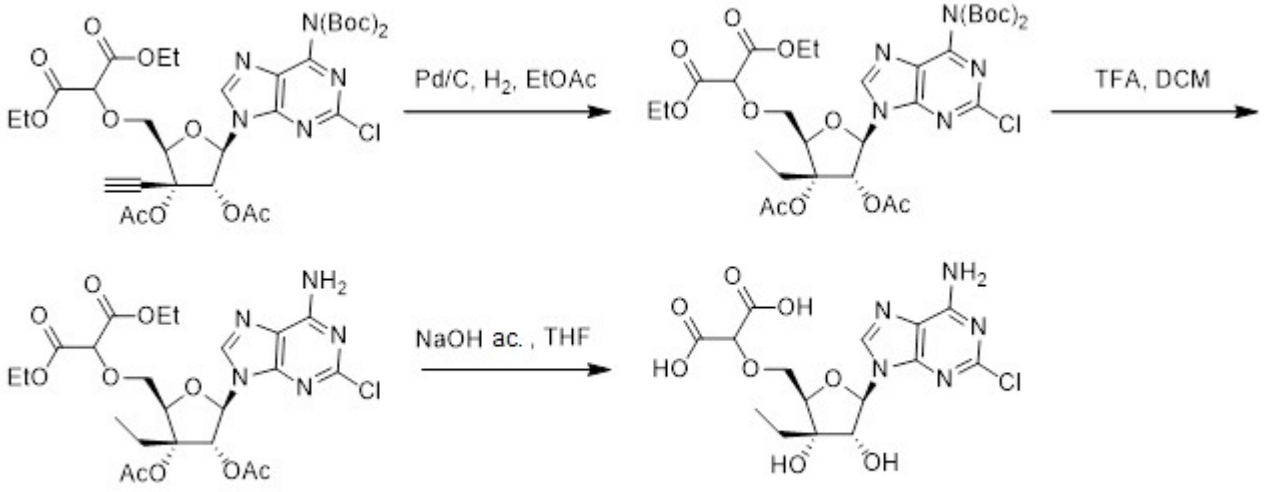
Ejemplo 54

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 8 anterior, pero con la sustitución con [1,1'-bifenil]-2-carboxilato de 3-metilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco mediante purificación de HPLC de fase inversa preparativa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,27 (s, 1H), 7,71-7,73 (d, *J*= 7 Hz, 1H), 7,29-7,48 (m, 4H), 7,14-7,16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,08–7,10 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5,99-6,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,88–4,91 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,03–4,12 (m, 2H), 3,39-3,57 (m, 2H), 2,99 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 638,2.

Ejemplo 55

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



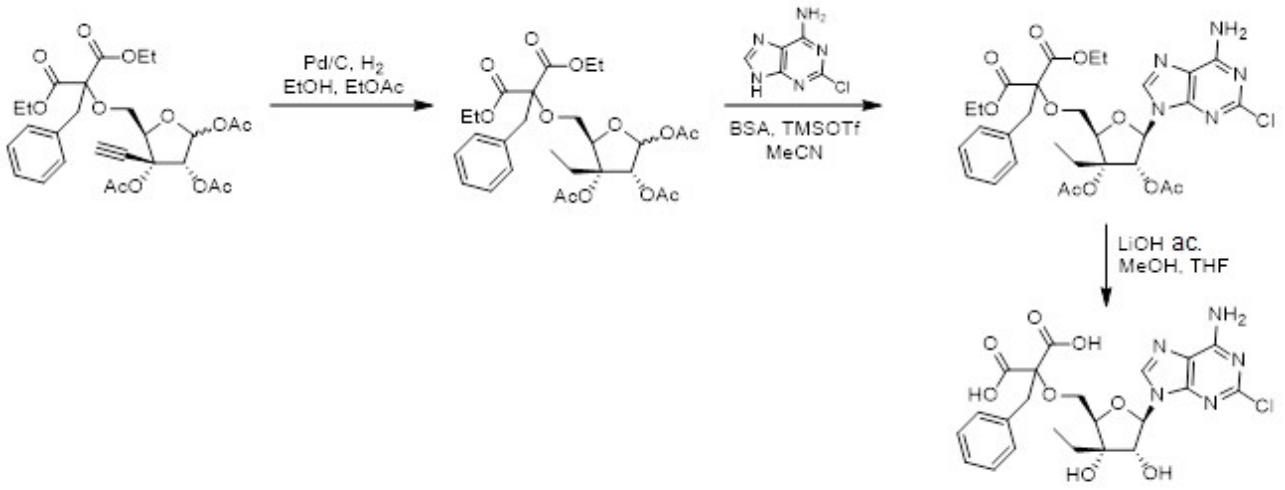
Ejemplo 55

Se disolvió 2-(((*2R,3R,4S,5R*)-5-(*N6,N6*-bis-Boc-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (100 mg, 0,13 mmol) en EtOAc (2 mL). La solución se purgó tres veces con gas argón y luego se agregó cuidadosamente paladio en carbono (20 mg, 10 % en peso). La suspensión resultante se purgó tres veces con gas argón y luego se colocó en H_2 (1 atm en un globo). La reacción se mantuvo durante 70 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con EtOAc (3 x 2 mL). El filtrado se concentró hasta obtener un aceite que luego se disolvió en DCM (1 mL) y luego se agregó TFA (100 µL). La solución resultante se mantuvo durante la noche antes de concentrarse. El residuo de aceite amarillo pálido se disolvió en THF (1 mL) y se enfrió a 0 ºC. A esta mezcla de reacción se le agregó NaOH 4 M (100 µL) y la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 14 h antes de concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,90 (s, 1H), 6,09–6,11 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,69–4,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,64 (bs, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,83 (bs, 3H), 1,88–1,95 (m, 3H), 1,06–1,11 (t, *J* = 7 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 432,2.

Ejemplo 56

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 56

Etapa 1:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidro-furan-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1,0 mmol, 549 mg) y paladio en carbono (100 mg, 10 % en peso) en EtOH (5 mL) y EtOAc (5 mL) bajo una atmósfera de H_2 se agitó durante 24 h antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas, se enjuagó EtOAc (3 x 5 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo.

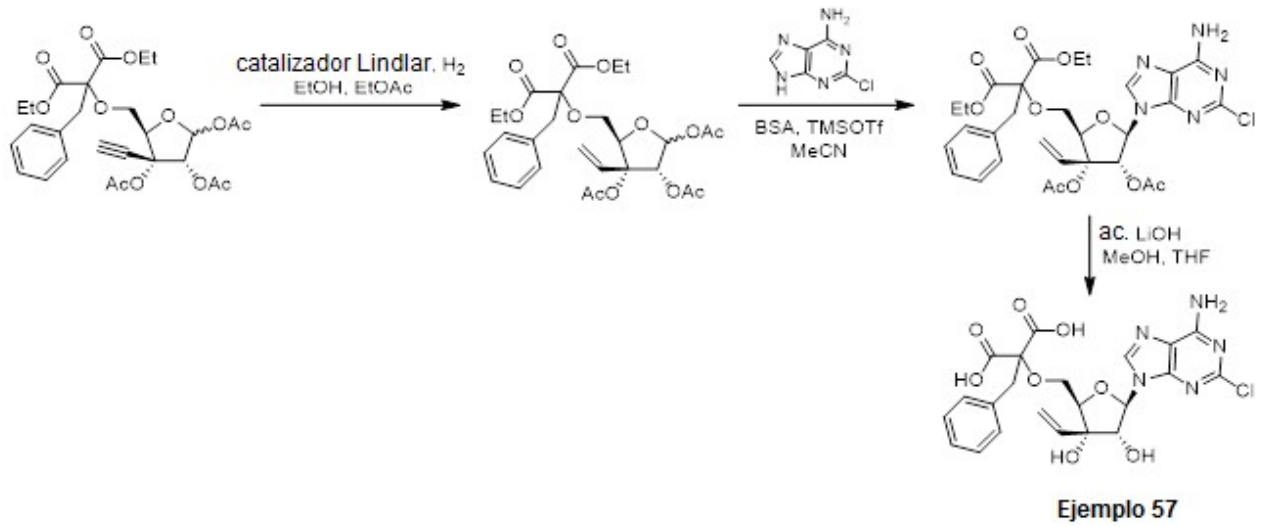
Etapas 2-3:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 7 anterior, pero con la sustitución de 2-(piridin-4-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo con 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo y luego hidrólisis de éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco mediante purificación con HPLC de fase inversa preparativa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,46 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 3H), 6,01-6,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,63–4,66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,21 (bs, 1H), 3,76–3,96 (m, 2H), 3,39–3,52 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 0,98-1,03 (t, *J*= 7 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 522,2

Ejemplo 57

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-viniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 57

Etapa 1:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetra-hidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (525 mg, 0,96 mmol) y catalizador Lindlar (105 mg, 5 % en peso) en EtOH (5 mL) y EtOAc (5 mL) en una atmósfera de H_2 se agitó durante 24 h antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas, enjuagarse con EtOAc (3 x 5 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-viniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo.

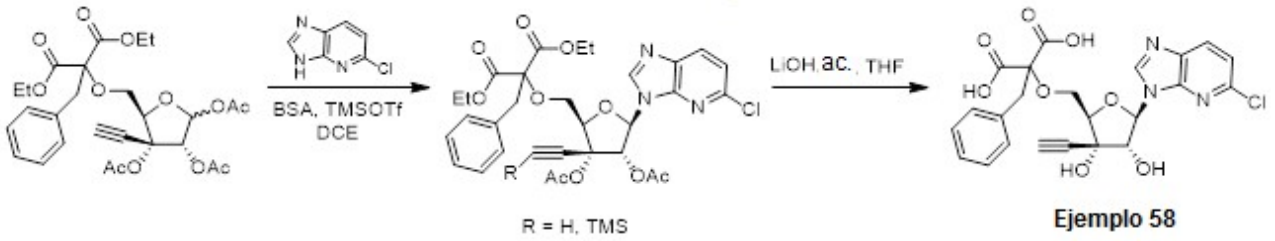
Etapas 2-3:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 7 anterior, pero con la sustitución de 2-(piridin-4-ilmetil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo con 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-viniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo y seguido de la hidrólisis de éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco mediante purificación con HPLC de fase inversa preparativa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,44 (s, 1H), 7,21-7,22 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 3H), 6,14–6,23 (m, 1H), 6,08-6,10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,55–5,61 (m, 1H), 5,25–5,29 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,14 (bs, 1H), 3,91–3,94 (m, 1H), 3,62-3,65 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 3,50-3,55 (d, *J*= 15 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 520,1.

Ejemplo 58

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 58

Etapa 1:

A una solución de una mezcla anomérica de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (175 mg, 0,319 mmol) en dicloroetano seco (3,5 mL) se le agregó 5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (65 mg, 0,422 mmol) y luego se agregó N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (0,28 mL, 1.12 mmol) mediante jeringa. La mezcla se calentó a 95 ºC en una atmósfera de argón durante 1 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y agregársele luego TMSOTf (0,09 mL, 0,494 mmol) mediante jeringa. La mezcla resultante se calentó a 95 ºC durante 5 h antes de dejarse enfriar y se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con volúmenes iguales de una solución de NaHCO3 saturado y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (55 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-((trimetil-silil)etinil)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo menos polar (44 mg) como un aceite viscoso y el 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo deseado (22 mg), como un aceite viscoso.

Etapa 2:

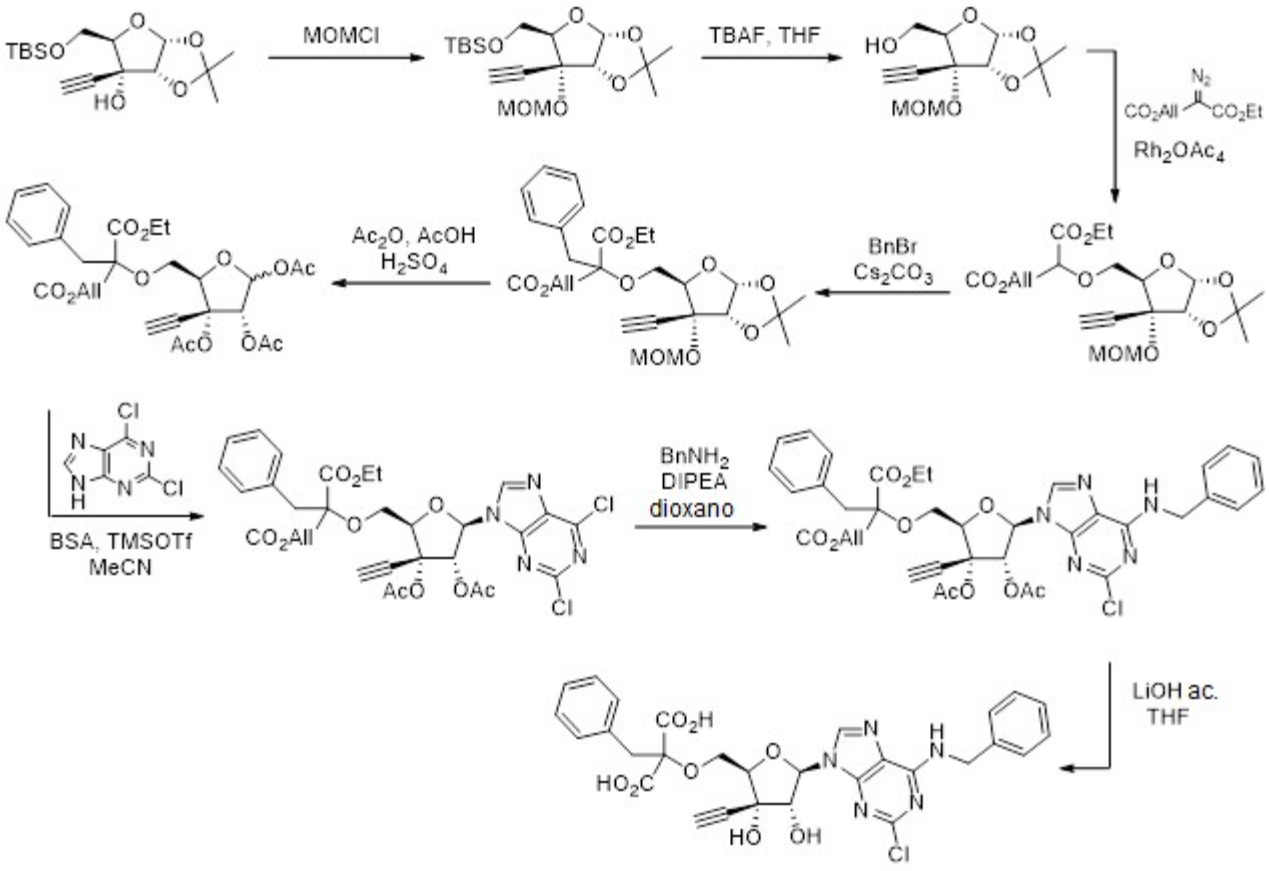
A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5-coro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (22 mg, 0,034 mmol) en THF (0,6 mL) se le agregó una solución de LiOH 1 N ac. (0,24 mL). Se aplicó LiOH ac. 1 N (0,58 mL) adicional durante un período de 2 días con una combinación de sonificación y agitación periódica. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se acidificó hasta pH ~3 con HCl 1 N ac. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) **:** 8,63 (bs, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,14 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,14 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,21 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 3,02 Hz, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 12,53 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 12,53 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H); LC/MS

[M + H] = 502,0.

Ejemplo 59

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 59

Etapa 1:

Una suspensión de hidruro de sodio (60 %, dispersión mineral; 1,91 g, 47,7 mmoL) en THF anhidro (150 mL) se enfrió hasta 0 ºC y se trató con una segunda solución de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidro-furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (10g, 30,4mmoL) en THF (50 mL) durante 15 minutos. Luego de agitar 15 mins a 0 ºC, la mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h adicional. Luego, la mezcla se enfrió nuevamente hasta 0 ºC y se trató con MOMCl (6,81mL, 80,7 mmoL, 2,6 eq) se le agregó en gotas. Una vez que la adición se completó, el baño de enfriamiento se eliminó y continuó la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con la adición lenta de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó en sulfato de

sodio, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar *terc*-butil-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoxi-metoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)dimetilsilano (9,95 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2:

Una solución del alcohol anterior (9,8g, 26,3mmoL) en THF anhidro (100 mL) se enfrió hasta 0 ºC y se trató con una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (37mL, 36,8mmoL, 1,4 eq) durante 15 minutos. Luego de completarse la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Cuando se completó la reacción (3 h), los volátiles se concentraron para proporcionar un aceite residual viscoso que se disolvió en diclorometano (5 mL), se cargó directamente en una columna de gel de sílice (~300cc) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, con elución con hexanos hasta 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar ((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metanol (6,18 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3:

Una solución del alcohol anterior (175 mg, 0,678 mmoL) en benceno anhidro (8 mL) y 1-etil 3-(prop-1-en-1-il) 2-diazomalonato (188 mg, 0,949 mmoL) se trató con acetato de rodio(II) (5,8 mg, 0,013 mmoL, 0,02 eq) y se calentó hasta 60-65 ºC durante 2 h. Una vez que se completó, la solución se concentró, se disolvió en diclorometano (1,5 mL) y se cargó directamente en una columna de gel de sílice (~100 cc) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, con elución con (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metoxi)malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo (252 mg, 87 %) (mezcla de isómeros) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 4:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se trató una solución de malonato de la etapa anterior (250 mg, 0,583 mmol) y bromuro de bencilo (0,42 mL, 3,5 mmol, 6 eq) en DMF anhidro (8 mL) con y carbonato de cesio (760 mg, 2,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez se completó, la reacción se filtró a través de una almohadilla de célite, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite residual se disolvió en diclorometano (2 mL), se cargó en una columna de gel de sílice (~100 cc) con elución de 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-bencil-2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo (261 mg, 86 %) (mezcla de isómeros) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 5:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se trató una solución de agua fría (14-17 ºC) de acetonida de la última etapa (500 mg, 0.964 mmoL) en ácido acético (3,9 mL) con anhídrido acético (0,965 mL, 10,3 mmol, 10,7 eq) y ácido sulfúrico concentrado (410 uL, 0,326mmoL, 0,34 eq). La solución resultante se agitó durante 4 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio (acuoso, saturado; 100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se disolvió en diclorometano (2 mL) y se purificó en un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage, se eluyó con hexanos a 50 % de acetato de etilo en hexanos. Una mezcla diastereomérica de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo (420 mg, 8 %) (anómeros separables mediante cromatografía en gel de sílice, columna en gel de sílice 40G) se aisló como un aceite transparente.

Etapa 6:

Una suspensión de 2,6-dicloroadenina (143 mg, 0,76 mmol, 1,01 eq) y *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (0,24 mL, 0,97 mmol, 1,29 eq) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se trató con una segunda solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de 3-((*E*)-prop-1-en-1-ilo) de 1-etilo (143 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 mL), seguido por la adición en gotas de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,18 mL, 1,0 mmol, 1,33 eq). Luego de completarse la adición, la reacción se entibió hasta 50 ºC durante 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. (La reacción comienza con un color amarillo pálido y luego de 4 h se vuelve de color ámbar transparente). Una vez que terminada, se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego, el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y la capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó en un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage, se eluyó con hexanos en 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo (como una mezcla de isómeros) como un sólido blanco (400 mg, 77 % de rendimiento).

Etapa 7:

Una solución de 2-bencilo-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo (80 mg, 0,116 mmoL) en dioxano anhidro (2 mL) se enfrió hasta 0 ºC, se trató con DIPEA (30 µL, 0,174 mmoL, 1,5 eq) y bencilamina (13 µL, 0,116 mmoL, 1 eq). Una vez que terminó la adición, la solución se entibió hasta temperatura ambiente con agitación continua durante la noche (18 H). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de Biotage, con elución

con 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo (como una mezcla de isómeros, ~1:1) como un sólido blanco (75 mg, 85 % de rendimiento).

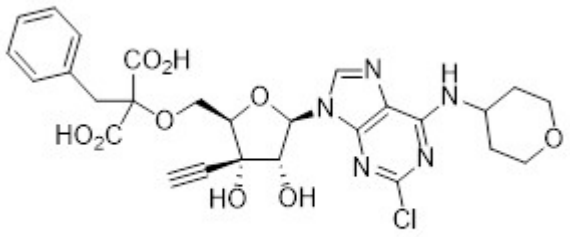
Etapa 8:

Una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de 3-prop-1-en-1-ilo de 1-etilo de la última etapa (70 mg, 0,092 mmoL) en THF (1 mL) se trató con una solución de LiOH (31 mg, 1,35 mmoL, 15 eq; en 1 mL de agua) y se agitó durante la noche. La solución resultante se acidificó con HCl 2 N hasta pH 3 y la suspensión resultante se agitó durante 10 min, luego se filtró, se lavó con agua fría y se secó. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (50 mg, 89 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 7,98 (s. 1H), 7,25-6,84 (m, 10H), 5,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,88 (qd, J = 10,3, 3,3 Hz, 2H), 3,36-3,16 (m, 2H), 2,49 (s, 1H). HPLC: 9,97 min, 97,0 %. ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{29}H_{26}ClN_5O_8$, 608,15; encontrado 608,1.

Ejemplo 60

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



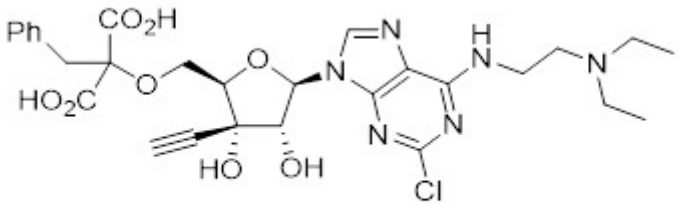
Ejemplo 60

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de tetrahidro-2*H*-piran-4-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7,

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,09 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 12,1, 7,2 Hz, 3H), 5,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,51 (td, J = 11,6, 2,2 Hz, 2H), 3,42-3,330 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 1,94 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,57 (td, J = 11,2, 3,5 Hz, 2H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{28}ClN_5O_9$, 602,16; encontrado 602,5.

Ejemplo 61

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-(dietilamino)etil)-amino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malónico



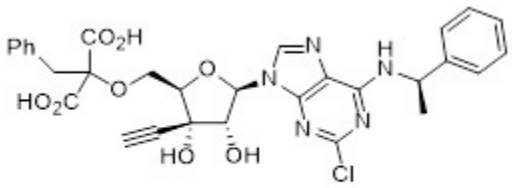
Ejemplo 61

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de N1,N1-dietiletano-1,2-diamina en lugar de bencilamina en la etapa 7,

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-δ6): 9,01 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,23-7,03 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 3,83-3,55 (m, 4H), 3,53 (s, 1H), 3,30-3,15 (m, 6H), 3,06-2,97 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 6H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{28}H_{33}ClN_6O_8$, 617,20; encontrado 617,5.

Ejemplo 62

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*R*)-1-feniletil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



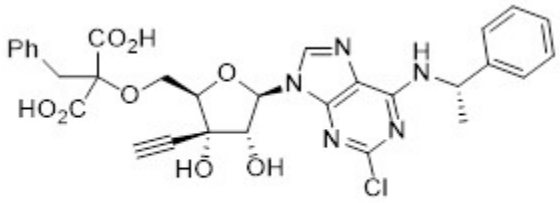
Ejemplo 62

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (R)-1-feniletan-1-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7,

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,25 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 4H), 7,23-6,94 (m, 6H), 5,91 (dd, J = 6,2, 1,7 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,32 (dd, J = 6,3, 1,7 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 3H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{30}H_{28}ClN_5O_8$, 622,16; encontrado 622,1.

Ejemplo 63

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*S*)-1-feniletil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



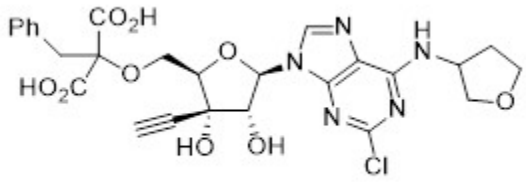
Ejemplo 63

El compuesto del título en una forma análoga establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (*S*)-1-feniletan-1-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,11 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,23-6,93 (m, 6H), 5,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,99 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 3,42-3,25 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{30}H_{28}ClN_5O_8$, 622,16; encontrado 622,2.

Ejemplo 64

Síntesis de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((tetrahidrofuran-3-il)-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malónico



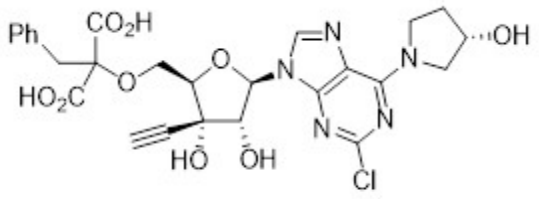
Ejemplo 64

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de tetrahidrofuran-3-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,10 (s, 1H), 7,19-6,92 (m, 5H), 5,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,58 (d, J = 6,3 Hz, 1H) 4,25 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 3,94 (tp, J = 7,0, 4,0, 3,3 Hz, 3H), 3,70 (dt, J = 9,4, 3,6 Hz, 2H), 3,43-3,24 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,29 (dq, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}ClN_5O_9$, 588,14; encontrado 588,3,

Ejemplo 65

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



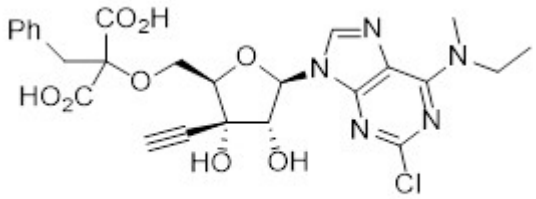
Ejemplo 65

El compuesto del título en una forma análoga establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (*S*)-pirrolidin-3-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,10 (s, 1H), 7,22-6,92 (m, 5H), 5,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,29 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}ClN_5O_9$, 588,14; encontrado 588,2.

Ejemplo 66

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(etil(metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



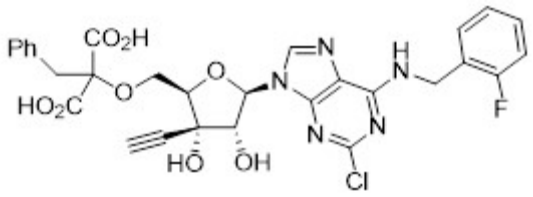
Ejemplo 66

El compuesto del título en una forma análoga establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de *N*-metiletanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,05 (s, 1H), 7,24-7,02 (m, 5H), 5,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,9, 3,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 2H), 3,44-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,53 (s, 1H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}ClN_5O_8$, 560,15; encontrado 560,5.

Ejemplo 67

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-fluorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



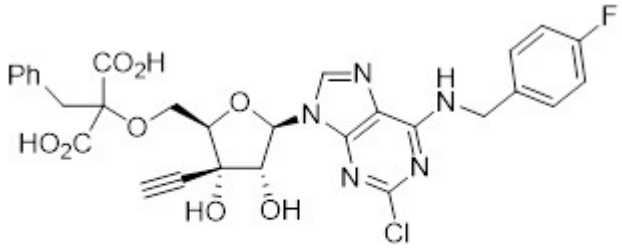
Ejemplo 67

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (2-fluorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,29 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,26-6,94 (m, 8H), 5,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,2 Hz, 1H),4,35-4,23 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,46 (s, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{29}H_{25}ClFN_5O_8$, 626,14; encontrado 626,7.

Ejemplo 68

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((4-fluorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



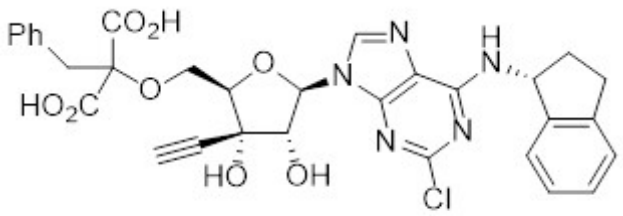
Ejemplo 68

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (4-fluorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,49 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2H), 7,24-6,89 (m, 7H), 5,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,7-4,28 (m, 1H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,46-3,26 (m, 2H), 2,54 (s, 1H) ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{29}H_{25}ClFN_5O_8$, 626,14; encontrado 626,4,

Ejemplo 69

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malónico



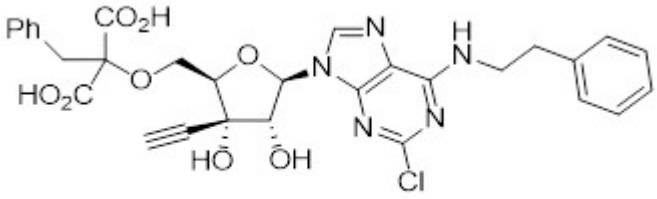
Ejemplo 69

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,30 (s, 1H), 7,29-6,97 (m, 9H), 5,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,94-3,73 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,07 (ddd, J = 14,0, 8,7, 4,8 Hz, 1H), 2,89 (dt, J = 15,8, 7,7 Hz, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,00 (dd, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{31}H_{28}ClN_5O_8$, 634,16; encontrado 634,8.

Ejemplo 70

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(fenetilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



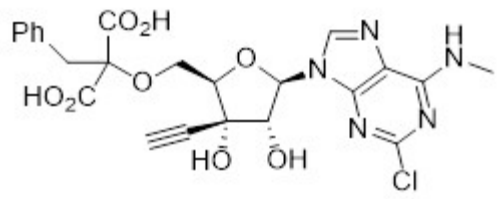
Ejemplo 70

El compuesto del título en una forma análoga establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 2-feniletan-1-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,14 (s, 1H), 7,26-6,91 (m, 10H), 5,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,3 Hz,2H), 2,52 (s, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{30}H_{28}ClN_5O_8$, 622,16; encontrado 622,5.

Ejemplo 71

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



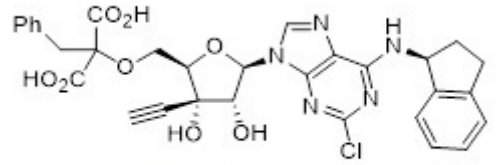
Ejemplo 71

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de metilamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 3H), 5,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J=7 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (s, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{23}H_{22}ClN_5O_8$, 532,12; encontrado 532,1.

Ejemplo 72

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malónico



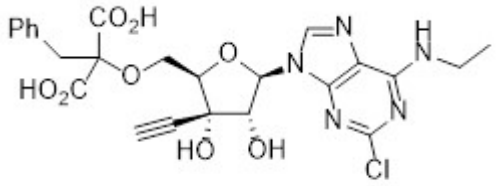
Ejemplo 72

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,41-7,13 (m, 6H), 7,04 (t, J = 3,5 Hz, 3H), 6,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,88-5,76 (m, 1H), 4,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 5,5, 3,3 Hz, 2H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 12,8, 7,7 Hz, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{31}H_{28}ClN_5O_8$, 634,16; encontrado 634,5.

Ejemplo 73

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(etilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



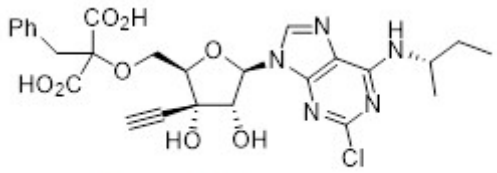
Ejemplo 73

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de etilamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,40-7,19 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 3H), 5,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (T, J = 3,3 Hz, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}ClN_5O_8$, 546,13; encontrado 546,1.

Ejemplo 74

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*S*)-sec-butilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



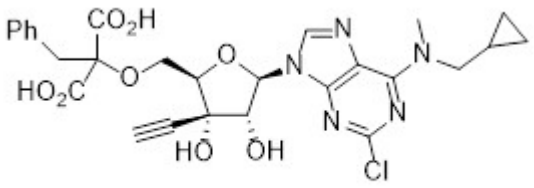
Ejemplo 74

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (*S*)-butan-2-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 2H), 7,14-6,98 (m, 3H), 5,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,14-3,97 (m, 2H), 3,53-3,33 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 1,63 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,97(t, J = 7,4 Hz, 3H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{26}H_{28}ClN_5O_8$, 574,16; encontrado 574,1.

Ejemplo 75

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)-(meti)amino)-9H-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



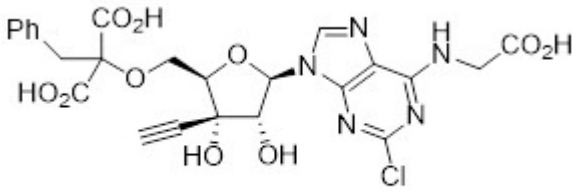
Ejemplo 75

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 1-ciclopropil-*N*-metilmetanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 3H), 6,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,07 (qd, J = 10,2, 3,5 Hz, 2H), 3,52-3,31 (m, 7H), 2,98 (s, 1H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,54 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 2H), 0,45-0,30 (m, 2H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{28}ClN_5O_8$, 586,16; encontrado 586,9

Ejemplo 76

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((carboximetil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



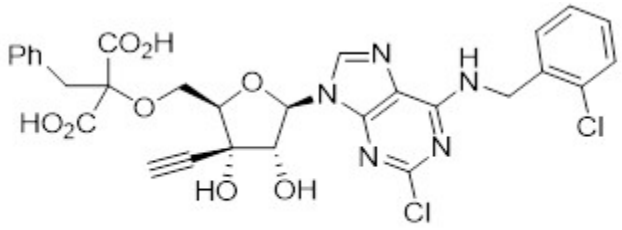
Ejemplo 76

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 2-amino-N,N-dimetilacetamida en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,38-7,14 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 4,7, 4,0 Hz, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,54-3,33 (m, 2H), 2,97 (s, 1H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^-$ calculado para $C_{24}H_{22}ClN_5O_{10}$, 574,11; encontrado 574,1.

Ejemplo 77

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-clorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



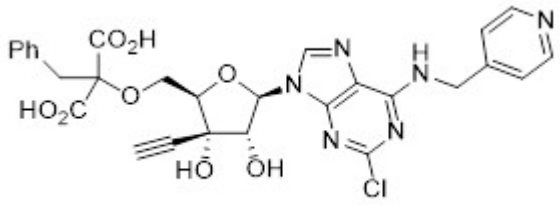
Ejemplo 77

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (2-clorofenil)-metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 5,99 (d, *J* = 7,4Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 7,4Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,98 (s, 1H). LC-MS: m/z = 597 (M-CO_2H); m/z = 292 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 78

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((piridin-4-ilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



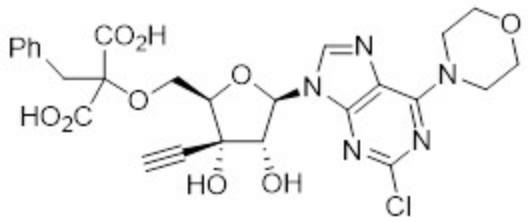
Ejemplo 78

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de piridin-4-ilmetanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (bs, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,7Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,6Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 5,82 (d, *J* = 7,7Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 6,9Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,27 (m, 2H). HPLC: Temperatura ambiente = 5,74 min, 97,7 %. LC-MS: m/z = 610 (M+); m/z = 261 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 79

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-morfolino-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



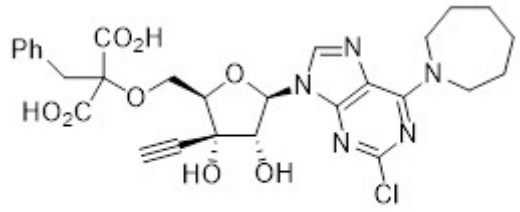
Ejemplo 79

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de morfolina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 6,00 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 2,99 (s, 1H). HPLC: 8,16 min, 98,2%. LC-MS: m/z = 588 (M+), 544 (M-CO_2H), m/z = 240 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 80

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(azepan-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



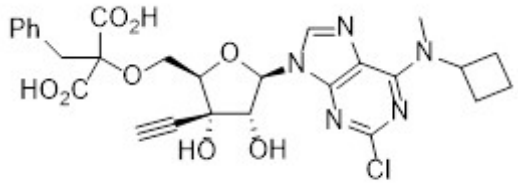
Ejemplo 80

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de azapano en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 5,99 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,29 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,59 (m, 4H). HPLC: 9,67min, 98,1%. LC-MS: m/z = 600 (M+), m/z = 556 (M-CO_2H), m/z = 252 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 81

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclobutil(metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



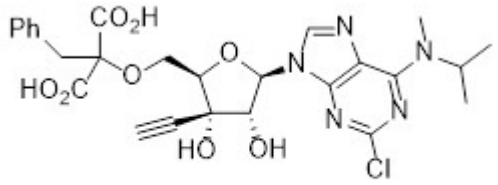
Ejemplo 81

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de *N*-metilciclobutanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,21 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,0, 2,6 Hz, 2H), 6,99 (m, 3H), 5,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 10,2, 4,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 3,45 – 3,31 (m, 5H), 2,96 (s, 1H), 2,35 (q, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,87 – 1,63 (m, 2H); HPLC: 9,45 min, 98,9 %. LC-MS: m/z = 587 (M+H), 543 (M-CO_2H), m/z = 238 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 82

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropil(metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



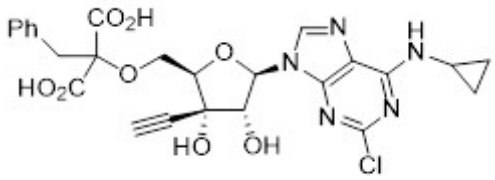
Ejemplo 82

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de *N*-metilpropan-2-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,17 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 3H), 5,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (qd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 6H), 2,96 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); HPLC: 9,08 min, 99,9%. LC-MS: m/z = 575 (M+H), 531 (M-CO_2H), m/z = 226 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 83

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-ethynyl-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



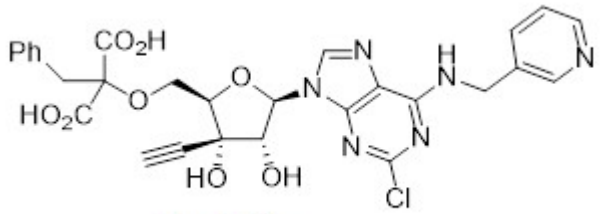
Ejemplo 83

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de ciclopropanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,14 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 6,7, 2,8 Hz, 2H), 7,01 (m, 3H), 5,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,49 – 3,30 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 2H), 0,66 – 0,54 (m, 2H); HPLC: 7,83 min, 99,1%. LC-MS: m/z = 559 (M+H).

Ejemplo 84

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((piridin-3-ilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



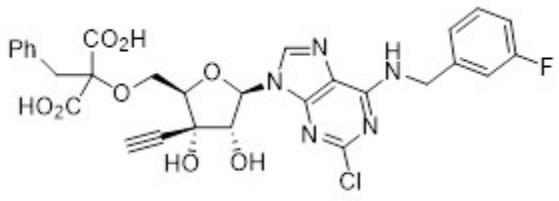
Ejemplo 84

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de piridin-3-ilmetanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,87 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 7,07 – 6,90 (m, 3H), 5,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,29 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,04 (qd, *J* = 10,2, 3,4 Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,97 (s, 1H); HPLC: 5,82 min, 99,9%. LC-MS: m/z = 261 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 85

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((3-fluorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



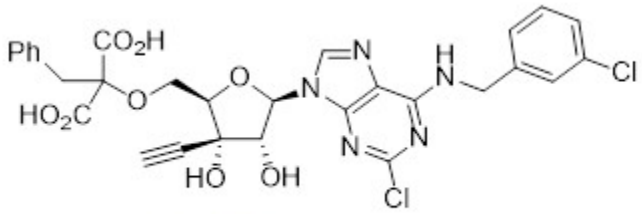
Ejemplo 85

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (3-fluorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,19 (s, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 3H), 7,12 (dd, *J* = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 7,06 – 6,78 (m, 4H), 5,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,29 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,03 (qd, *J* = 10,3, 3,5 Hz, 2H), 3,47 – 3,26 (m, 2H), 2,97 (s, 1H); HPLC: 9,04 min, 99,5%. LC-MS: m/z = 627 (M+H), 583 (M-CO_2H), m/z = 278 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 86

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((3-clorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihiiidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



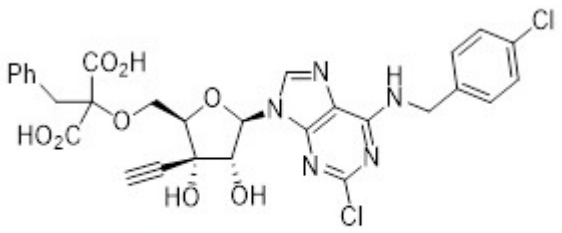
Ejemplo 86

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (3-clorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 – 7,05 (m, 5H), 6,98 (m, 3H), 5,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,29 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,09 – 3,87 (m, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,97 (s, 1H); HPLC: 9,45 min, 98,3%. LC-MS: m/z = 643 (M+H), 598 (M-CO_2H), m/z = 294 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 87

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((4-clorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



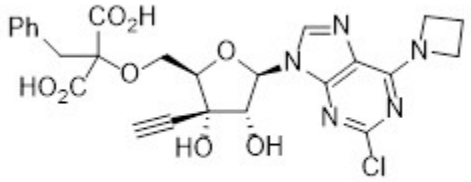
Ejemplo 87

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (4-clorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,17 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* 7,21 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 2H), 7,02 – 6,96 (m, 3H), 5,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,29 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,03 (qd, *J* = 10,2, 3,4 Hz, 2H), 3,46 – 3,30 (m, 2H), 2,96 (s, 1H); HPLC: 9,50 min, 98,7%. LC-MS: m/z = 643 (M+H), 598 (M-CO_2H), m/z = 294 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 88

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(azetidin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



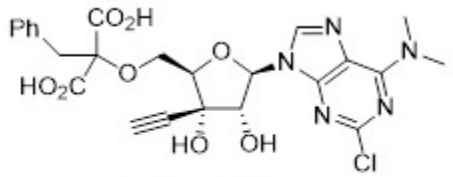
Ejemplo 88

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de azetidina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,25 (s, 1H), 7,24 – 7,08 (m, 2H), 7,10 – 6,85 (m, 3H), 5,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (m, 4H), 4,29 (dd, *J* = 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,2, 4,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,51 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H); HPLC: 7,58 min, 99,5%. LC-MS: m/z = 558 (M+H), 554 (M-CO_2H), m/z = 210 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 89

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(dimetilamino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



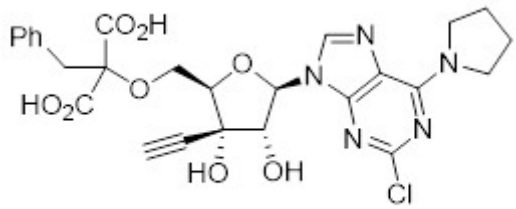
Ejemplo 89

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de dimetilamina en lugar debencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,17 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 7,05 – 6,89 (m, 3H), 5,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 4,0, 2,9 Hz, 1H), 4,04 (qd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 2H), 3,55 – 3,31 (m, 8H), 2,95 (s, 1H); HPLC: 8,16 min, 99,9%. LC-MS: m/z = 546 (M+H), 502 (M-CO_2H), m/z = 198 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 90

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



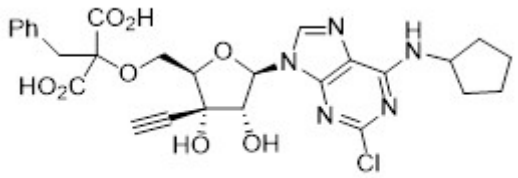
Ejemplo 90

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de pirrolidina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,21 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 2H), 7,03 – 6,76 (m, 3H), 5,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 4,2, 2,8 Hz, 1H), 4.15 – 3,86 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3,41 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,02 (m, 4H); HPLC: 8,42 min, 95,6%. LC-MS: m/z = 573 (M+H), 529 (M-CO_2H), m/z = 224 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 91

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



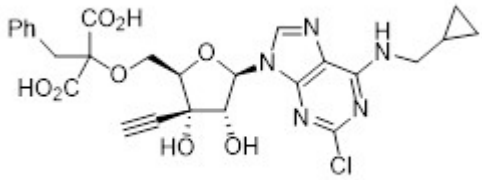
Ejemplo 91

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de ciclopentanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,09 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 6,7, 2,9 Hz, 2H), 7,01 (m, 3H), 5,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,72 – 1,64 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H); HPLC: 9,06 min, 98,9%. LC-MS: m/z = 587 (M+H), 543 (M-CO_2H), m/z = 238 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 92

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



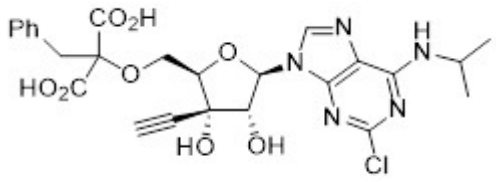
Ejemplo 92

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de ciclopropilmetanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,14 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,12 – 6,68 (m, 3H), 5,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,98 (qd, *J* = 10,3, 3,2 Hz, 2H), 3,50 – 3,04 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,26 (m, 2H); HPLC: 8,52 min, 97,7%. LC-MS: m/z = 572 (M+H), 528 (M-CO_2H), m/z = 224 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 93

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



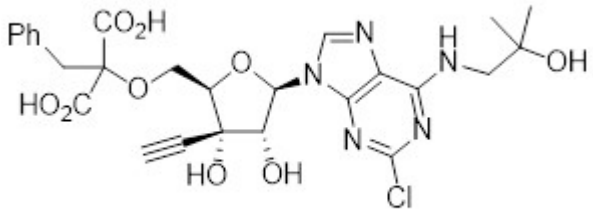
Ejemplo 93

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de propan-2-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,05 (s, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,09 – 6,78 (m, 3H), 5,91 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3,42 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3,35 – 3,22 (m, 3H), 2,56 (s, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); HPLC: 8,39 min, 98,9%. LC-MS: m/z = 560 (M+H), 516 (M-CO_2H), m/z = 212 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 94

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



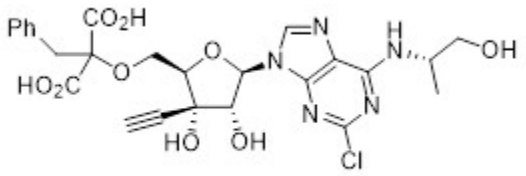
Ejemplo 94

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.16 (s, 1H) 7,24-7,22 (m, 2H) 7,03-7,01 (m, 3H) 5,97 (d, *J*=7,4Hz, 1H) 4,95 (d, *J*=7,4Hz, 1H) 4,28 (t, *J*=3,2Hz, 1H) 4,05-4,03 (m, 2H) 3,72-3,69 (m, 2H) 3,48-3,31 (m, 2H) 2,97 (s, 1H) 1,24 (s, 6H). ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{26}H_{28}ClN_5O_9$ 589,98; encontrado 588,4,

Ejemplo 95

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



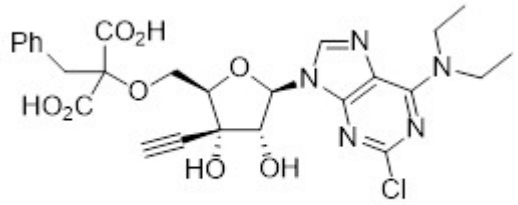
Ejemplo 95

El compuesto del título en una forma análoga establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (S)-2-aminopropan-1-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H -NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,18 (s, 1H) 7,24-7,22 (m, 2H) 7,03-7,01 (m, 3H) 5,97 (d, *J*=7,4Hz, 1H) 4,93 (d, *J*=7,4Hz, 1H) 4,42-4,35 (m, 1H) 4,32-4,26 (m, 1H) 4,04 (d, J=3,2Hz, 2H) 3,62-3,60 (m, 2H) 3,48-3,32 (m, 2H) 2,96 (s, 1H) 1,29 (d, J=6,7Hz, 3H). ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{25}H_{26}ClN_5O_9$ 575,96; encontrado 574,2.

Ejemplo 96

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(dietilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



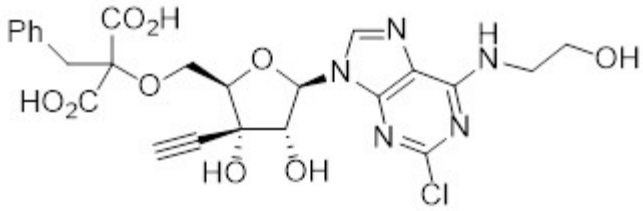
Ejemplo 96

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de dietilamina en lugar debencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.15 (s, 1H) 7,23-7,20 (m, 2H) 7,00-6,98 (m, 3H) 5,98 (d, *J*=7,3Hz, 1H) 4,97 (d, *J*=*7,*3Hz, 1H) 4,29 (m, 1H) 4,15-3,83 (m, 6H) 3,43-3,33 (m, 2H) 2,96 (s, 1H) 1,24 (t, *J*=7,0Hz, 6H). ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{26}H_{28}ClN_5$8$_9$ 573,98; encontrado 572,3.

Ejemplo 97

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-hidroxietil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



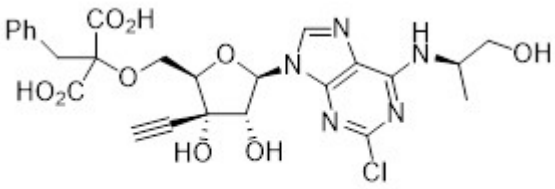
Ejemplo 97

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 2-aminoetan-1-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.20 (s, 1H) 7,24-7,22 (m, 2H) 7,04-7,02 (m, 3H) 5,97 (d, *J*=7,4Hz, 1H) 4,91 (d, *J*=7,3Hz, 1H) 4,29 (t, *J*=3,4Hz, 1H)) 4,06-3,98 (m, 2H) 3,76-3,73 (m, 2H) 3,66-3,63 (m, 2H) 3,43-3,33 (m, 2H) 2,96 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{24}H_{24}ClN_5O_9$ 561,93; encontrado 560,2.

Ejemplo 98

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



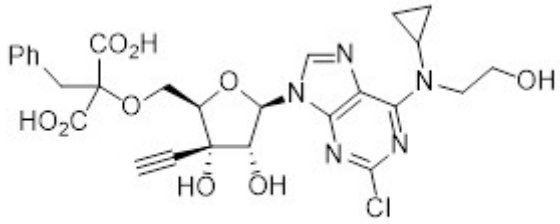
Ejemplo 98

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (R)-2-aminopropan-1-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.12 (s, 1H) 7.24-7.22 (m, 2H) 7.03-7.01 (m, 3H) 5,96 (d, *J*=7.4Hz, 1H) 4,95 (d, *J*=7.4Hz, 1H) 4,42-4,32 (m, 1H) 4,28 (t, *J*=3,3Hz, 1H) 4,08-4,00 (m, 2H) 3,66-3,58 (m, 2H) 3,45-3,33 (m, 2H) 2,97 (s, 1H) 1,27 (d, *J*=6,7Hz, 3H) . ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{25}H_{26}ClN_5O_9$ 575,96; encontrado 574,2

Ejemplo 99

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopropil(2-hidroxietil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



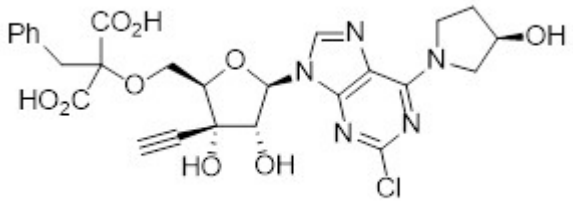
Ejemplo 99

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 2-(ciclopropilamino)etan-1-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.23 (s, 1H) 7,24-7,22 (m, 2H) 7,04-7,01 (m, 3H) 6,02 (d, *J*=7,4Hz, 1H) 4,96 (d, *J*=7,3Hz, 1H) 4,30-4,28 (m, 1H) 4,10-4,04 (m, 4H) 3,78 (t, J=5,9Hz, 2H) 3,44-3,32 (m, 2H) 3,23-3,19 (m, 1H) 2,96 (s, 1H) 1,01-0,97 (m, 2H) 0,78-0,74 (m, 2H).

Ejemplo 100

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



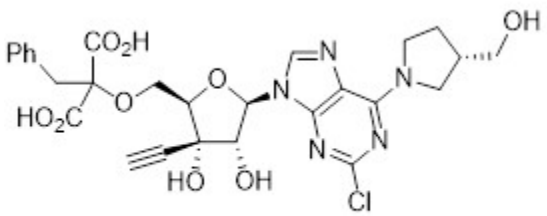
Ejemplo 100

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (R)-pirrolidin-3-ol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,06-6,96 (m, 3 H), 6,01 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1H), 4,56 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H).

Ejemplo 101

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((*S*)-3-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



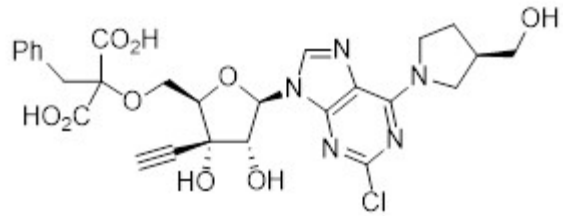
Ejemplo 101

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetanol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 6,16 (br s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 3,13 (s, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 1H); HPLC: 7,22 min, 97,7%.

Ejemplo 102

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((*R*)-3-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-i)metoxi)malónico



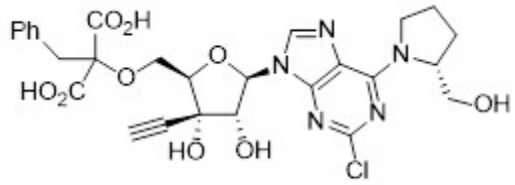
Ejemplo 102

El compuesto del título en una forma análoga establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (R)-pirrolidin-3-ilmetanol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 6,16 (br s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 5,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,87 – 3,64 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 1H); HPLC: Ta = 7,20 min, 97,0 %.

Ejemplo 103

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etini-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



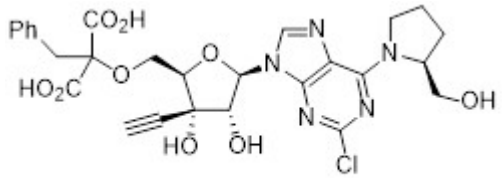
Ejemplo 103

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (R)-pirrolidin-2-ilmetanol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 7,08 – 6,87 (m, 3H), 5,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 15,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,05 (m, 4H); HPLC: 7,73 min, 98,2 %; ESI-MS: m/z = 254 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 104

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



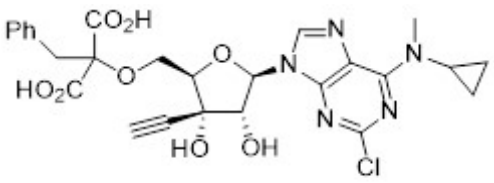
Ejemplo 104

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,07 – 6,88 (m, 3 H), 5,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 4,0, 2,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,05 (qd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 11,0, 4,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,07 (m, 4H); HPLC: 7,77 min, 99,3%; ESI-MS: m/z = 642 (M+ACN).

Ejemplo 105

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopropil(metil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



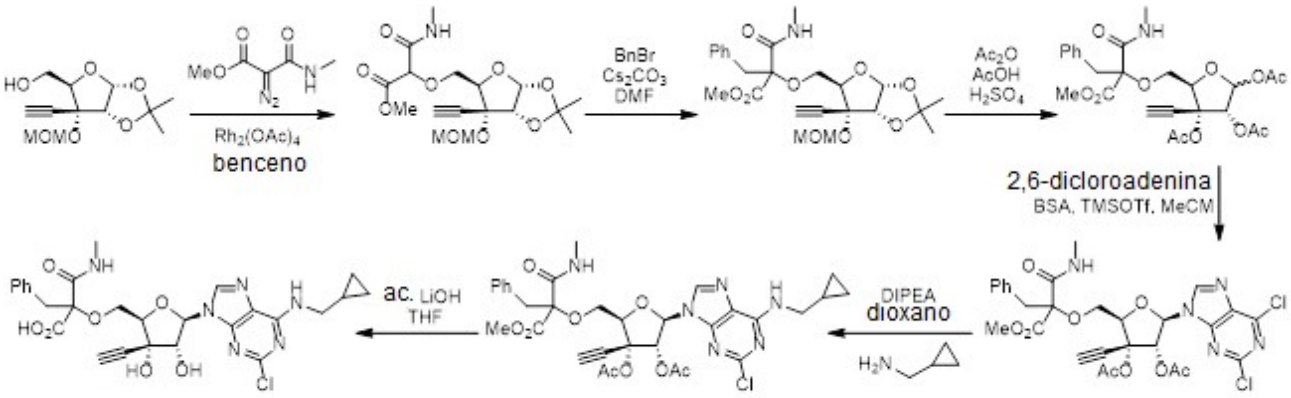
Ejemplo 105

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de N-metilciclopropanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 3,9, 2,8 Hz, 1H), 4,19 – 3,97 (m, 2H), 3,57 – 3,29 (m, 5H), 3,21 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 1,05 – 0,85 (m, 2H), 0,83 – 0,62 (m, 2H); HPLC: Ta = 8,41 min, 98,6 %; ESI-MS: m/z = 224 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 106

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(metilamino)-3-oxopropanoico



Ejemplo 106

Etapa 1:

A una solución agitada de [(*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metanol (480 mg, 1,87 mmol) y 2-diazo-2-(metilcarbamoil)acetato de metilo (440 mg, 2,8 mmol, preparada de acuerdo con la bibliografía: *European Journal of Organic Chemistry, 2014 (24), 5302-5311*) benceno anhidro (20 mL) en nitrógeno se trató con tetraacetato de rodio (16 mg, 0,04 mmol) y se calentó hasta 60 ºC durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El aceite resultante se disolvió en diclorometano, se cargó en una columna de gel de sílice con elución de 10-100 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2-{[(*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metoxi}-

2-(metilcarbamoil)acetato de metilo (455 mg, 63 % de rendimiento) como un par diastereomérico.

Etapa 2:

Una solución de 2-{[(*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetil-tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]metoxi}-2-(metilcarbamoil)acetato de metilo (450 mg, 116 mmol) y bromuro de bencilo (0,97 mL, 8,13 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se trató con carbonato de cesio (757 mg, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (10 mL), se diluyó con dietil éter (70 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL) dos veces. La capa orgánica se secó con $NaSO_4$ y se concentró hasta proporcionar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice y se eluyó con 10- 70 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2-bencil-2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoxi-metoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-3-(metilamino)-3-oxopropanoato de metilo (500 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa 3:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se trató una solución helada agitada de 2-bencil-2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-6-(metoximetoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metoxi)-3-(metilamino)-3-oxopropanoato de metilo (500 mg, 1,05 mmol) en ácido acético (4 mL) se trató con anhídrido acético (1 mL, 11,15 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,02, 0,35 mmol). La solución de reacción se entibió lentamente hasta temperatura ambiente. Luego de 4 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (80 mL cada uno). La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), se secósobre Na_2SO_4 y se concentró. El aceite residual se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((2-bencil-1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo como una mezcla de anómero/diastereomérica.

Etapa 4:

Una suspensión de 2-6-dicloroadenina (48 mg, 0,25 mmol) y *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (0,08 mL, 0,32 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 mL) se trató con una segunda solución de triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((2-bencil-1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo (130 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL), seguido de la adición en gotas de trifluoro-metanosulfonato de trimetilsililo (0,06 mL, 0,33 mmol). Una vez que la adición se completó, la reacción se calentó hasta 50 ºC durante 18 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturado (80 mL). Luego de la agitación durante 5 minutos, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((2-bencil-1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-5-(2,6-

dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (135 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido espumoso (par de diastereómero).

Etapa 5:

Mientras se encontró bajo nitrógeno, se enfrió una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((2-bencil-1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-3,4-diilo (70 mg, 0,11 mmol) en dioxano (2 mL) hasta 0 ºC y se trató con diisopropiletilamino (0,03 mL, 0,16 mmol) y ciclopropilamina (0,01 mL, 0,13 mmol), y se entibió hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 mL), se lavó con agua (50 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se filtró y se concentró. Elresiduo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((2-bencil-1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (70 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blancuzco (par diastereomérico).

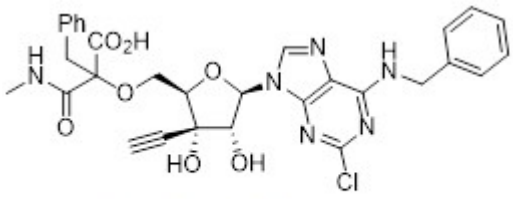
Etapa 6:

Se trató una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((2-bencil-1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxo-propan-2-il)oxi)metil)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (70 mg, 0,10 mmol) en THF (1 mL) con LiOH (24 mg, 1,02 mmol) en agua (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la reacción se ajustó hasta 4-5 mediante HCl 2 N. Luego de la precipitación, la suspensión se agitó durante otros 10 min. El sólido se recolectó, se lavó con agua helada y se secó para proporcionar ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-(metilamino)-3-oxopro-panoico (45 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blancuzco (par diastereómerico).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,01 (s, 0,45H), 7,48 (s, 0,55H), 7,22-7,03 (m, 5H), 5,86 (dd, J = 4,7, 3,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 8,5, 4,6 Hz, 1H), 4,31-4,06 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,45-3,21 (m, 4H), 2,62 (d, J = 40,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 1,05 (dq, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 0,51 (ddd, J = 8,1, 4,0, 1,6 Hz, 2H), 0,31-0,18 (m, 2H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{29}ClN_6O_7$, 585,18; encontrado 585,9.

Ejemplo 107

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(metilamino)-3-oxopropanoico



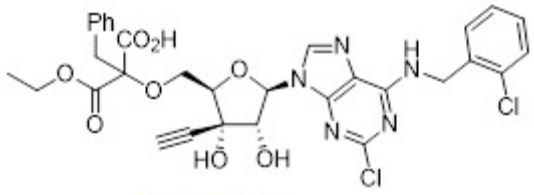
Ejemplo 107

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 106, salvo por el uso de bencilamina en lugar ciclopropilamina en la etapa 5.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 5:1) δ 8,03 (s, 0,46H), 7,52 (d, *J* = 2,7Hz, 0,54H), 7,42-7,04 (m, 10H), 5,89 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 6,0, 4,5 Hz, 1H), 4,33-4,15 (m, 2H), 3,79 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1H), 3,45-3,27 (m, 2H), 2,62 (d, *J* = 36,6 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H). ESI-MS (*m/z*): $[M]^+$ calculado para $C_{30}H_{29}ClN_6O_7$, 621,18; encontrado 621,4.

Ejemplo 108

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((2-clorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxopropanoico



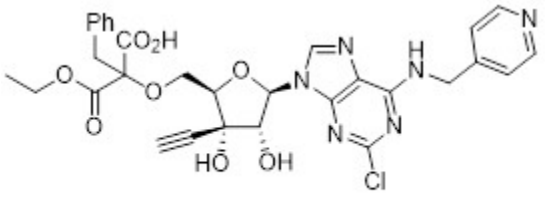
Ejemplo 108

El compuesto del título se prepara de forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de solamente 5 equivalentes de hidróxido de litio en la etapa 8,

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,16 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 5,97 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,97 (s, 1H) 1,29 (t, *J* = 7,6Hz, 3H). HPLC: 9,43 min, 96,2%. LC-MS: m/z = 642, 597 (M-CO_2H); m/z = 292 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 109

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((piridin-4-ilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxopropanoico



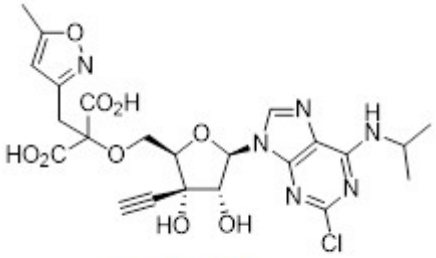
Ejemplo 109

El compuesto del título se prepara de forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de solamente 5 equivalentes de hidróxido de litio en la etapa 8, El compuesto se aisló como una mezcla ~2:1 de diastereómeros.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) del isómero principal: 8,73 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 8,15 (s, 0,61H), 7,98 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,00 (m, 1H), 5,00 (m, 2*H)*, 4,10 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,12 (s, 0,80H), 1,17 (m, 3H). 1H NMR (DMSO-d_6) del isómero menor: 8,73 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 8,31 (s, 0,32H), 7,98 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,00 (m, 1H), 5,00 (m, 2*H)*, 4,10 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,01 (s, 0,41H), 1,17 (m, 3H). HPLC: 6,25 min, 94,8%. LC-MS: m/z = 638 (M+), 594 (M-CO_2H), m/z = 259 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 110

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)malónico



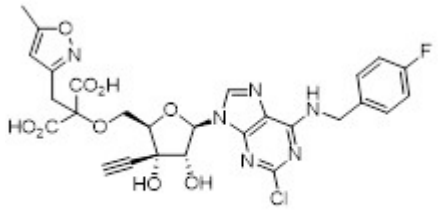
Ejemplo 110

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 3-(bromometi)-5-metilisoxazol se utilizó en lugar de bromuro de bencilo en la etapa 4 y propan-2-amina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.46 (s, 1H) 5,99 (d, *J*=7,6Hz, 1H) 5,95 (s, 1H) 5,07 (d, *J*=7,6Hz, 1H) 4,41-4,38 (m, 1H) 4,31-4,29 (m, 1H) 4,07-4,05 (m, 1H) 3,99-3,88 (m, 1H) 3,50-3,38 (m, 2H) 2,95 (s, 1H) 2,05 (s, 3H) 1,27 (d, *J*=6,5Hz, 6H). ESI-MS (m/z): $[M]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}ClN_6O_9$ 564,93; encontrado 566,1

Ejemplo 111

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((4-fluorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)malónico



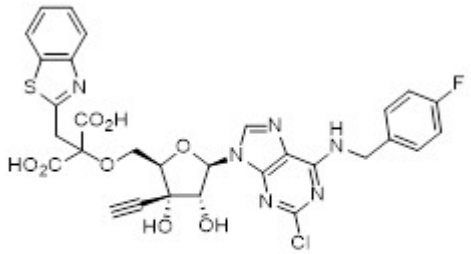
Ejemplo 111

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 3-(bromometi)-5-metilisoxazol se utilizó en lugar de bromuro de bencilo en la etapa 4 y (4-fluorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.62-8,58 (br s, 1H) 7,41-7,38 (m, 2H) 7,07-7,01 (m, 2H) 6,01 (d, J=7,4Hz, 1H) 5,96 (s, 1H) 5,09 (d, J=7,3Hz, 1H) 4,82-4,71 (m, 2H) 4,31-4,29 (m, 1H) 4,06 (dd, J=10,0,3,8Hz, 1H) 3,97 (dd, J=10,1,3,1Hz, 1H) 3,44-3,32 (m, 2H) 3,18 (s, 3H) 2,96 (s, 1H).

Ejemplo 112

Síntesis de ácido 2-(benzo[*d*]tiazol-2-ilmetil)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((4-fluorobencil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



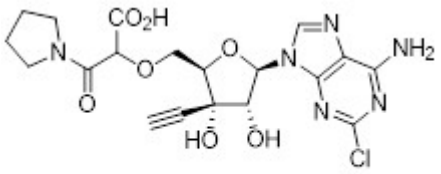
Ejemplo 112

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 2-(bromometil)benzo[d]tiazol se utilizó en lugar de bromuro de bencilo en la etapa 4 y (4-fluorofenil)metanamina en lugar de bencilamina en la etapa 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.57-8,54 (br s, 1H) 7,74-7,70 (m, 2H) 7,45-7,41 (m, 2H) 7,23-7,20 (m, 1H) 7,12-7,16 (m, 1H) 7,09-7,04 (m, 2H) 5,94 (d, *J*=7,3Hz, 1H) 5,15 (d, *J*=7,1Hz, 1H) 4,77-4,72 (m, 2H) 4,35-4,32 (m, 1H) 4,20 (dd, *J*=10,1,2,7Hz, 1H) 4,11 (dd, *J*=10,1,3,1Hz, 1H) 3,99-3,86 (m, 2H) 2,77 (s, 1H).

Ejemplo 113

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propanoico



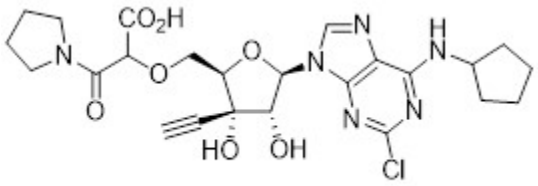
Ejemplo 113

El compuesto del título se preparó en una forma análoga al Ejemplo 59 salvo por el uso de 2-diazo-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propanoato de etilo en lugar de 1-etil 3-(prop-1-en-1-il) 2-diazomalonato en la Etapa 3 y amoníaco en lugar de bencilamina en la Etapa 7. El producto se aisló como una mezcla 55/45 de diastereómeros.

Diastereómero principal ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) d 8,80 (s, 1H) 5,99 (d, J=7,4Hz, 1H) 5,05 (d, J=7,4Hz, 1H) 4,88 (s, 1H) 4,28-4,26 (m, 1H) 4,13 (dd, J=10,7,2,5Hz, 1H) 4,00 (dd, J=10,7, 3,9Hz, 1H) 3,66-3,39 (m, 4H) 3,17 (s, 1H) 1,89-1,79 (m, 4H). Diastereómero menor ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H) 6,03 (d, J=7,4Hz, 1H) 5,05 (d, J=7,4Hz, 1H) 4,86 (s, 1H) 4,28-4,26 (m, 1H) 3,90-3,86 (m, 2H) 3,66-3,39 (m, 4H) 3,16 (s, 1H) 1,89-1,79 (m, 4H). ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{19}H_{21}ClN_6O_7$ 480,86; encontrado 479,1

Ejemplo 114

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propanoico



Ejemplo 114

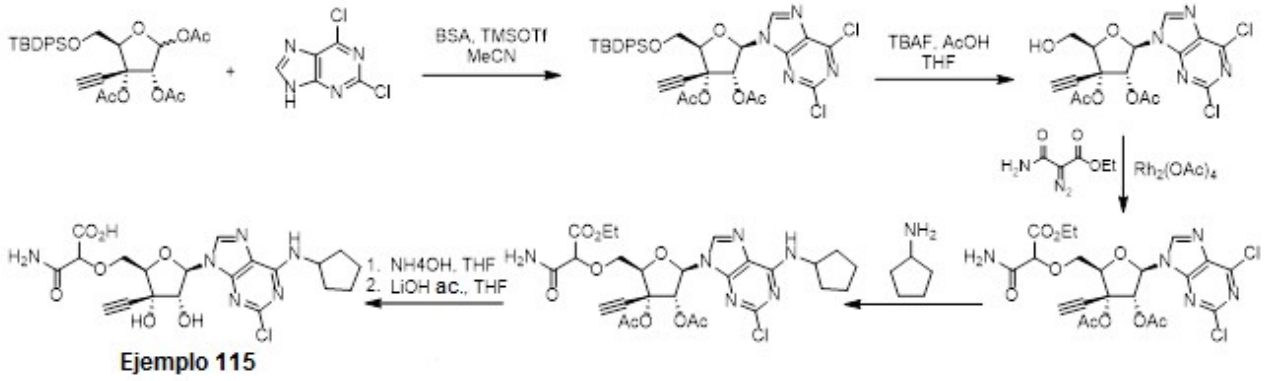
El compuesto del título se preparó en una forma análoga al Ejemplo 59 salvo por el uso de 2-diazo-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propanoato de etilo en lugar de 1-etil 3-(prop-1-en-1-il) 2-diazomalonato en la Etapa 3 y ciclopentanamina en lugar de bencilamina en la Etapa 7. El producto se aisló como una mezcla 55/45 de diastereómeros.

Diastereómero principal. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 8,72 (s, 1H) 5,96 (d, J=7,4Hz, 1H) 5,04 (d, J=7,4Hz, 1H) 4,87 (s, 1H) 4,52-4,48 (m, 1H) 4,28-4,25 (m, 1H) 4,14 (d, J=10,5Hz, 1H) 4,01 (dd, J=10,6,5,2Hz, 1H) 3,60-3,36 (m, 4H) 3,17 (s, 1H) 2,10-2,04 (m, 2H) 1,84-1,77 (m, 6H) 1,69-1,58 (m, 4H) Minor diastereomer ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,64 (s, 1H) 6,00 (d, J=7,4Hz, 1H) 5,01 (d, J=7,4Hz, 1H) 4,85 (s, 1H) 4,52-4,48 (m, 1H) 4,28-4,25 (m, 1H) 3,92-3,86 (m, 2H) 3,60-3,36 (m, 4H)

3,16 (s, 1H) 2,10-2,04 (m, 2H) 1,84-1,77 (m, 6H) 1,69-1,58 (m, 4H) (. ESI-MS (m/z): $[M]^-$ calculado para $C_{24}H_{29}ClN_6O_7$ 548,98; encontrado 547,3,

Ejemplo 115

Síntesis de ácido 3-amino-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-oxopropanoico



Etapa 1:

Mientras se encontraba en nitrógeno, una suspensión de 2,6-dicloroadenina (2,91 g, 15,4 mmol, 1,01 eq) y *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (4,87 mL, 19,6 mmoL, 1,29 eq) en acetonitrilo anhidro (90 mL). Luego, se agregó una solución de acetato de acetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2,4-bis(acetiloxi)-5-{[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]metil}-4-etiniloxolan-3-ilo (8,2 g, 15,22 mmoL) en acetonitrilo anhidro (10 mL), seguido por la adición en gotas de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,67 mL, 20,3 mmoL, 1,33 eq.). La reacción se entibió hasta 50 ºC durante 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. (La reacción comienza con un color amarillo pálido y luego de 4 h se vuelve de color ámbar transparente). Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se agitó durante diez minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y la capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano / acetato de etilo (~3 mL, 1:1), se cargó en una columna de gel de sílice (~300 cc), y se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar diacetato de(*2R,3R,4R,5R*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (8,2 g, 81 %) como un sólido blanco.

Etapa 2:

Se enfrió una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,6 g, 2,4 mmoL) en THF anhidro (25 mL) hasta 0 ºC y se trató con ácido acético (0,192 mL, 3,36 mmoL, 1,4 eq) una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3,36 mL, 3,36 mmoL, 1,4 eq). Luego de que la adición se completó, la reacción se entibió hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos para

proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (0,88 g, 86 %) como una espuma blanca.

Etapa 3:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se trató una solución de diacetato de ((*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (172 mg, 0,40 mmol) y 3-(aminooxi)-2-diazo-3-oxopropanoato de etilo (160 mg, 1,02 mmoL, 2,5 eq) en tolueno anhidro (3 mL) con un dímero de acetato de rodio (II) (5 mg, 0,011 mmoL, 2,8 mol%) y se entibió hasta 80 ºC durante 5 h. La reacción se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25-75 % de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((1-amino-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (101 mg, 45 % en una mezcla ~85:15 de diastereómeros) como un vidrio incoloro.

Etapa 4:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se trató una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((1-amino-3-etoxi-1,3-dioxo-propan-2-il)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (157mg, 0,28 mmol) en dioxano (2,5 mL) con diisopropiletil-amina (0,100 mL, 0,61 mmoL, 2,2 eq) y ciclopentilamina (0,065 mL, 0,066 mmoL, 2,33 eq). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((1-amino-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-il)oxi)metil)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto.

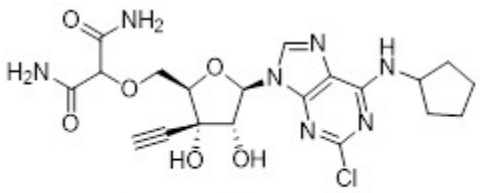
Etapa 5:

El residuo resultante de la etapa anterior se agitó en hidróxido de amonio y etanol (1:1/v:v, 10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en THF (2,5 mL) y se trató con hidróxido de litio (23 mg, 0,96 mmoL, 3,4 eq) disuelto en agua (2,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con un calentamiento leve ocasional durante ~3h, luego se neutralizó con HCl 1 N hasta pH ~6 y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en agua y se purificó mediante HPLC de fase inversa y se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 37 % durante 3 etapas) como un sólido blanco voluminoso.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) de isómero principal: 8,30 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,8Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,20 (bs, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,49 (m, 6H). 1H NMR (400 MHz, D_2O) del isómero menor: 8,39 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,8Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,20 (bs, 1H), 3,83 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,49 (m, 6H). HPLC: Ta = 7,08 min, 93,0 %. ESI-MS para $C_{20}H_{23}ClN_6O_7$ calculado 494,13, encontrado 493,2 (M-); ESI-MS for $C_{10}H_{11}ClN_5$ calculado 236,07, encontrado 236,0 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 116

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonamida



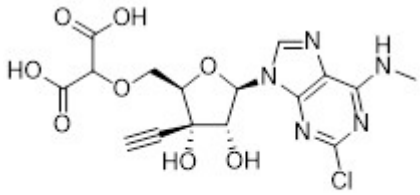
Ejemplo 116

El compuesto del título se preparó como un segundo producto de la etapa 5 en la síntesis del ejemplo 115, Se aisló como un sólido blanco voluminoso. (8,5 mg, 6 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,57 (s, 0,5H), 8,31 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (m, 1,5H), 7,21 (m, 1,5H), 7,05 (m, 0,5H), 6,87 (m, 0,5H), 6,20 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,0Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,49 (m, 6H). HPLC: Ta = 6,64 min, 97,1%. ESI-MS para $C_{20}H_{24}ClN_7O_6$ calculado 493,15, encontrado 492,3 (M-); ESI-MS for $C_{10}H_{11}ClN_5$ calculado 236,1, encontrado 236,1 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 117

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 117

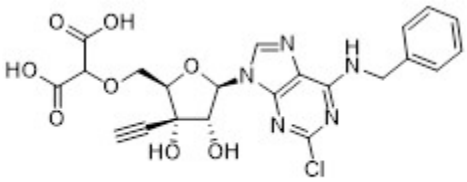
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de metilamina en lugar de bencilamina en la etapa 7 y la etapa 4 se elimina.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,88 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,07 (s, 3H). HPLC: Ta = 5,92 min, 97,9%. ESI-MS para $C_{16}H_{16}ClN_5O_8$ calculado 441,07, encontrado 442,5 (M+); ESI-MS for $C_6H_5ClN_5$ calculado 182,02, encontrado 184,2 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 118

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



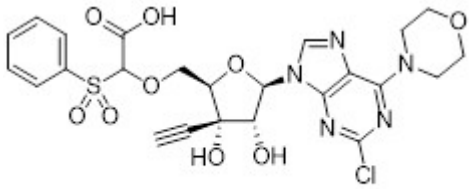
Ejemplo 18

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, excepto por la etapa 4 que fue eliminada.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,87 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,10 (s, 1H). HPLC: Ta = 7,83 min, 98,2%. ESI-MS para $C_{22}H_{20}ClN_5O_8$ calculado 517,10, encontrado 516,7 (M-); ESI-MS for $C_{12}H_9ClN_5$ calculado 258,05, encontrado 258 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 119

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-morfolino-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(fenilsulfonil)acético



Ejemplo 119

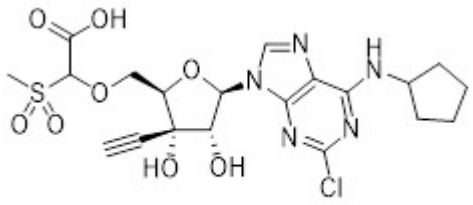
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 59 salvo por el uso de 2-diazo-2-(fenilsulfonil)acetato en lugar de 1-etil 3-(prop-1-en-1-il) 2-diazomalonato en la Etapa 3, morfolina en lugar de bencilamina en la Etapa 7 y que la etapa 4 fue eliminada.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) del isómero principal: 8,40 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,63 (s, 1H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) de isómero menor: 8,41 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,61 (s, 1H). HPLC: Ta = 7,83 (menor), 8,18 min (principal), 99,6 % (40:60). ESI-MS para $C_{26}H_{26}ClN_5O_9$ calculado 587,14, encontrado 588 (M+); ESI-MS para $C_{24}H_{24}ClN_5O_9S$ calculado 593,10, encontrado 592 (M-); ESI-MS para $C_{23}H_{23}ClN_5O_7S$ calculado 548,10, encontrado 548 (M-CO_2H); ESI-MS para $C_9H_9ClN_5O$ calculado 238,05, encontrado 240 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 120

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(metilsulfonil)acético



Ejemplo 120

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 59 salvo por el uso de 2-diazo-2-(metilsulfonil)acetato en lugar de 1-etil 3-(prop-1-en-1-il) 2-diazomalonato en la Etapa 3, ciclopentanamina en lugar de bencilamina en la Etapa 7 y que la etapa 4 fue eliminada.

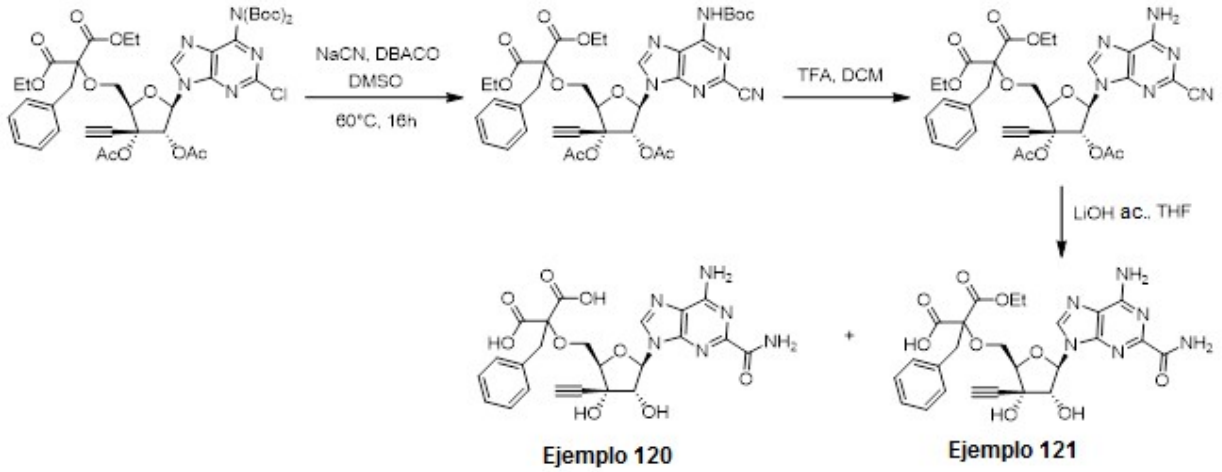
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) del isómero principal: 8,47 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 4H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) de isómero menor: 8,39 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 4H). HPLC: Ta = 8,02 min, 98,4%. ESI-MS for $C_{20}H_{24}ClN_5O_8S$ calculada 529,10, encontrado 530 (M+); ESI-MS for $C_{10}H_{11}ClN_5$ calculado 236,07, encontrado 238 (fragmento de ribosa M).

Ejemplos 121 y 122

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-carbamoil-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico

y

ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-carbamoil-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 120 Ejemplo 121

Etapa 1:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-chloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1,00 g, 1,17 mmol, 1 eq) en DMSO (10 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (128 uL, 1,17 mmol, 1 eq) y NaCN (114,20 mg, 2,33 mmol, 2 eq.). La solución se agitó a 60 ºC durante 3 h antes de diluirse con agua (15 mL) y extraerse con acetato de etilo (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó mediante Na_2SO_4, y se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash (gel de sílice, 30–70 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-ciano-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (312 mg, 40 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-ciano-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (50 mg, 75,23 umol, 1 *eq*) en DCM (1,7 mL) se le agregó TFA (0,3 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a 20 ºC durante 1 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ ac. saturado para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL). El orgánico se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-ciano-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalonato de dietilo (45 mg) como una goma amarilla.

Etapa 3:

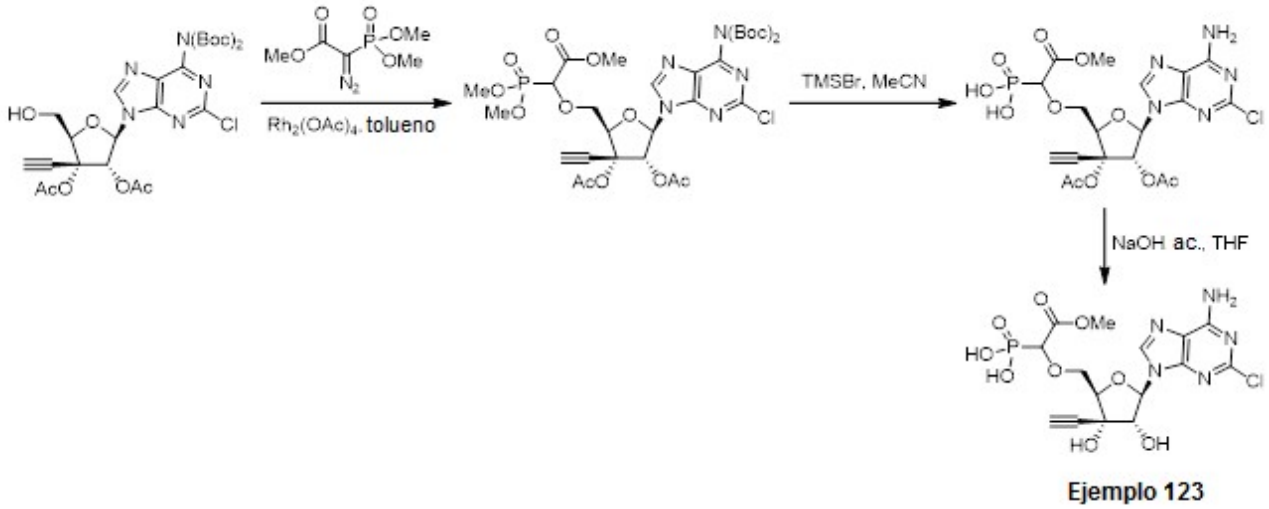
A una solución de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-ciano-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencil-malonate en dietilo (65 mg, 115,14 umol, 1 *eq*) en MeCN (2 mL) se le agregó 3,4,6,7,8,9-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]-pirimidina (TBD) (1 M aq., 461 uL, 4 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 18 h antes de concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones se secaron mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-carbamoil-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico (Ejemplo 121) (4,1 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco y ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cabamoil-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencillmalónico (Ejemplo 122) (2,2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 121: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,19~8,39 (m, 1H) 7,26 (br d, *J*=5,88 Hz, 2H) 7,03 - 7,12 (m, 3H) 6,20 (dd, *J*=9,69, 7,19 Hz, 1H) 4,91 – 4,97 (m, 1H) 4,29 (br s, 1H) 3,98 - 4,24 (m, 4H) 3,41 - 3,53 (m, 1H) 3,31 - 3,40 (m, 1H) 2,97-3,08 (m, 1H) 1,18 (q, *J*=7,25 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 555,1.

Ejemplo 122: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,504 (s, 1H) 7,16 - 7,28 (m, 2H) 7,07 (br s, 3H) 6,20 (d, *J*=5,88 Hz, 1H) 4,92 - 4,99 (m, 1H) 4,37 (br s, 1H) 3,97 (br d, *J*=3,63 Hz, 2H) 3,32 - 3,48 (m, 2H) 3,01 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 527,0.

Ejemplo 123

Síntesis de ácido (1-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)fosfónico



Ejemplo 123

Etapa 1:

Una mezcla de diacetato de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (565 mg, 0,926 mmol, 1,0 eq) y 2-diazo-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (247 mg, 1,20 mmol, 1,3 eq) se destiló de forma azeotrópica dos veces con tolueno y el aceite resultante se redisolvió en tolueno (5,7 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y se equipó con un condensador de reflujo con camisa. Se agregó acetato de rodio(II) (0,185 mmol, 82 mg, 0,2 eq) y la reacción se calentó a 75 ºC durante 9 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxi-carbonil)acetamido)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((1-(dimetoxifosforil)-2-metoxi-2-oxoetoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo.

Etapas 2-3:

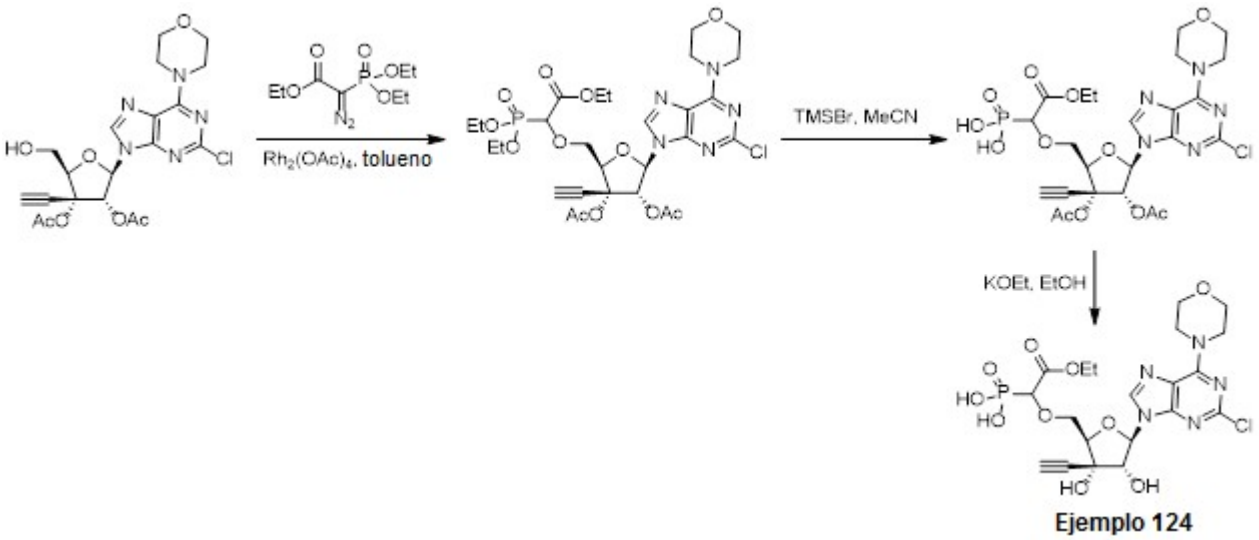
La desprotección del producto de la etapa anterior se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para la etapa 4 en el Ejemplo 121. Se utilizó una solución de NaOH ac. en lugar de KOEt que produce el ácido carboxílico. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco a partir de la HPLC preparativa de fase inversa.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,08 (s, 1H), 6,06 (bs, 1H), 5,06–5,08 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,28 (s, 1H), 3,90–4,10 (m, 2 H),3,79 (s, 3H), 3,98 (bs, 2H), 3,13 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 478,2.

Ejemplo 124

Síntesis de ácido (1-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-morfolino-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)fosfónico



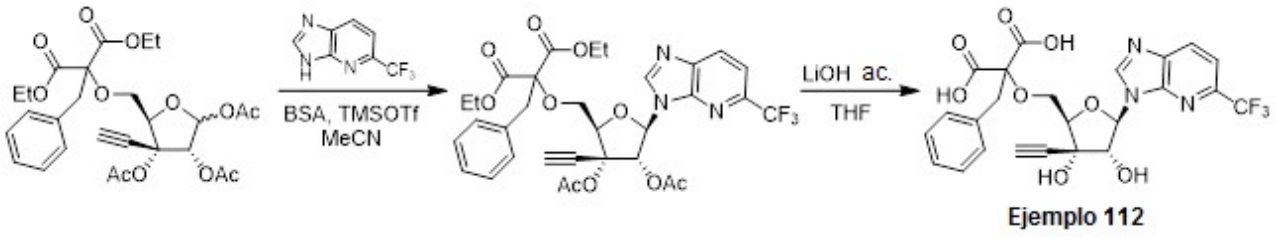
Ejemplo 124

El ácido (1-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-morfolino-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihi-droxietrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)fosfónico se prepara en una forma análoga a la establecida en el Ejemplo 59, salvo por el uso de 2-diazo-2-(dietoxifos-foril)acetato de etilo en lugar de 2-diazomalonato en la etapa 3, morfolina en lugar de bencilamina en la etapa 7 y que la etapa 4 se elimina. El compuesto se aisló como una mezcla 1:1 de diastereómeros.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) del isómero principal: 8,59 (s, 1H), 5,90 (m, 1H) 5,00 (d, *J* = 7,0Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,01 (s, 1H) 1,05 (t, *J* = 7,1Hz, 3H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) de isómero menor: 8,48 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 6,9Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1Hz, 3H). HPLC: isómero menor = 6,63 min; isómero principal = 6,65 min, 98,6 %. LC-MS: m/z = 562 (M+); m/z = 240 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 125

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-3-etinil-3,4-dihidroxi-5-(5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 112

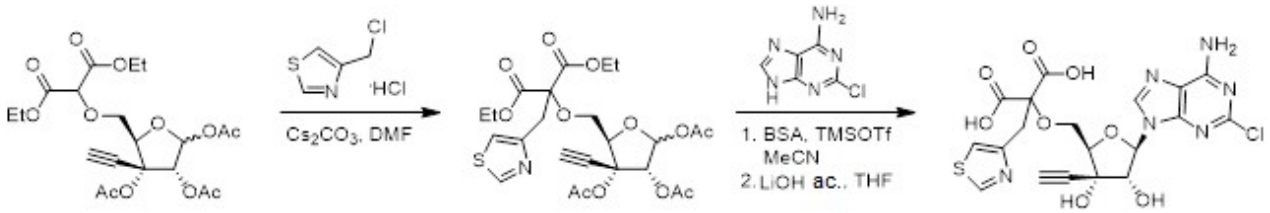
El procedimiento como se describió en el Ejemplo 15 anteriorpero con la sustitución de 6-amino-2-

cloroadenina con 5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina proporcionó el compuesto de título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,82 (bs, 1H), 8,23 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,29–7,26 (m, 2H), 7,03–7,00 (m, 3H), 6,32 (d, *J*=7 Hz, 1H), 5,10 (d, *J*=7 Hz, 1H), 4,37–4,36 (m, 1H), 4,08 (d, *J*=3 Hz, 2H), 3,42 (dd, *J*=15, 28 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 535,2.

Ejemplo 126

Síntesis de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-ilmetil)malónico

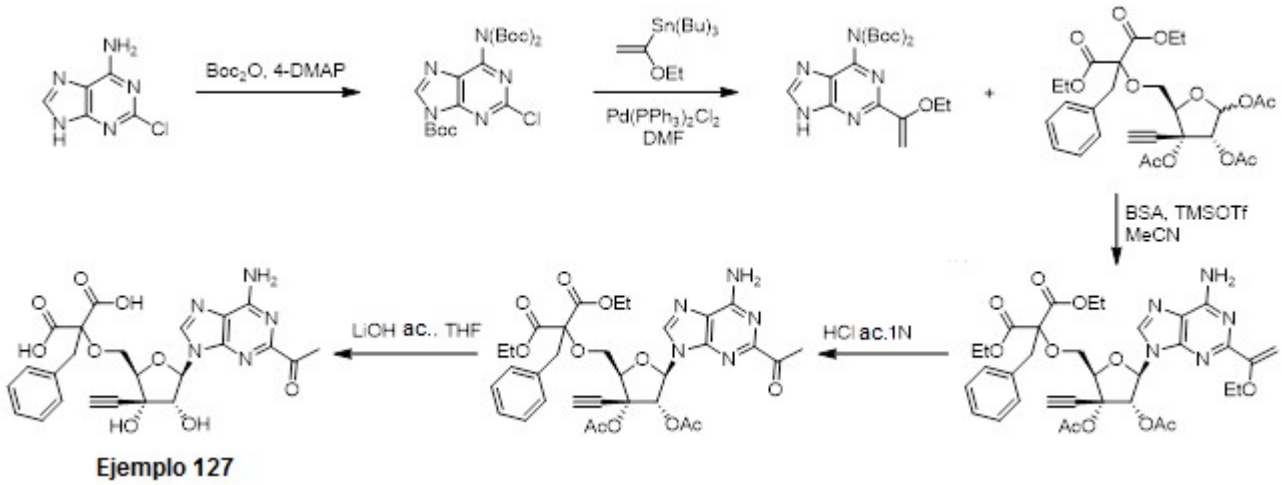


El procedimiento como se describe en el Ejemplo 15 anteriorpero con la sustitución de bromuro de alilo con 4-(clorometil)tiazola proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,76 (bs, 1H), 8,57 (bs, 1H), 7,36 (bs, 1H), 6,00 (d, J=7 Hz, 1H), 5,00–4,95 (m, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,08–4,04 (m, 2H), 3,66–3,64 (m, 2H), 2,98 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 524,9.

Ejemplo 127

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-acetil-6-amino-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Etapa 1:

A una suspensión de 6-amino-2-cloroadenina (3,0 g, 17,69 mmol, 1 eq) en DCM (60 mL) se le agregó

4-DMAP (2,16 g, 17,69 mmol, 1 eq), TEA (21,48 g, 212,30 mmol, 29,55 mL, 12 eq) y $(Boc)_2O$ (30,89 g, 141,53 mmol, 8 *eq*). La suspensión se agitó a 20 ºC durante 18 h antes de ser diluida con NH_4Cl saturado ac. (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash (gel de sílice, 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 6-(*N,N*'-bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purina-9-carboxilato de *terc*-butilo (904 mg, 11 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2:

A una solución de 6-(*N,N*'-bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purina-9-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,92 mmol, 1 *eq*) en DMF (12 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (134,43 mg, 191,52 umol, 0,1 *eq*) y tributil(1-etoxivinil)estannano (832 uL, 2,46 mmol, 1,29 *eq*) en una atmósfera de N_2. La suspensión se agitó a 95 ºC durante 3 h antes de ser diluida con una solución de KF ac. saturado (8 mL) y se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL), salmuera (15 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante Combi-flash (gel de sílice, 30-70 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(*terc*-butoxicarbonil)amino -(2-(1-etoxivinil)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *terc*-butilo (256 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3:

A una solución del producto de la última etapa (60 mg, 109,38 umol, 1 *eq*) y 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (53,22 mg, 131,26 umol, 1,2 *eq*) en MeCN (1 mL) se le agregó BSA (65 uL, 262,52 umol, 2,4 *eq*). La solución se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 25 ºC y agregarse luego TMSOTf (24 uL, 131,26 umol, 1,2 *eq*). La solución resultante se agitó a 65 ºC durante 1 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ saturado ac. (5 mL) y extraerse con EtOAc (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(1-etoxivinil)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo (42 mg, 55 % de rendimiento) como una goma incolora.

Etapa 4:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(1-etoxivinil)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (40 mg, 57,66 umol, 1 *eq*) en THF (1,5 mL) se le agregó HCl 1 M ac. (0,5 mL, 8,67 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 21 antes de ser diluida con $NaHCO_3$ saturado ac. (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-acetil-6-amino-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidro-furan-2-

il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (40 mg) como una goma amarillo claro.

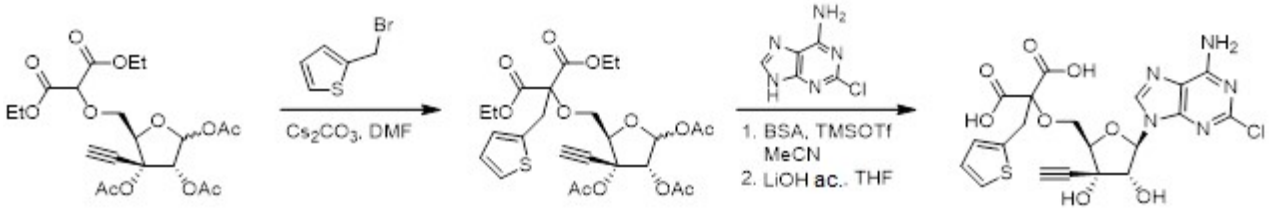
Etapa 5:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-acetil-6-amino-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (30 mg, 45,07 umol, 1 *eq*) en THF (4 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (901 uL, 20 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 6 antes se acidificarse con HCl 1 N ac. hasta pH 6 y concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y la fracción se secó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (1,4 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,43 (bs, 1H), 7,14–6,98 (m, 5H), 6,06 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,94–3,91 (m, 2H), 3,30–3,21 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,61 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 526,0.

Ejemplo 128

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiofen-2-ilmetil)malónico



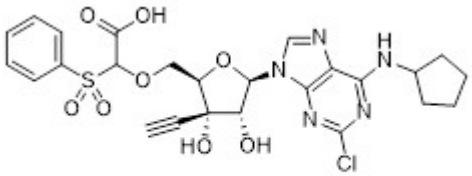
Ejemplo 128

El procedimiento como se describe en el Ejemplo15 anteriorpero con la sustitución de bromuro de alilo con 2-(bromometil)tiofeno proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,37 (bs, 1H), 7,10 (d, *J*=5 Hz, 1H), 6,93–6,72 (m, 2H), 6,00 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,98 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,23 (bs, 1H), 4,06 (bs, 2H), 3,62–3,58 (m, 2H), 2,94 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 523,9.

Ejemplo 129

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(fenilsulfonil)acético

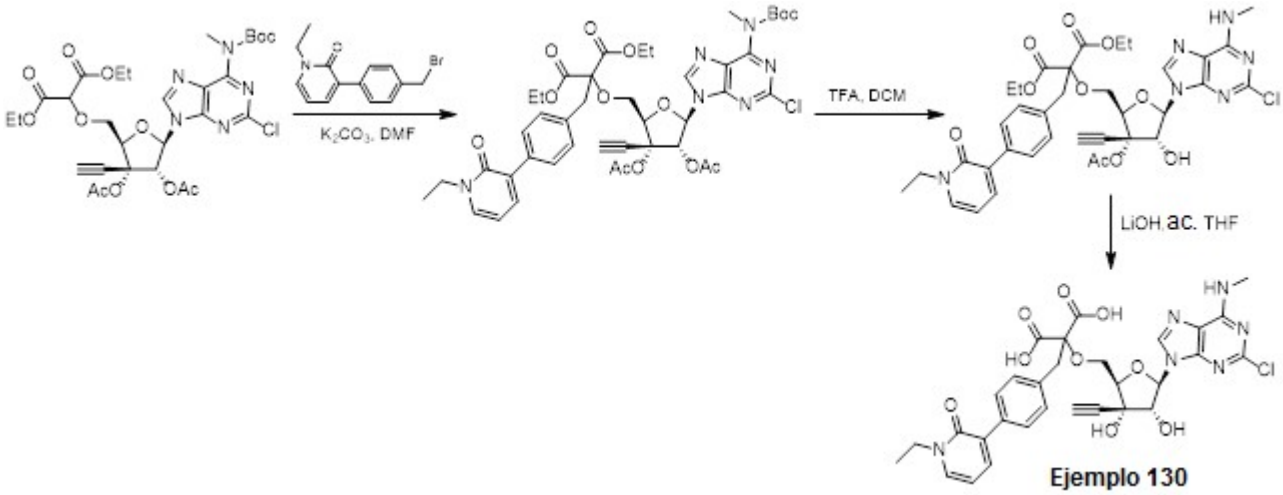


Ejemplo 129

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 59 salvo por el uso de 2-diazo-2-(fenilsulfonil)acetato en lugar de 1-etil 3-(prop-1-en-1-il) 2-diazo malonato en la Etapa 3, ciclopentanamina en lugar de bencilamina en la Etapa 7 y que la etapa 4 fue eliminada.
LC/MS [M + H] = 592,0.

Ejemplo 130

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



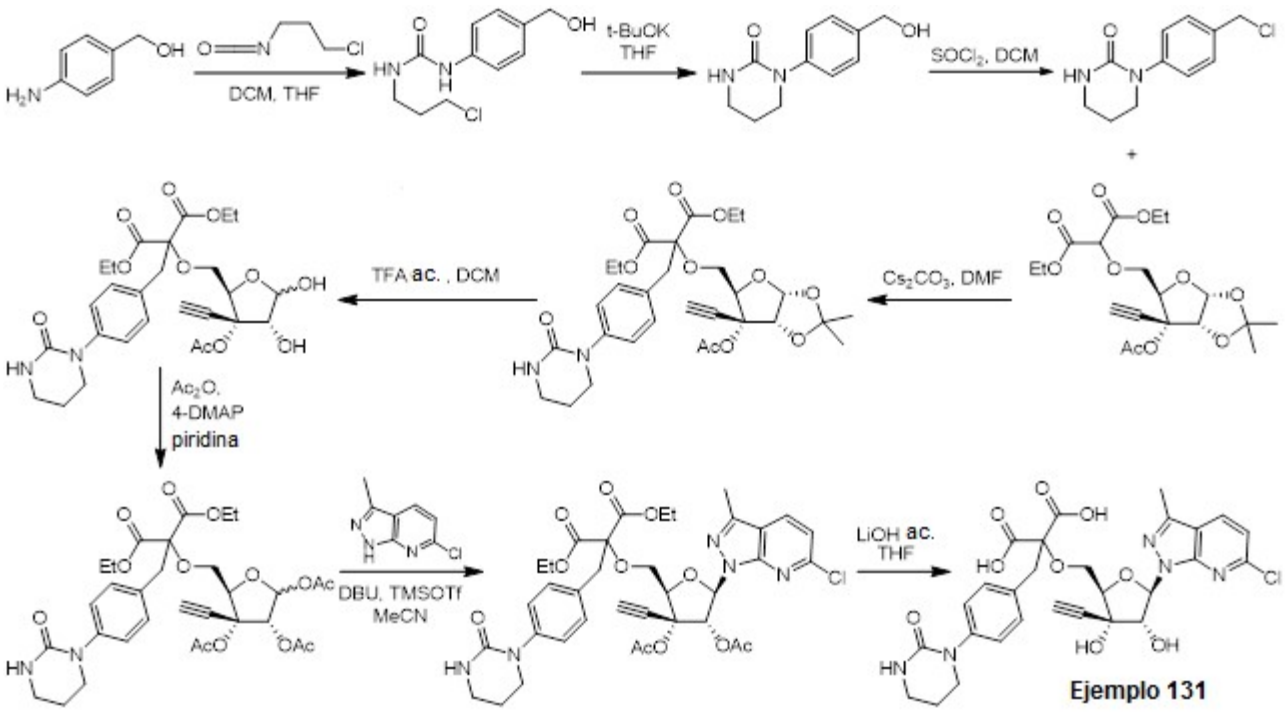
Ejemplo 130

El procedimiento como se describió en el Ejemplo20 anterior pero con la sustitución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo con 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,58 (dd, *J*=6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,27–7,38 (m, 5H), 6,35 (t, *J*=6,9 Hz, 1H), 5,95 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,28 (t, *J*=2,6 Hz, 1H), 3,96–4,13 (m, 4H), 3,38–3,57 (m, 2H), 3,05 (s, 1H,) 2,99 (m, 3H), 1,32 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 653,1.

Ejemplo 131

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



Etapa 1:

A una solución de (4-aminofenil)metanol (27,65 g, 224,44 mmol, 1 eq) en una mezcla de DCM anhidro (100 mL) y THF anhidro (50 mL) mantenida a 25 ºC se le agregó 1-cloro-3-isocianatopropano (26,83 g, 224,44 mmol, 1 eq) en gotas. La mezcla de reacción se volvió levemente exotérmica y se tornó amarilla a medida que se formó el precipitado dentro de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 1,5 h antes de agregar hexanos (50 mL). La mezcla se agitó durante 15 min adicionales antes de que el producto sólido se recolectara mediante filtración, se enjuagó con una mezcla de DCM y hexanos (5:1 = v:v). Luego del secado se proporcionó 1-(3-cloropropil)-3-(4-(hidroximetil)fenil)urea (38,45 g) como un sólido amarillo claro. .

Etapa 2:

A una solución de 1-(3-cloropropil)-3-(4-(hidroximetil)fenil)urea (30,00 g, 123,6 mmol, 1,0 eq) en THF (300 mL) a 25 ºC se le agregó una solución de t-BuOK 1 M en THF (247,2 mL, 247,2 mmol, 2,0 eq) en gotas mientras que se agitaba vigorosamente con un agitador mecánico. La mezcla heterogénea resultante se agitó a 25 ºC durante 6 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y se acidificó hasta pH 5-6 con HCl 2 N ac. Luego se retiró el volátil orgánico a presión reducida. El sólido en bruto se absorbió en MeOH (75 mL) y se concentró. La mezcla sólida resultante se enjuagó con una solución de MeOH al 7 % en DCM (220 mL) en calentamiento leve y el sólido se eliminó mediante filtración. El sólido se enjuagó nuevamente con MeOH al 7 % en DCM (150 mL) y se filtró. El enjuague combinado se concentró para proporcionar el 1-(4-(hidroximetil)fenil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona en bruto deseado

como un sólido amarillento (27,68 g).

Etapa 3:

A una suspensión de 1-(4-(hidroximetil)fenil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (15,00 g, 72,74 mmol, 1 eq) en bruto en DCM (250 mL) se le agregó una solución de cloruro de tionilo (10,61 mL, 145,48 mmol, 2 eq) a 25 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 8 h antes de diluirse con EtOAc (250 mL) y agitarse durante 30 min. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con EtOAc y se secó para proporcionar 1-(4-(cloro-metil)fenil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (15,00 g) en bruto.

Etapa 4:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (7,04 g, 16,99 mmol, 1 *eq*) en DMF (70 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (11,07 g, 33,98 mmol, 2 *eq*) y 1-(4-(cloro-metil)fenil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (5,09 g, 25,49 mmol, 1,5 *eq*) en bruto a 20 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 5 h antes de diluirse con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10-40 % de acetona en DCM) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (9,62 g, 94 % de rendimiento) como un sólido.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (17,31 g, 28,72 mmol, 1 *eq*) en DCM (90 mL) se le agregó H_2O (18 mL) y TFA (90 mL, 1,22 mol, 42 eq) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20-25 ºC durante 16 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se destiló de forma azeotrópica con DCM (2 x 50 mL) bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (17,23 g, en bruto) en DCM (170 mL) se le agregó 4-DMAP (374 mg, 3,06 mmol, 0,1 *eq*), Ac_2O (17,21 mL, 183,77 mmol, 6 *eq*) y piridina (19,78 mL, 245,02 mmol, 8 *eq*) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20-25 º durante 16 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en EtOAc (200 mL) y se lavó con HCl 1 N ac. (150 mL), Cu_2SO_4 al 10 % ac. (150 mL), $NaHCO_3$ saturado ac. (150 mL) y salmuera

(150 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-(2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (19,24 g) como una espuma que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7:

A una suspensión de 2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (450 mg, 0,70 mmol, 1 eq) y 6-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (128 mg, 0,77 mmol, 1,1 *eq*) en MeCN (4 mL) se le agregó DBU (315 uL, 2,09 mmol, 3,0 *eq*) a 0 ºC. La solución se agitó a 0 ºC durante 5 min y luego se agregó una solución de TMSOTf (566 uL, 3,13 mmol, 4,5 *eq*) en MeCN (2 mL) en gotas. La solución se agitó a 0 ºC durante 0,5 h y luego se agitó a 70 ºC durante 16 h antes de dejarse enfriar hasta 25 ºC y se ajustó el pH a 9 con $NaHCO_3$ saturado ac. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto que se purificó mediante Combi-flash en gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-malonato de dietilo (255 mg, 49 % de rendimiento) como una goma amarilla.

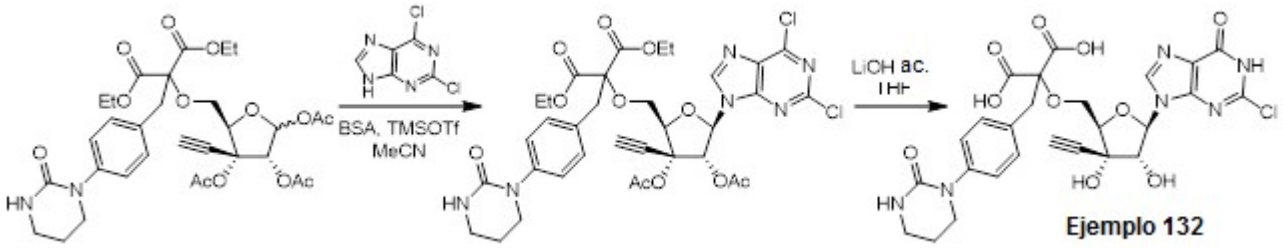
Etapa 8:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (296 mg, 392 umol, 1 *eq*) en THF (6 mL) se le agregó una solución de LiOH ac. (2 M, 1,96 mL, 10 *eq*). La solución se agitó a 50 ºC durante 2 h antes de que los volátiles orgánicos se eliminaran bajo presión reducida. A la capa de agua se le agregó HCl 1 N para ajustar el pH hasta 5-6. La mezcla se concentró para proporcionar el producto que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 25 %-45 %, 10min). El producto se aisló mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (32 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 6,81 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,13 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,98 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J*=8,41, 2,64 Hz, 1H), 3,93–3,99 (m, 1H), 3,84–3,91(m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,42–3,52 (t, *J*=5,60 Hz, 2H), 3,17–3,23 (m, 2H), 3,05–3,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 614,3.

Ejemplo 132

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



Ejemplo 132

Etapa 1:

A una solución de 2,6-dicloro-9*H*-purina (379,97 mg, 2,01 mmol) en MeCN (5 mL) se le agregó BSA (956 uL, 3,87 mmol) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 0,5 h y luego se enfrió nuevamente hasta 25 ºC. A esta mezcla se agregó 2-(4-(2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1 g) en MeCN (5 mL) y TMSOTf (419 uL, 2,32 mmol) a 25 ºC y se agitó adicionalmente a 65 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 25 ºC antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (10 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-di-acetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (365 mg) como una espuma.

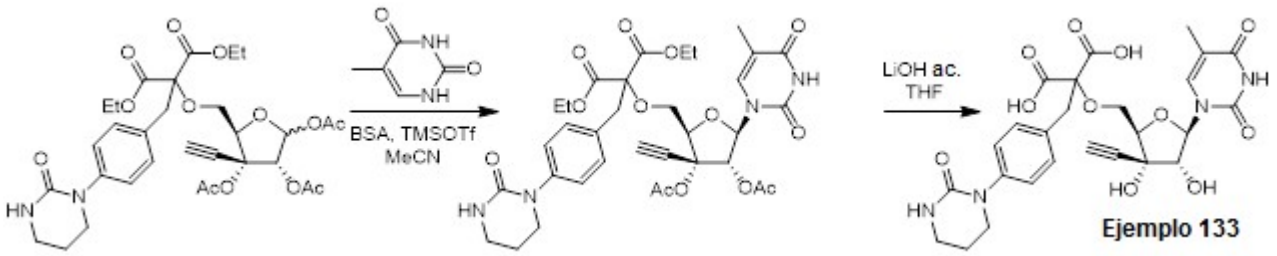
Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (180 mg) en THF (2 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (97,39 mg, 2,32 mmol, 10 *eq*) en H_2O (1 mL) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 2 h antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida. La fase acuosa se acidificó hasta pH 5-6 con HCl 1 N ac. y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B%: 13 %-33 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)-3-etinil-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (15 mg) como un sólido blanco.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,24 (d, *J*=8,31 Hz, 2H), 7,03 (d, *J*=8,31 Hz, 2H), 6,32 (d, J=6,48 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=6,48 Hz, 1H), 4,28–4,34 (m, 1H), 3,92–4,04 (m, 2H), 3,55–3,66 (m, 2H), 3,33–3,40 (m, 4H), 3,02 (s, 1H), 1,99–2,06 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 617,2.

Ejemplo 133

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-3-etinil-3,4-dihidroxi-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



Etapa 1:

A la mezcla de 5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (100 mg, 792,94 umol, 1 *eq*) en MeCN (2 mL) se le agregó BSA (490 uL, 1,98 mmol, 2,5 *eq*). La mezcla se agitó a 85ºC durante 0,5 h. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y luego se agregó una solución de 2-(4-(2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triace-toxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (385 mg) en MeCN (2 mL) y se agregó TMOSTf (430 uL, 2,38 mmol, 3,0 *eq*) en gotas. La mezcla se agitó a 65 ºC en una atmósfera de N_2 durante 5 h antes de dejarse enfriar hasta 25 ºC y se inactivó con $NaHCO_3$ ac. saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en brutose purificó mediante cromatografía en columnaen gel de sílice (0–5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-3-etinil-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (208 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido.

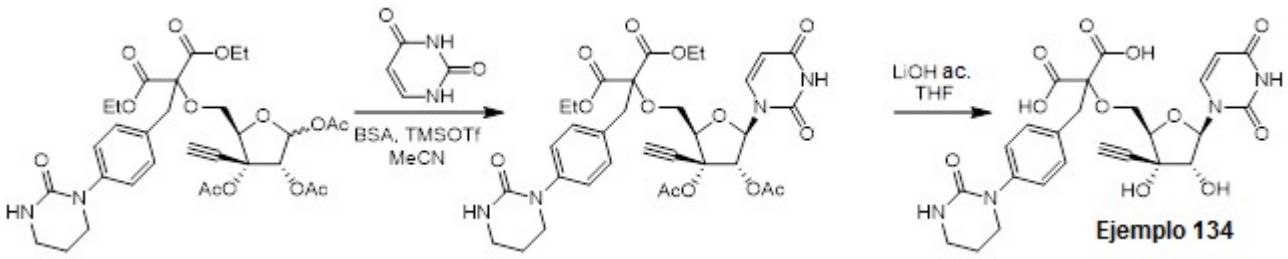
Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-3-etinil-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (200 mg, 280,62 umol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (58,88 mg, 1,40 mmol, 5 *eq*) en H_2O (1 mL) a 20-25ºC. La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 1 h antes de eliminar el volátil orgánico bajo presión reducida. La fase acuosa se acidificó hasta que el pH fue 5-6 con HCl 1 N ac. y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225%FA)-ACN]; B%: 13 %-33 %, 10 min) y luego se liofilizó para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-3-etinil-3,4-dihidroxi-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-2-il)metioxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (49 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (d, *J*=0,75 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 7,11 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 6,06 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 4,44 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 4,16 (t, *J*=2,26 Hz, 1H), 3,92–4,05 (m, 2H), 3,47–3,65 (m, 3H), 3,33–3,41 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,62 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 573,1.

Ejemplo 134

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

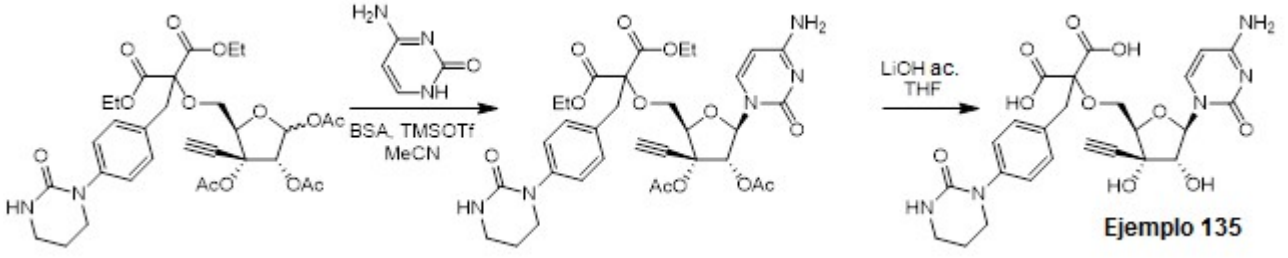


El procedimiento descrito en el Ejemplo 133 anteriormente pero con la sustitución de timina con uracilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7,91 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,01 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,20 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,17 (t, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J*=18,8, 2,5 Hz, 2H), 3,55–3,66 (m, 2H), 3,44–3,52 (m, 1H), 3,33–3,38 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 559,1.

Ejemplo 135

Síntesis de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2*H*)-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

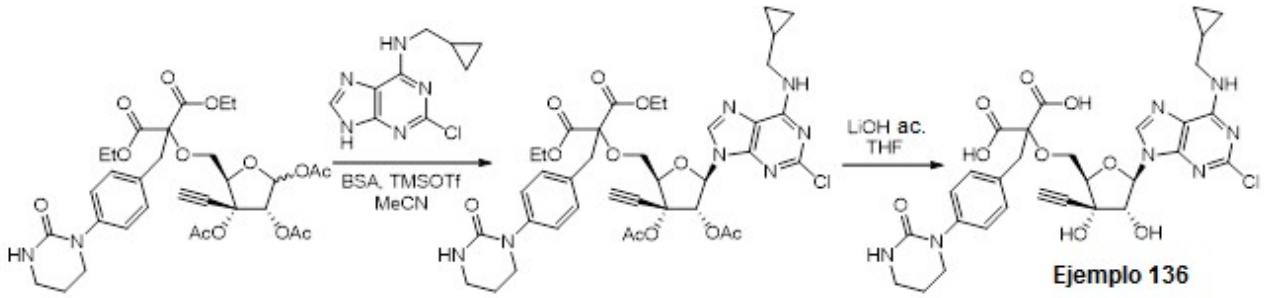


El procedimiento descrito en el Ejemplo 133 anteriormente pero con la sustitución de timina con citocina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92–8,05 (m, 1H), 7,76–7,92 (br s, 1H), 7,45–7,62 (s, 1H), 7,03–7,19 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,91–5,99 (m, 1H), 5,87 (d, *J*=6,80 Hz, 1H), 5,80 (d, *J*=6,00 Hz,1H), 5,57 (d, *J*=7,20 Hz, 1H), 4,13 (t, *J*=6,80 Hz, 1H), 4,02–4,08 (m, 1H), 3,68–3,82 (m, 2H), 3,50–3,57 (m, 2H), 3,22 (s, 1H), 3,19–3,22 (m, 3H), 1,82–1,99 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 558,3.

Ejemplo 136

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-ethynyl-3,4-dihydroxitetrahydrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

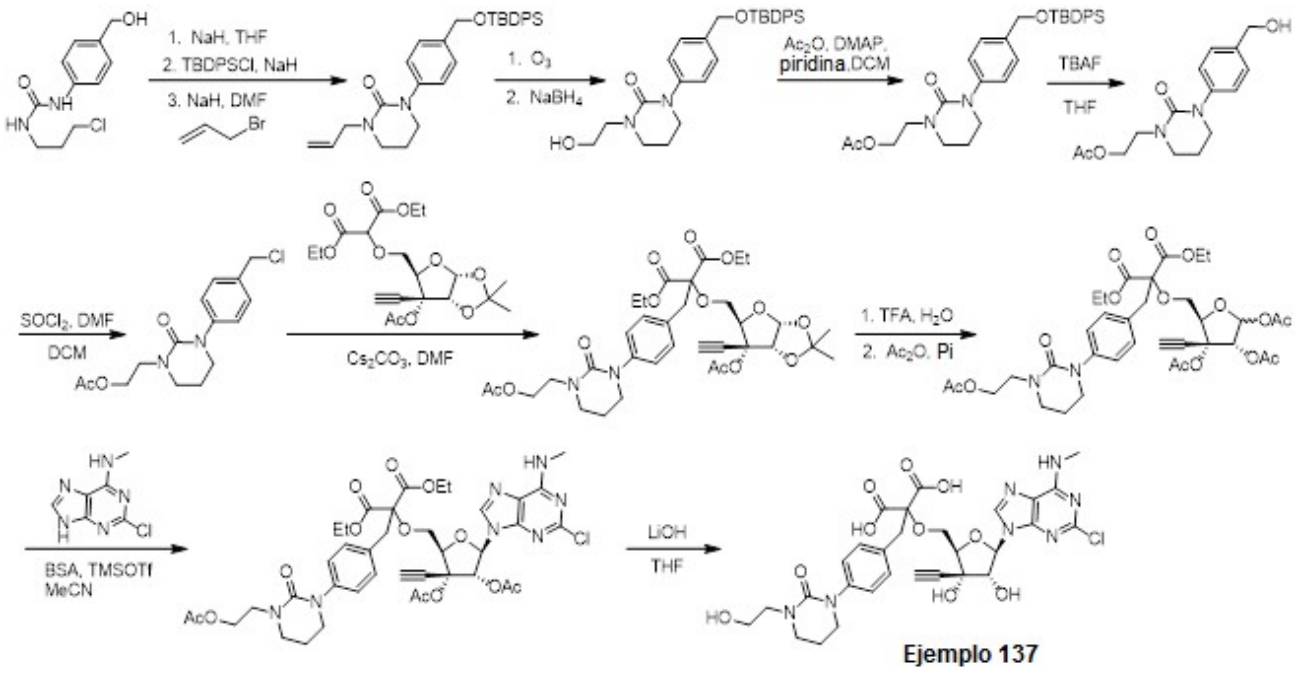


El procedimiento como se describe en el Ejemplo 133 anteriormente, pero con la sustitución de timina con 2-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-9*H*-purin-6-amina, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,28 (br d, *J*=8,03 Hz, 2H), 7,03 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 5,97 (d, *J*=7,28 Hz, 1H), 4,72–4,77 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,95–4,05 (m, 2H), 3,34–3,52 (m, 8H), 3,05 (s, 1H), 1,92–2,02 (m, 2H), 1,11–1,20 (m, 1H), 0,51–0,59 (m, 2H), 0,34 (q, *J*=4,85 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 670,1.

Ejemplo 137

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)- 3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



Ejemplo 137

Etapa 1:

A un solución del compuesto 1-(3-cloropropil)-3-(4-(hidroximetil)fenil)urea (5 g, 20,60 mmol, 1 *eq*) en THF (100 mL) a 0 ºC se le agrega NaH (9,89 g, 247,22 mmol, 60 % en aceite mineral, 12 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1,5 h antes de que se agregara luego TBDPSCl (6,80 g, 24,72 mmol, 1,2 *eq*) y agitarse adicionalmente durante 1,5 h adicional. A la mezcla de reacción se agregó luego bromuro de alilo (9,97 g, 82,41 mmol, 4 *eq*) y se agitó adicionalmente durante 16 h. A la mezcla de reacción se agregó H_2O (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar 1-alil-3-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)fenil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (6 g, 60 % de rendimiento) como un aceite.

Etapa 2:

A una solución del compuesto 1-alil-3-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-fenil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (6 g, 12,38 mmol, 1 *eq*) en una mezcla de MeOH (60 mL) y DCM (30 mL) a -78 ºC, se introdujo ozono (15 psi) hasta que el color azul de la solución persistió durante 20 minutos. El exceso de ozono se eliminó mediante el burbujeo de gas de nitrógeno durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se agregó $NaBH_4$ (937 mg, 24,76 mmol, 2 *eq*) y la mezcla se dejó alcanzar 0 ºC y se agitó durante 15 h a 25ºC. La mezcla se vertió en HCl 1N ac. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capaorgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera(100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 1-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)fenil)-3-(2-

hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (6,6 g) como un aceite que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3:

A una solución de 1-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)fenil)-3-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona en bruto (12,38 mmol, 1 *eq*) en DCM (40 mL) y piridina (3,00 mL, 37,14 mmol, 3 *eq*) a 25 ºC se le agregó Ac_2O (2,32 mL, 24,76 mmol, 2 *eq*) y 4-DMAP (151 mg, 1,24 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se agitó durante 2 h antes de inactivarse con H_2O (60 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el acetato de 2-(3-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)-oxi)metil)fenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)etilo en bruto que se utilizó en la siguiente etapa directamente

Etapa 4:

A una solución de acetato de 2-(3-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)fenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)etilo en bruto (6,57 g, 12,38 mmol, 1 *eq*) en THF (40 mL) se le agregó una solución de TBAF 1 M en THF (18,57 mL, 1,5 *eq*) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de agregar H_2O (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. La fase de agua se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para proporcionar más producto. Se combinaron ambos lotes de producto en bruto y se purificó adicionalmente en cromatografía en columna de gel de sílice (40-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar acetato de 2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)etilo (3,14 g) como un sólido blanco.

Etapa 5:

A una mezcla de acetato de 2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)etilo (1,28 g, 4,38 mmol, 1 *eq*) y DMF (3,37 uL, 43,79 umol, 0,01 *eq*) en DCM (25 mL) a 0 ºC se le agregó $SOCl_2$ (5 mL, 68,92 mmol, 15,74 *eq*). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 h antes de concentrarse para proporcionar acetato de 2-(3-(4-(clorometil)fenil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)etilo en bruto (1,51 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6:

A una solución de acetato de 2-(3-(4-(clorometil)fenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)etilo en bruto (1,51 g, 4,38 mmol, 1 *eq*) y de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-2,2-dimetil-6-(prop-1-in-1-il)tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-malonato de dietilo (1,91 g, 4,60 mmol, 1,05 *eq*) en DMF (8 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (4,28 g, 13,14 mmol, 3 *eq*), La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h antes se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NH_4Cl saturado ac. (2 x 15 mL), agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se

filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25–70 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-acetoxi-etil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (2,20 g, 68 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 7:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-acetoxietil)-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (2,20 g, 3,19 mmol, 1 *eq*) en DCM (7,5 mL) se le agregó TFA (7,5 mL, 101,30 mmol, 32 *eq*) y H_2O (1,5 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (20 mL). Luego el pH de la mezcla se ajustó hasta 7-8 con $NaHCO_3$ sólido. Luego, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). Luego, la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-acetoxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (2,1 g) en bruto como una goma amarilla.

A una solución del producto en bruto anterior (2,1 g, 3,19 mmol, 1 *eq*) en DCM (15 mL) se le agregó Ac_2O (1,79 mL, 19,14 mmol, 6 *eq*), piridina (2,06 mL, 25,52 mmol, 8 *eq*) y 4-DMAP (38,97 mg, 319,00 umol, 0,1 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h antes de diluirse con EtOAc (100 mL), lavado secuencialmente con HCl 1 N ac. (2 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), una solución de $NaHCO_3$ saturado ac. (2 x 20 mL), agua (20 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 2-(4-(3-(2-acetoxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (2,3 g) en bruto como una espuma amarilla.

Etapa 8:

A una solución de 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina (151,59 mg, 825,68 umol, 1,1 *eq*) en MeCN (3 mL) se le agregó BSA (408,19 uL, 1,65 mmol, 2,2 *eq*). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y luego se agregó 2-(4-(3-(2-acetoxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (550 mg, en bruto) en MeCN (3 mL) y TMSOTf (406,91 uL, 2,25 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 3 h antes de dejarse enfriar hasta 25 ºC e inactivarse con $NaHCO_3$ ac. saturado (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 mL, 4 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (30 - 70 % de EtOAc en éter de petróleo) en primer lugar y luego se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (7 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(4-(3-(2-acetoxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-

(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (180 mg, 22 % de rendimiento) como una espuma.

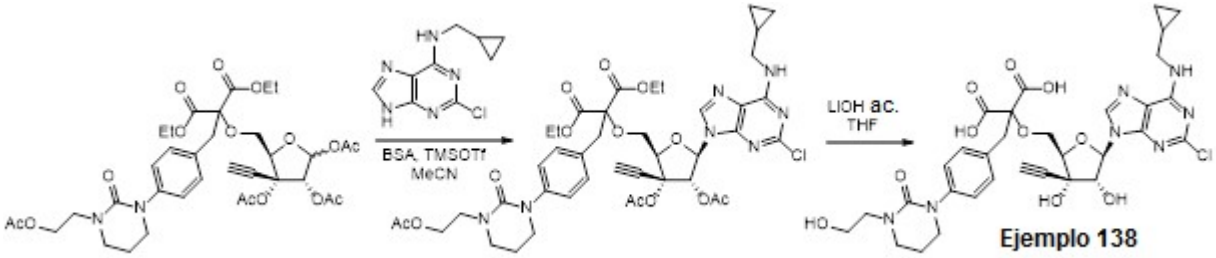
Etapa 9:

A una solución de 2-(4-(3-(2-acetoxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (180 mg, 210,21 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se le agregó una solución de LiOH saturado ac. (1,5 mL). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 h antes de que se eliminara el volátil orgánico bajo presión reducida. El pH de la mezcla se ajustó a 2-3 con una solución de HCl 6 N ac. y luego se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Actus ODS-AQ 150*30 5u; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 15 %-35 %,15 min) para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (71,8 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 5,96 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,76 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,66 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,36–3,55 (m, 8H), 3,05 (m, 4H), 1,96–2,04 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 674,1.

Ejemplo 138

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

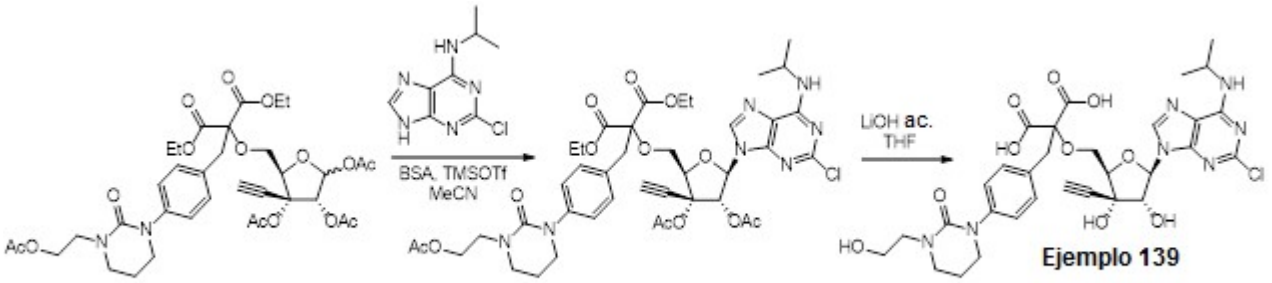


El procedimiento como se describe en el Ejemplo137 anteriormente pero con la sustitución de 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,28 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,01 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,96 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,26 (t, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,04 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 3,62–3,69 (m, 2H), 3,45–3,54 (m, 4H), 3,34–3,42 (m, 6H), 3,06 (s, 1H) 1,97–2,05 (m, 2H), 1,09–1,21 (m, 1H), 0,52–0,61 (m, 2H), 0,34 (q, *J*=4,8 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 714,1

Ejemplo 139

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

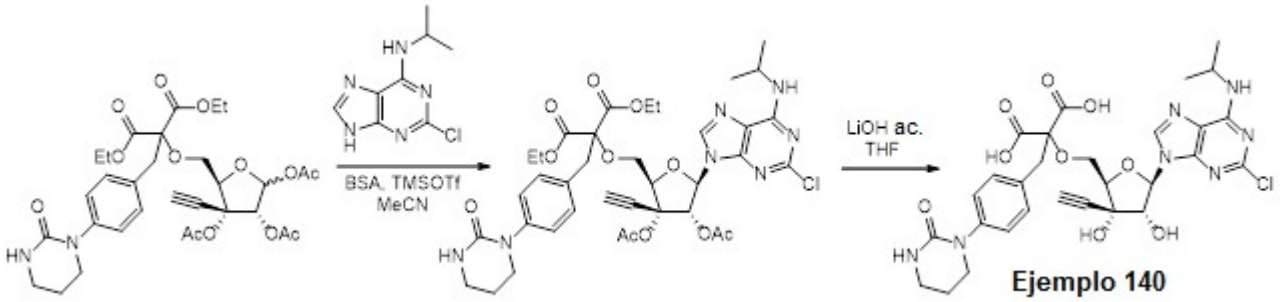


El procedimiento como se describe en el Ejemplo137 anteriormente pero con la sustitución de 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-*N*-isopropil-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,29 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,95 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,26 (t, *J*=2,5 Hz, 1H), 4,04 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 3,66 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,37–3,52 (m, 9H), 1,97–2,04 (m, 2H), 1,30 (d, *J*=6,3 Hz, 6H); LC/MS [M + H] = 702,1.

Ejemplo 140

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

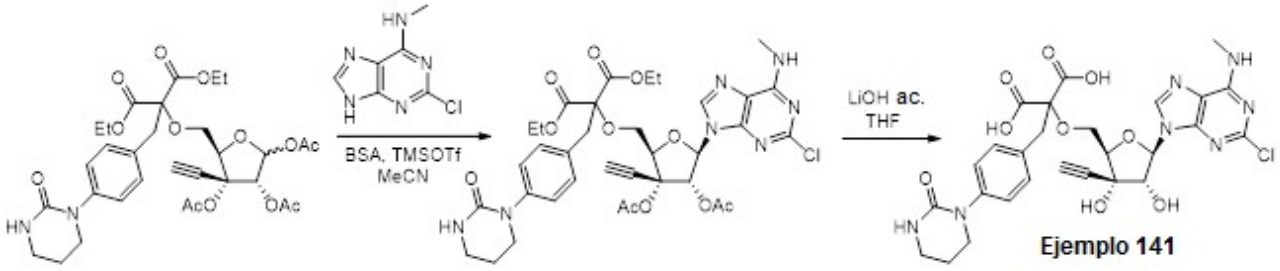


El procedimiento como se describe en el Ejemplo133 anteriormente, pero con la sustitución de timina con 2-cloro-*N*-isopropil-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,16 (s, 1H) 7,32 (d, *J*=8,44 Hz, 2H) 7,08 (br d, *J*=8,31 Hz, 2H) 5,99 (d, *J*=7,46 Hz, 1H) 4,81 (d, *J*=7,46 Hz, 1H) 4,41 (br s, 1H) 4,26 - 4,31 (m, 1H) 3,97 - 4,12 (m, 2H) 3,40 - 3,57 (m, 4H), 3,33 - 3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,31 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 658,3.

Ejemplo 141

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

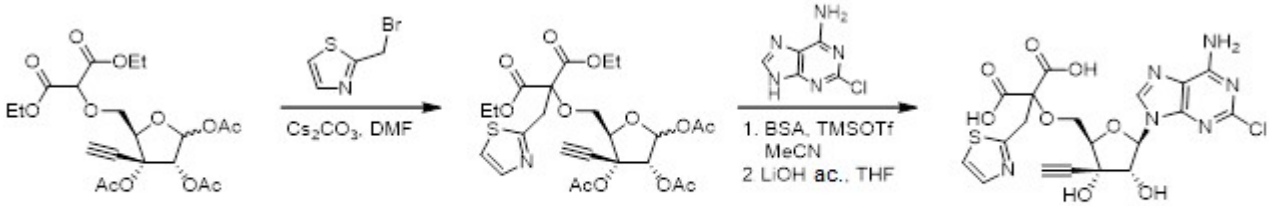


Ejemplo 141

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 133 anteriormente, pero con la sustitución de timina con 2-cloro-N-metil-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=8,13 Hz, 2H), 7,00 (d, *J*=8,00 Hz, 2H), 5,97 (d, *J*=7,38 Hz, 1H), 4,80 (d, *J*=7,38 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 4H), 3,31 (d, *J*=1,13 Hz, 3H), 3,06 (s, 2H) 3,04 (s, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 630,2.

Ejemplo 142

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)- 2-(tiazol-2-ilmetil)malónico

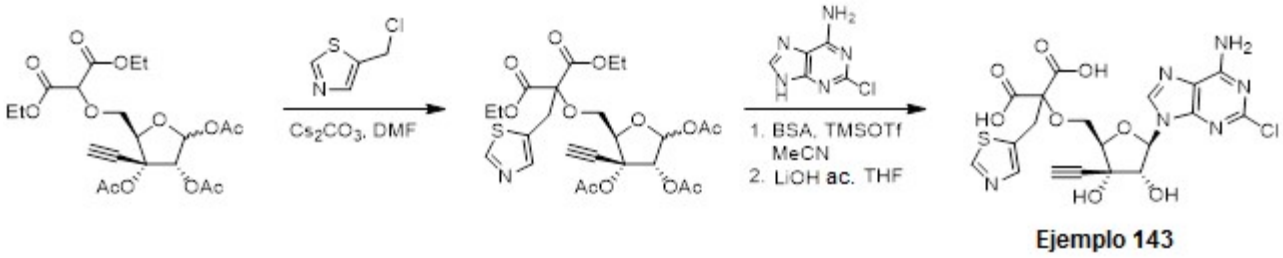


Ejemplo 142

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 15 anteriormente, pero con la sustitución de bromuro de alilo con 2-(bromometilo)tiazol proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 6,00 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,73 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=6,3, 3,4 Hz, 1H), 3,98 - 4,07 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,00 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 524,9.

Ejemplo 143

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-ethynyl-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-5-ilmetil)malónico



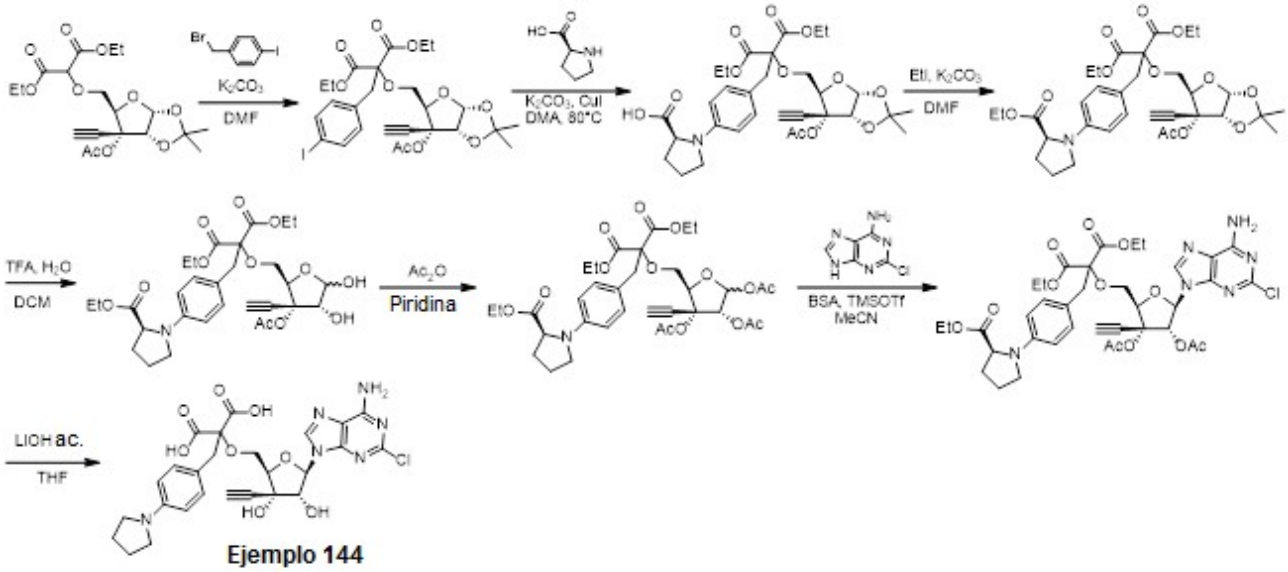
Ejemplo 143

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 15 anteriormente, pero con la sustitución de bromuro de alilo con 5-(clorometil)tiazol proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,03 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,97 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J*=4,3, 3,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,18 (m, 1H), 4,04 - 4,10 (m, 1H), 3,63 - 3,79 (m, 2H), 3,00 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 524,9.

Ejemplo 144

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)malónico



Ejemplo 144

Etapa 1:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinilo-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (10,0 g, 24,13 mmol, 1 *eq*) en DMF (100 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (23,59 g, 72,39 mmol, 3 *eq*) y 1-(bromometil)-4-yodo-benceno (10,75 g, 36,20 mmol, 1,5 *eq*). La suspensión se agitó a 20 ºC durante 1 h antes de diluirse con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (5 - 20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (11,83 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (2,00 g, 3,17 mmol, 1 *eq*) en DMA (22 mL) se le agregó K_2CO_3 (1,32 g, 9,52 mmol, 3 *eq*), CuI (120,84 mg, 634,50 umol, 0,2 *eq*) y prolina (438,30 mg, 3,81 mmol, 1,2 *eq*). La suspensión verde se agitó a 80 ºC en una atmósfera de N_2 durante 16 h antes de dejarse enfriar y verterse en agua (40 mL) y LiOH 2 N ac. (1 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa ac. resultante se acidificó hasta pH 5 con una solución de HCl 1 N ac. y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (80 mL), salmuera (80 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (*S*)-1-(4-(2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-3-etoxi-2-(etoxicarbonil)-3-oxopropil)fenil)pirrolidina-2-carboxílico en bruto (390 mg) como una goma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de ácido (*S*)-1-(4-(2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-3-etoxi-2-(etoxicarbonil)-3-oxopropil)fenil)pirrolidina-2-carboxílico en bruto (420 mg, 680,01 umol, 1 *eq*) en DMF (5 mL) se le agregó K_2CO_3 (282 mg, 2,04 mmol, 3 *eq*) y EtI (81,58 uL, 1,02 mmol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 0,5 h antes de diluirse con agua (10 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (330 mg) como una espuma amarilla.

Etapa 4:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)piro-lidin-1-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (330 mg, en bruto) en DCM (4 mL) se le agregó H_2O (0,8 mL) y TFA (4 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a 20 ºC durante 4,5 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. saturado para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (285 mg) como una espuma amarilla.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (285 mg) en piridina (4 mL) se le agregó 4-DMAP (172 mg, 1,41 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (352,60 uL, 3,76 mmol, 8 *eq*). La solución se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (10 mL) y extraerse con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (20-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)piro-lidin-1-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (220 mg, 51 % de rendimiento para cuatro etapas) como una goma amarilla.

Etapa 6:

A una suspensión de 2-(4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-i)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (50 mg, 72,50 umol, 1 *eq*) y 6-cloropurina (15 mg, 86,99 umol, 1,2 *eq*) en MeCN (1 mL) se le agregó BSA (44,80 uL, 181,24 umol, 2,5 *eq*). La suspensión se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y luego se agregó TMSOTf (32,75 uL, 181,24 umol, 2,5 *eq*). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 1 h antes de verterse en $NaHCO_3$ ac. saturado (3 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL). La capa orgánica combinada se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 2:1) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-((S)-2-(etoxi-carbonil)pirrolidin-1-il)bencil)malonato de dietilo (33 mg, 57 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 7:

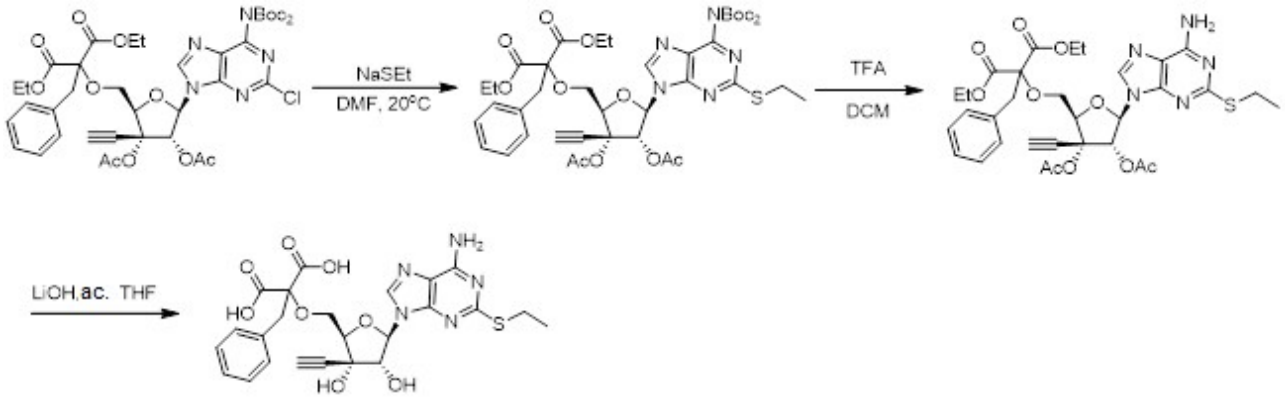
A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-4-((*S*)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)bencil)malonato de dietilo (28 mg, 35,03 umol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (701 uL, 20 eq.). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 4,5 h antes de que se eliminara el volátil orgánico bajo presión reducida. La capa ac. se acidificó hasta pH 6 con una solución de HCl 1 N ac. antes de concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 15 %-35 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)malónico (2,6 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 6,26 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 5,98 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,92 - 5,02 (m, 1H), 4,29 - 4,33 (m, 1H), 4,09 (dd, *J*=10,16, 2,38 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J*=10,04, 3,01 Hz, 1H), 3,38 (d, *J*=14,56 Hz, 1H), 3,23 (d, *J*=14,56 Hz, 1H), 3,02 - 3,09 (m, 4H), 3,00(s,

1H), 1,89 - 1,97 (m, 4H); LC/MS [M + H] = 587,1.

Ejemplo 145

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-(etiltio)-9*H*-purin-9-yl)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 145

Etapa 1:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de bencilo (300 mg, 349,53 umol, 1 *eq*) en DMF (3 mL) se le agregó NaSEt (88,20 mg, 1,05 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h antes de separarse entre agua (15 mL) y EtOAc (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(etiltio)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (310 mg) como un aceite que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(etiltio)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (310 mg) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (1,5 mL, 20,26 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de neutralizarse hasta pH 7~ 8 con $NaHCO_3$ saturado ac. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). El extracto combinado se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(etiltio)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto como una espuma.

Etapa 3:

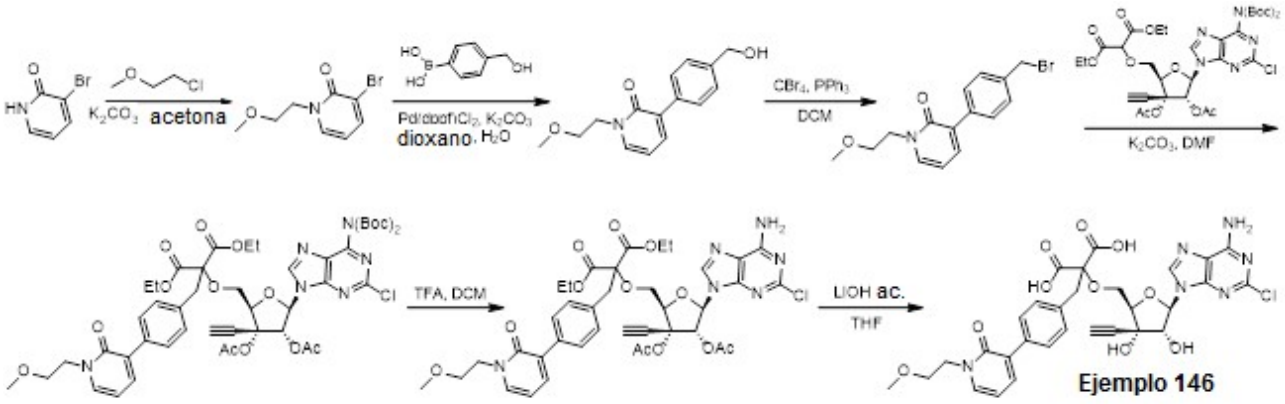
A una mezcla de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(etiltio)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (280 mg, en bruto) en THF (3 mL) se le

agregó LiOH saturado ac. (3 mL). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 1 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH 2-3 con HCl 2 M ac. se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um;fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN]; B %: 23 %-43 %,11 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-(etiltio)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico (4,4 mg) como un polvo blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 - 14,32 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,00-7,21 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 6,00 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 5,82 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,14 (dd, *J*=6,40, 2,64 Hz, 1H), 3,99 (d, *J*=13,05 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,17 – 3,18 (m, 2H), 2,99 - 3,13 (m, 2H), 1,31 (t, *J*=7,28 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 544,0.

Ejemplo 146

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico

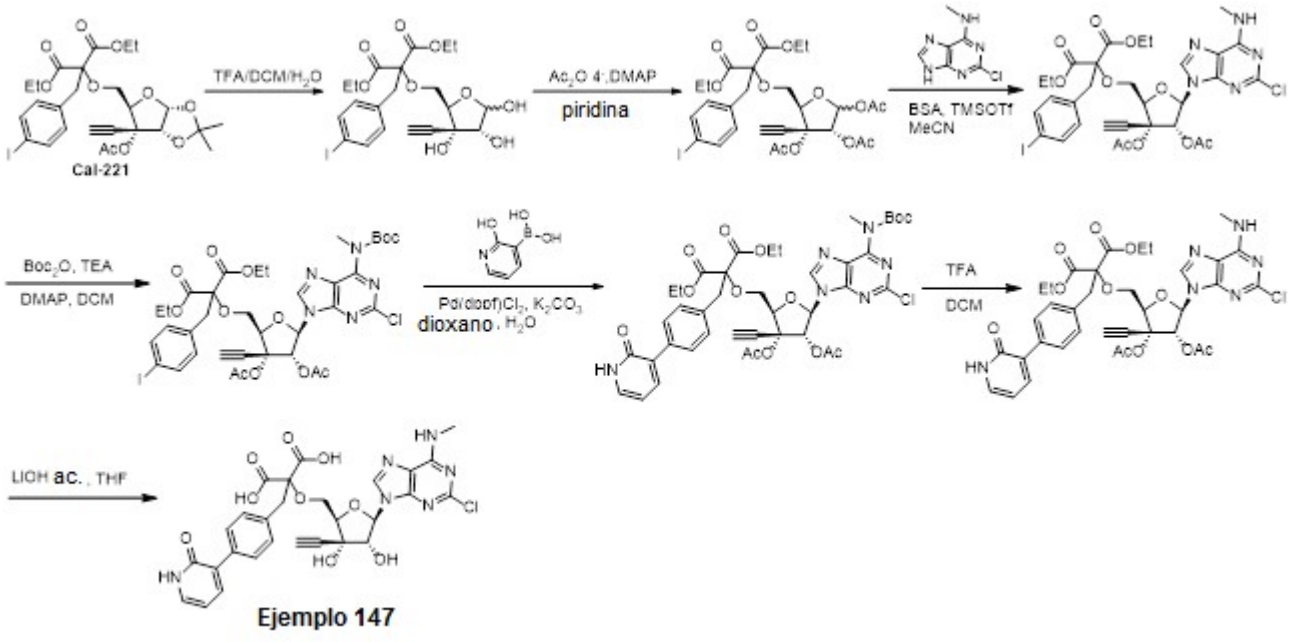


El procedimiento como se describió en el Ejemplo 11 anteriormente, pero con la sustitución de cloro(metoxi)-metano con 1-cloro-2-metoxietano, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,60 (dd, *J*=6,78, 2,01 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=7,03, 2,01 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 6,26 - 6,31 (m, 1H), 5,82 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H,) 4,86 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 4,17 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 4,10 (t, *J*=5,14 Hz, 2H), 4,02 (dd, *J*=10,29, 4,77 Hz, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,54 - 3,64 (m, 3H), 3,29 (d, *J*=2,01 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 669,0,

Ejemplo 147

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



Etapa 1:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (2,0 g, 3,17 mmol, 1 *eq*) en DCM (15 mL) se le agregaron H_2O (3 mL) y TFA (15 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. saturado (150 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo en bruto (1,74 g) como una espuma amarilla.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (1,74 g, 3,17 mmol, 1 *eq*) en piridina (20 mL) se le agregó 4-DMAP (1,16 g, 9,52 mmol, 3 *eq*) y Ac_2O (2,38 mL, 25,39 mmol, 8 *eq*). La solución se agitó a 25 ºC durante 3 h antes de diluirse con agua (60 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 - 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-yodobencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1,85 g, 86 % de rendimiento durante dos etapas) como una espuma amarilla.

Etapa 3:

A una solución de 2-(4-yodobencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etinil-tetrahidrofuran-2-

il)metoxi)malonato de dietilo (1,00 g, 1,48 mmol, 1 *eq*) en MeCN (12 mL) se le agregó 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina (327 mg, 1,78 mmol, 1,2 *eq*) y BSA (916 uL, 3,71 mmol, 2,5 *eq*) La suspensión se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y agregársele luego TMSOTf (804 uL, 4,45 mmol, 3 *eq*). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC durante 1,5 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ saturado ac. (10 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10 - 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (595 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 4:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (592 mg, 741,88 umol, 1 *eq*) en DCM (8 mL) se le agrego 4-DMAP (18 mg, 148,38 umol, 0,2 *eq*), TEA (413 uL, 2,97 mmol, 4 *eq*) y $(Boc)_2O$ (324 mg, 1,48 mmol, 2 *eq*). La solución se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de diluirse con NH_4Cl saturado ac. (20 mL) y extraerse con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (15-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (560 mg, 84 % de rendimiento) como una espuma.

Etapa 5:

A una mezcla de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*ter*c-butoxicarbonil)-(metil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-yodobencil)malonato de dietilo (660 mg, 734,89 umol, 1 *eq*) y ácido (2-hidroxipiridin-3-il)borónico (204,18 mg, 1,47 mmol, 2 *eq*) en dioxano (6 mL) and H_2O (2 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (53,77 mg, 73,49 umol, 0,1 *eq*) y K_2CO_3 (304,70 mg, 2,20 mmol, 3 *eq*). La mezcla amarilla se desgasificó con gas N_2 durante 10 min antes de la mezcla se agitó a 70 ºC durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (50-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxi-carbonil)(metil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (146 mg) como una espuma.

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)-(metil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (145 mg, 167,58 umol, 1 *eq*) en DCM (6 mL) se le agregó TFA (1,5 mL, 20,26 mmol, 121 *eq*). La solución se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de neutralizarse con una solución de $NaHCO_3$ ac. saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 12 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (110 mg) como un sólido.

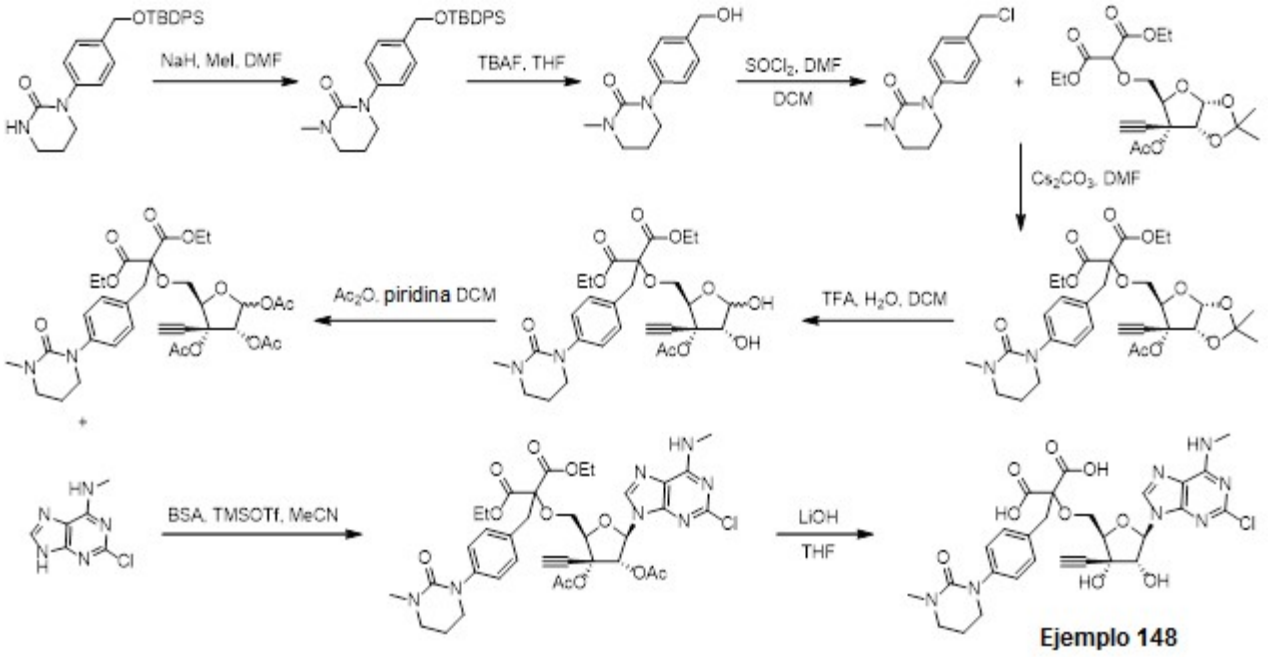
Etapa 7:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (105 mg, 137,23 umol, 1 *eq*) en THF (4,5 mL) se le agregó una solución de LiOH ac. (1 M, 1,5 mL, 11 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h antes de que se eliminara el volátil orgánico bajo presión reducida. La capa ac. se acidificó hasta pH 6 con una solución de HCl 1 N ac. y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 20 %-40 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico (6,6 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=3,75 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=6,63 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=7,00 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=5,63 Hz, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 6,15 - 6,29 (m, 2H), 6,00 (d, *J*=6,75 Hz, 1H), 5,82 (d, *J*=7,38 Hz, 1H), 4,71 - 4,89 (m, 1H), 4,16 (dd, *J*=4,94, 2,56 Hz, 1H), 3,86 - 4,05 (m, 1H), 3,53 - 3,83 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,48 – 3,30 (m, 5H superpuesto bajo un pico de agua), 2,90 (d, *J*=4,38 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 624,9.

Ejemplo 148

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



Ejemplo 148

Etapa 1:

A una solución de 1-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)fenil)tetrahidro-pirimidin-2(1*H*)-ona (7,33 g, 16,48 mmol, 1 eq) en DMF a 0 ºC se le agregó NaH (725 mg, 60 % en aceite mineral, 18,13 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante 15 min y luego se agregó CH_3I (4,10 mL, 65,92 mmol, 4 *eq*). La mezcla de reacción se agitó de 0-25 ºC durante 16 h antes de diluirse con H_2O (100 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)fenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (3,68 g, 48 % de rendimiento) como una goma incolora.

Etapa 2:

A una solución de 1-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)fenil)-3-metiltetra-hidropirimidin-2(1*H*)-ona (3,68 g, 8,02 mmol, 1 *eq*) en THF (35 mL) se le agregó TBAF en THF (1,5 M, 10,70 mL, 2 *eq*) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1,5 h antes de diluirse con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 1-(4-(hidroximetil)fenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (1,06 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3:

A una solución de 1-(4-(hidroximetil)fenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (1,06 g, 4,81 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) y DMF (0,1 mL) se le agregó $SOCl_2$ (698 uL, 9,62 mmol, 2 *eq*) a 20-25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se agregó la cantidad adicional de $SOCl_2$ (419uL, 5,77 mmol, 1,2

eq). La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 1 h antes de concentrarse. El residuo se destiló de forma azeotrópica con DCM (3 x 10 mL) bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-(clorometil)fenil)-3-metiltetra-hidropirimidin-2(1*H*)-ona en bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (1,78 g, 4,30 mmol, 1 *eq*) en DMF (20 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (4,21 g, 12,91 mmol, 3 *eq*) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y luego se agregó 1-(4-(clorometil)fenil)-3-metiltetrahidro-pirimidin-2(1*H*)-ona en bruto (1,13 g). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de diluirse con H_2O (50 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (2,63 g, 78 % de rendimiento) como una espuma marrón.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (2,62 g, 4,25 mmol, 1 *eq*) en DCM (25 mL) a 0 ºC se le agregó TFA (25 mL, 337,65 mmol, 79 *eq*) y H_2O (2,5 mL, 138,77 mmol, 33 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 20-25 ºC durante 16 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se destiló de forma azeotrópica con DCM (3 x 20 mL) bajo presión reducida para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo en bruto (2,57 g) como un jarabe que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-malonato de dietilo en bruto (2,57 g) en DCM (25 mL) a 20-25 ºC se le agregó Ac_2O (2,39 mL, 25,50 mmol, 6 *eq*), 4-DMAP (51,92 mg, 425,00 umol, 0,1 *eq*) y piridina (2,74 mL, 34,00 mmol, 8 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 N (40 mL), Cu_2SO_4 al 10 % (40 mL) ac., $NaHCO_3$ saturado ac. (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (2,62 g, 53 % de rendimiento durante dos etapas) que se utilizó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

Etapa 7:

A una solución de 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina (181 mg, 983,86 umol, 1,3 *eq*) en MeCN (2,5 mL) bajo una atmósfera de N_2 se le agregó BSA (468 uL, 1,89 mmol, 2,5 *eq*) a 20-25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 25 ºC. A esta mezcla se le agregó 2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (500 mg, 756,81 umol, 1 *eq*) en MeCN (2,5 mL) y TMSOTf (205 uL, 1,14 mmol, 1,5 *eq*) y se agitó a 65 ºC durante 5 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. saturado (10 mL). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (530 mg, 60 % de rendimiento) como una espuma.

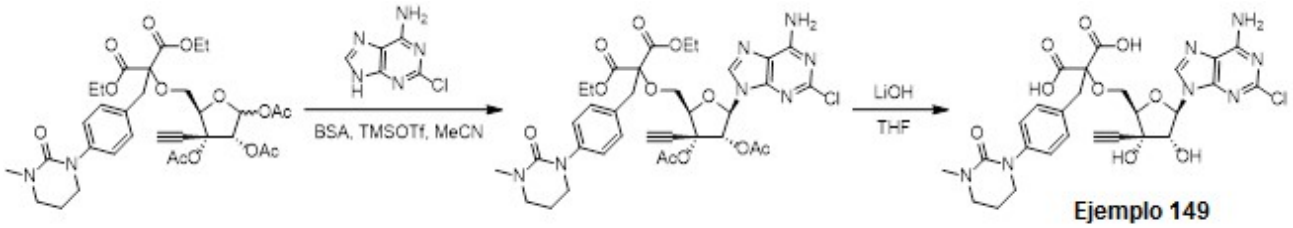
Etapa 8:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(metil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (540 mg, 688,59 umol, 1 *eq*) en THF (6 mL) se le agregó $LiOH.H_2O$ (288,96 mg, 6,89 mmol, 10 *eq*) en H_2O (3 mL) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 2 h antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida. La fase ac. se acidificó hasta pH 2-3 con una solución de HCl 1 N ac. y luego se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 23 %-43 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (77,6 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,00–13,93 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=5,01 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=8,31 Hz, 2H), 6,90 (d, *J*=8,19 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,81 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,15 (dd, *J*=4,34, 3,00 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,43–3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,20–3,10 (m, 4H superpuesto con el pico de agua solvente), 2,91 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,95 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 644,1.

Ejemplo 149

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



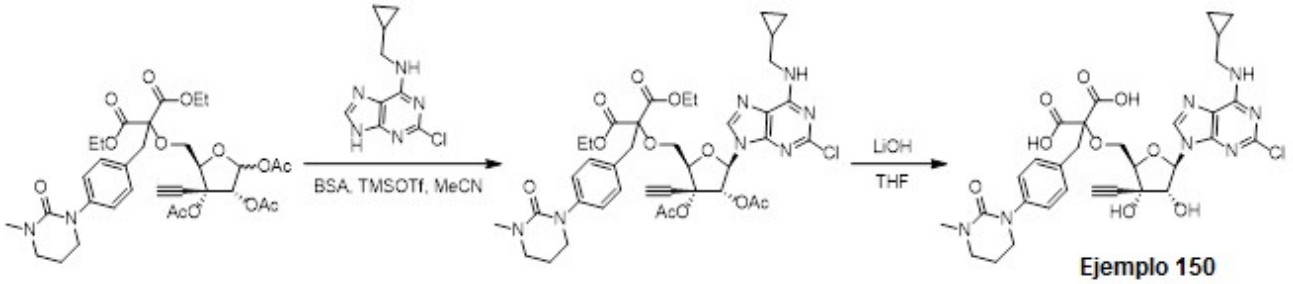
Ejemplo 149

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 148 anteriormente, pero con la sustitución de 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,26 (m, *J*=8,28 Hz, 2H), 6,96 (m, *J*=8,28 Hz, 2H), 5,97 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,70-4,83 (m, 1H), 4,27 (t, *J*=2,76 Hz, 1H), 3,99-4,07 (m, 2H), 3,32-3,52 (m, 6H), 3,05 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,00 (quin, *J*=5,83 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 630,2.

Ejemplo 150

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



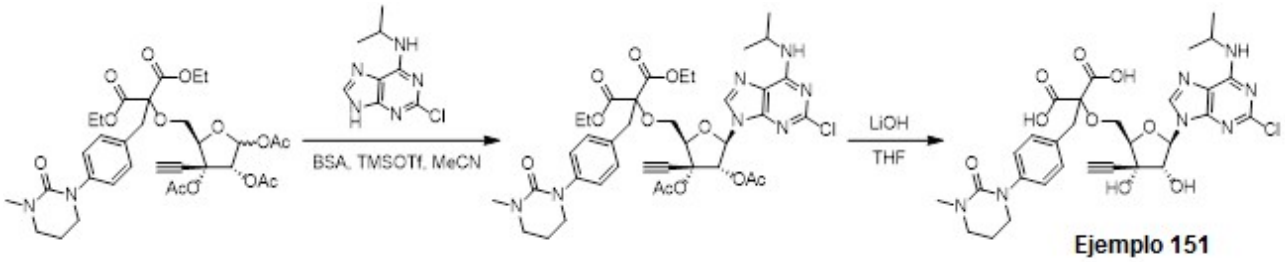
Ejemplo 150

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 148 anteriormente, pero con la sustitución 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-*N*-(ciclopropimetil)-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 7,00 (d, *J*=7,68 Hz, 2H), 5,96 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,70 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,26 (t, *J*=2,89 Hz, 1H), 4,03 (br s, 2H), 3,33-3,54 (m, 8H), 3,05 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 1H), 0,53-0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 684,3,

Ejemplo 151

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



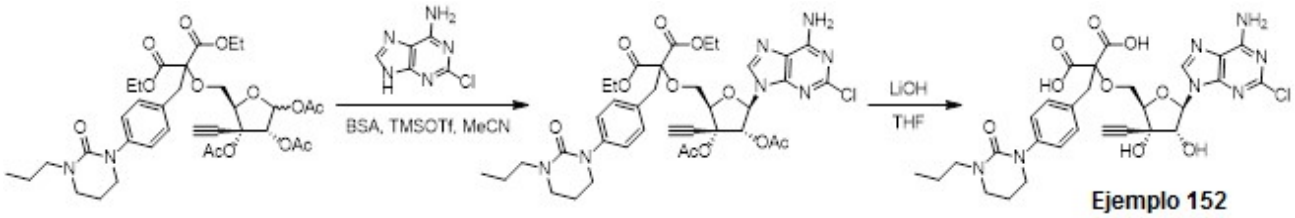
Ejemplo 151

El procedimiento como se describió en el Ejemplo 148 anteriormente pero con la sustitución 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-*N*-isopropil-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,28 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 7,00 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 5,95 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 4,32-4,48 (m, 1H), 4,25 (t, *J*=2,89 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,34-3,53 (m, 6H), 3,05 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,94-2,06 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 672,1.

Ejemplo 152

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-3-propiltetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



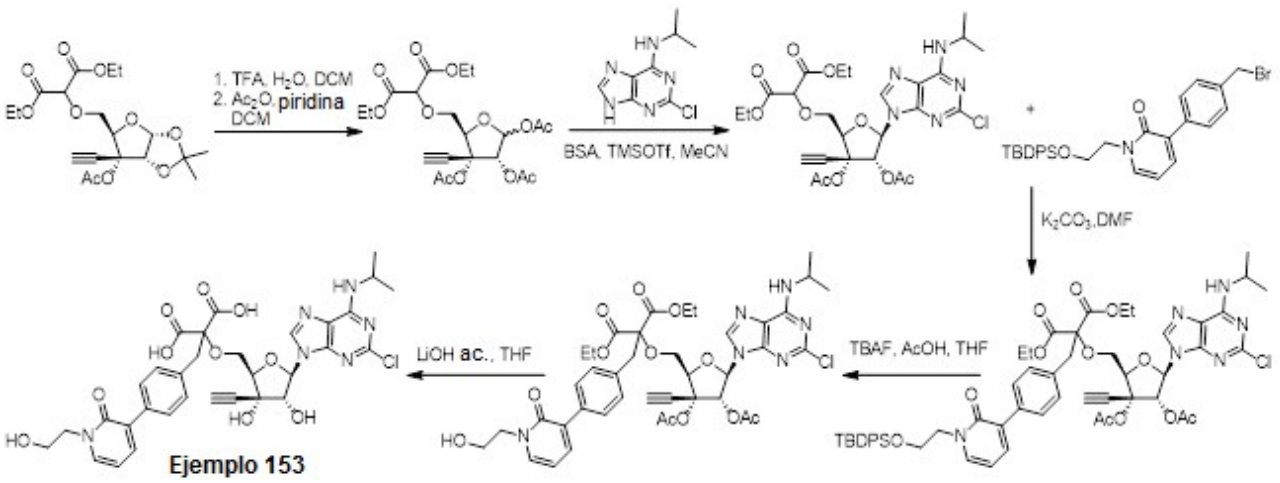
Ejemplo 152

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 148 anteriormente, pero con la sustitución de Mel y 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina con 1-bromopropano y 2-cloro-9*H*-purin-6-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,28 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,97 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,75 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,99 - 4,11 (m, 2H), 3,46 - 3,54 (m, 2H), 3,35 - 3,44 (m, 4H), 3,16 - 3,27 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 1,97 - 2,03 (m, 2H), 1,50 - 1,58 (m, 2H), 0,88 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 658,1.

Ejemplo 153

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5*R)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



Etapa 1:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (4,13 g, 9,97 mmol, 1 *eq*) en DCM (40 mL) a 20 ºC se le agregó TFA (40 mL, 540,24 mmol, 54 *eq*) y H_2O (4 mL, 222,03 mmol, 22 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 15 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (200 mL) y extraerse con EtOAc (5 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-metoxi)malonato de dietilo en bruto (4,14 g) como un jarabe amarillo que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

A una solución del producto en bruto anterior (4,14 g, 12,46 mmol, 1 *eq*) en piridina (40 mL) se le agregó Ac_2O (9,33 mL, 99,67 mmol, 8 *eq*) y 4-DMAP (3,81 g, 31,15 mmol, 2,5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de inactivarse con agua (150 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 0,5 N ac. (120 mL) y agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (30-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (2,60 g) como un jarabe.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1,2 g, 2,62 mmol, 1 *eq*) y 2-cloro-*N*-isopropil-9*H*-purin-6-amina (665 mg, 3,14 mmol, 1,2 *eq*) en MeCN (15 mL) se le agregó BSA (1,62 mL, 6,54 mmol, 2,5 *eq*). La suspensión se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC. A esta solución se le agregó TMSOTf (1,45 g, 6,54 mmol, 1,18 mL, 2,5 *eq*). Luego, la mezcla se agitó a 65 ºC durante 2,5 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (50

mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (30 - 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonate de dietilo (814 mg, 51 % de rendimiento).

Etapa 3:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(isopropil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (120 mg, 197 umol, 1 *eq*) en DMF (1 mL) se le agregó K_2CO_3 (81,56 mg, 590,15 umol, 3 *eq*) y 3-(4-(bromo-metil)fenil)-1-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)piridin-2(1*H*)-ona (161 mg, 295 umol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1,5 h antes de diluirse con agua (10 mL) y extraerse con EtOAc (4 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (30 - 60 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-(1-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(isopropil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (154 mg) como un aceite incoloro.

Etapa 4:

A una solución de 2-(4-(1-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(isopropil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (150 mg, 139 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se le agregó TBAF (1 M, 209 uL, 1,5 *eq*) y AcOH (5,98 uL, 104,59 umol, 0,75 *eq*) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h antes de diluirse con agua (5 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : EtOAc = 1:4) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (51 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(isopropil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malonato de dietilo (50 mg, 60 umol, 1 *eq*) en THF (0,5 mL) se le agregó sat.LiOH.aq (2,51 mg, 60 umol, 0,5 mL, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2,5 h antes de que se eliminara el volátil orgánico bajo presión reducida. La solución ac. resultante se acidificó hasta pH 2 con una solución de HCl 2 N ac. y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 28 %-48 %, 10 min) para

proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5*R)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico (10,8 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

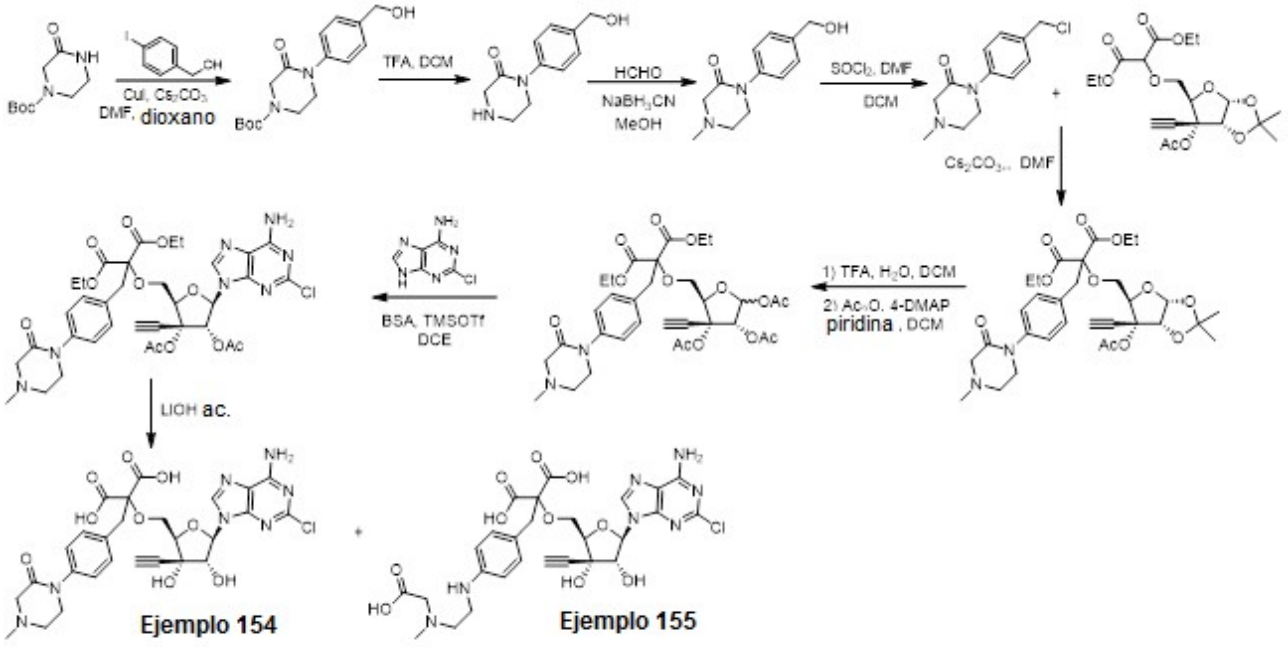
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,42 (m, 5H), 6,34 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,95 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,39 (m, 2H), 4,00 - 4,14 (m, 4H), 3,76 - 3,87 (m, 2H), 3,40 - 3,54 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 1,24 (dd, *J*=6,4, 2,9 Hz, 6H); LC/MS [M + H] = 697,0.

Ejemplos 154 y 155

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)malónico

y

ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-((2-((carboximetil)(metil)amino)etil)amino)bencil)malónico



Etapa 1:

A una mezcla de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,7 g, 43,45 mmol, 1,2 *eq*) y (4-yodofenil) metanol (8,5 g, 36,32 mmol, 1 *eq*) en DMF (10 mL) y dioxano (90 mL) se le agregó CuI (1,03 g, 5,43 mmol, 0,15 *eq*), 2-(hidroximetil)-2-metil-propano-1,3-diol (653 mg, 5,43 mmol, 0,15 *eq*) y Cs_2CO_3 (35,39 g, 108,62 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 110 ºC bajo una atmósfera de N_2 durante

14 horas antes de enfriarse. El sólido inorgánico se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-(hidroximetil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,1 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2:

A una solución de 4-(4-(hidroximetil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 6,53 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (5,00 mL, 67,53 mmol, 10,34 *eq*) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h antes de concentrarse. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (50:1=v:v, 2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar 1-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-2-ona en bruto (2,45 g) como un aceite incoloro.

Etapa 3:

A una solución de 1-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-2-ona en bruto (2,45 g, 11,88 mmol, 1 *eq*) en MeOH (15 mL) se le agregó HCHO (720 uL, 26,12 mmol, 2,2 *eq*), AcOH (5 mL, 87,42 mmol, 7,4 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC en una atmósfera N_2 durante 15 h antes de agregar $NaBH_3CN$ (2,05 g, 32,65 mmol, 2,75 *eq*) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10-40 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar 1-(4-(hidroximetil)fenil)-4-metilpiperazin-2-ona (1,23 g) como un aceite incoloro.

Etapa 4:

A una solución de 1-(4-(hidroximetil)fenil)-4-metilpiperazin-2-ona (1,23 g, 5,58 mmol, 1 *eq*) en DCM (2 mL) se le agregó DMF (0,2 mL) y $SOCl_2$ (810 uL, 11,17 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 30 min para proporcionar la suspensión blanca antes de concentrarse bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-(clorometil)fenil)-4-metil-piperazin-2-ona (1,27 g, 95 % de rendimiento) en bruto como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)malonato de dietilo (1,4 g, 3,38 mmol, 1 *eq*) en DMF (15 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (3,30 g, 10,14 mmol, 3 *eq*) y 1-(4-(clorometil)-fenil)-4-metilpiperazin-2-ona (1,21 g, 5,07 mmol, 1,5 *eq*) en bruto. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de filtrarse y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purifico mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)malonato (1,02 g).

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)-malonato de dietilo (1,02 g, 1,65 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 mL) y agua (1 mL, 55,51 mmol, 34 *eq*) se le agregó TFA (4,99 mL, 67,36 mmol, 41 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 20 h antes de concentrarse para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)becil)malonato de dietilo en bruto (1,13 g) como un aceite.

A una solución de 2-[[(*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]-2-[[4-(4-metil-2-oxo-piperazin-1-il)fenil]metil]propanedioato de dietilo (1,13 g, 2,11 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le agregó 4-DMAP (25,78 mg, 211,00 umol, 0,1 *eq*), piridina (1,07 mL, 13,2 mmol, 6,3 *eq*) y Ac_2O (927 uL, 9,9 mmol, 4,7 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h antes de concentrarse. El residuo luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y HCl 1 N ac. (10 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4 x 20 mL). La capa orgánica combina se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (674 mg) como un jarabe.

Etapa 7:

A una solución de 2-cloro-9*H*-purin-6-amina 76 mg, 450,46 umol, 1,2 eq) en dicloroetano (3 mL) se le agregó BSA (204 uL, 825,84 umol, 2,2 *eq*). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y 2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (248 mg, 375,38 umol, 1 *eq*) en dicloroetano (1 mL) y se le agregó TMSOTf (102 uL, 563,07 umol, 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 65 ºC durante 2 h en una atmósfera de N_2 antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (15 mL) y extraerse con EtOAc (4 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxo-piperazin-1-il)bencil)malonato de dietilo (62 mg) como un sólido blanco.

Etapa 8:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)malonato de dietilo (171 mg, 222,02 umol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se le agregó LiOH ac. (5,32 mg, 222,02 umol, 2 mL, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2,5 h antes de acidificarse hasta pH 2-3 con HCl 2 N ac. Se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC

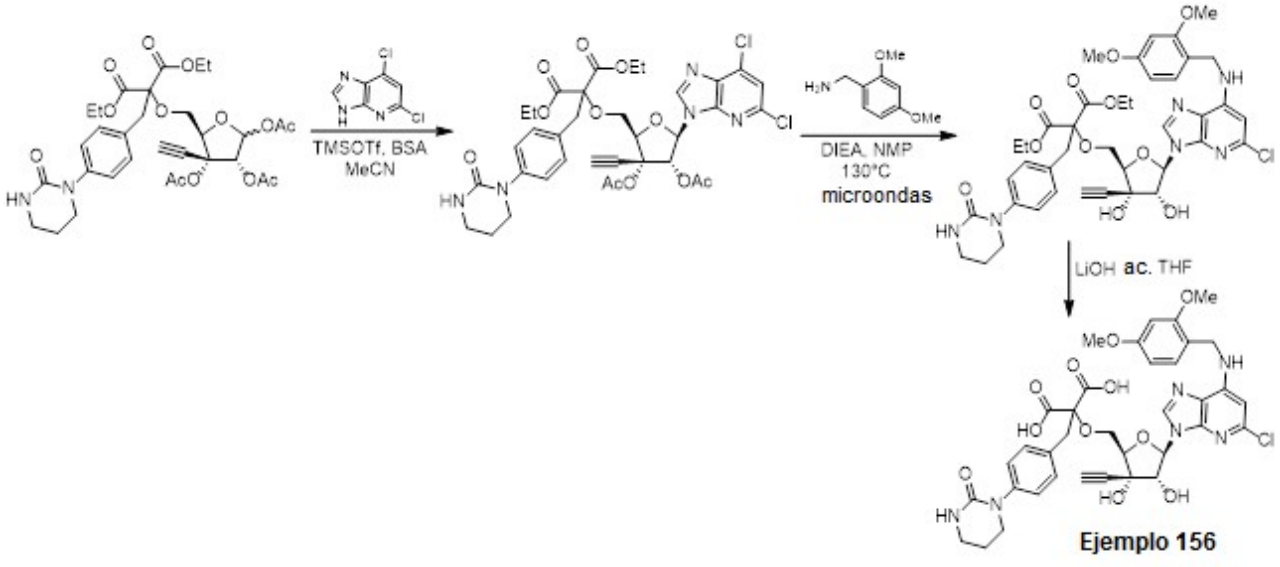
preparativa para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)-malónico (3,3 mg) como un sólido blancuzco y ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-((2-((carboximetil)(metil)amino)etil)-amino)bencil)malónico (3,7 mg) como un sólido blanco.

Ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)bencil)malónico: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,35 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 5,95 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,79 (m, 1H), 4,33 (dd, *J*=9,0, 3,3 Hz, 1H), 3,96 - 4,14 (m, 2H), 3,54 - 3,66 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,83 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 2,32 - 2,48 (m, 3H), 1,89 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 630,2.

Ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(4-((2-((carboximetil)(metil)amino)etil)amino)bencil)malónico: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,01 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,70 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,34 (br d, *J*=4,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J*=9,7, 6,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J*=9,9, 2,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 3,22 - 3,27 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 649,3.

Ejemplo 156

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico



Etapa 1:

A una mezcla de 5,7-dicloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (317 mg, 1,69 mmol, 1 eq) en MeCN (6 mL) se le agregó BSA (1,04 mL, 4,22 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 65 ºC bajo una atmósfera de N_2 durante 0,5 h antes de enfriarse hasta 0 ºC. A la mezcla se le agregó 2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1,20 g, 1,85 mmol, 1,1 eq) y TMSOTf (913,99 uL, 5,06 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 65 ºC bajo una atmósfera de N_2 durante 6 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ (15 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (15 mL, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5,7-dicloro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (752 mg) como una espuma.

Etapa 2:

A una mezcla de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(5,7-dicloro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (752 mg, 970,82 umol, 1 eq) y 2,4-dimetoxibencilamina (292 uL, 1,94 mmol, 2 eq) y DIEA (507 uL, 2,91 mmol, 3 eq) se absorbieron dentro de un tubo para microondas en NMP (4 mL). El tubo sellado se irradió en un reactor de microondas a 130 ºC durante 2 h antes de diluirse con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-3*H*-imidazo-[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (249 mg, 26 % de rendimiento) como una espuma.

Etapa 3:

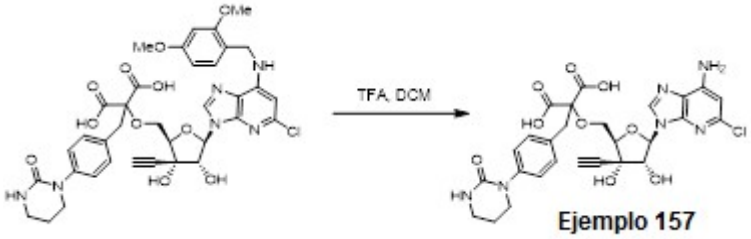
A una mezcla de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-((2,4-dimetoxibencil)-amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malonato de dietilo (239 mg, 291,01 umol, 1 eq) en THF (4 mL) y H_2O (3 mL) se le agregó LiOH (69,69 mg, 2,91 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 20 h antes de acidificarse hasta pH 6-7 con HCl acuoso 2 N y concentrarse bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 25 %-65 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (9,5 mg)

como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,23 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=8,44 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*=8,31 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=8,44 Hz, 2H), 6,58 (d, *J*=2,32 Hz, 1H), 6,46 - 6,51 (m, 2H), 6,04 (d, *J*=7,34 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=7,34 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,27 (t, *J*=3,06 Hz, 1H), 4,01 (d, *J*=2,93 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,37 - 3,47 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 2H), 3,22 (t, *J*=5,87 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,78-1,85 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 765,1.

Ejemplo 157

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(7-amino-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico

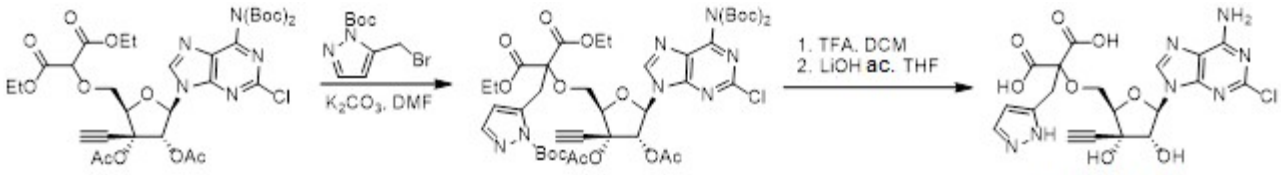


A una mezcla de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (160 mg, 209,11 umol, 1 eq) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (1 mL, 13,51 mmol, 64,59 eq). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 20 %-40 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(7-amino-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)malónico (5,4 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,34 (s, 1H), 7,28 (d, *J*=8,31 Hz, 2H), 7,02 (d, *J*=8,44 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,07 (d, *J*=7,21 Hz, 1H), 4,78 (d, *J*=7,21 Hz, 1H), 4,30 (t, *J*=3,18 Hz, 1H), 3,93-4,08 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 3,35-3,49 (m, 4H), 3,04 (s, 1H), 1,94-2,00 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 615,1.

Ejemplo 158

Síntesis de ácido 2-((1*H*-pirazol-5-il)metil)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



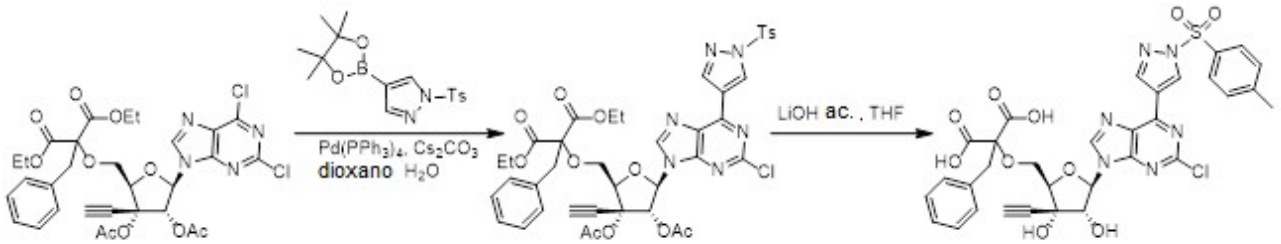
Ejemplo 158 Cal-210

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 anteriormente, pero con la sustitución de bromuro de bencilo con 5-(bromometil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,02 (d, *J*=7,13 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,98 - 4.11 (m, 2H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 2,95 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 508,1.

Ejemplo 159

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(1-tosil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 159

Etapa 1:

A una mezcla de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (1,3 g, 1,92 mmol, 1 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirazolo (669 mg, 1,92 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) y H_2O (3 mL) en una atmósfera de N_2 se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (222 mg, 192 umol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (1,88 g, 5,76 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 h antes de filtrarse y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(1-tosil-1H-pirazol-4-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (170 mg) como una espuma.

Etapa 2:

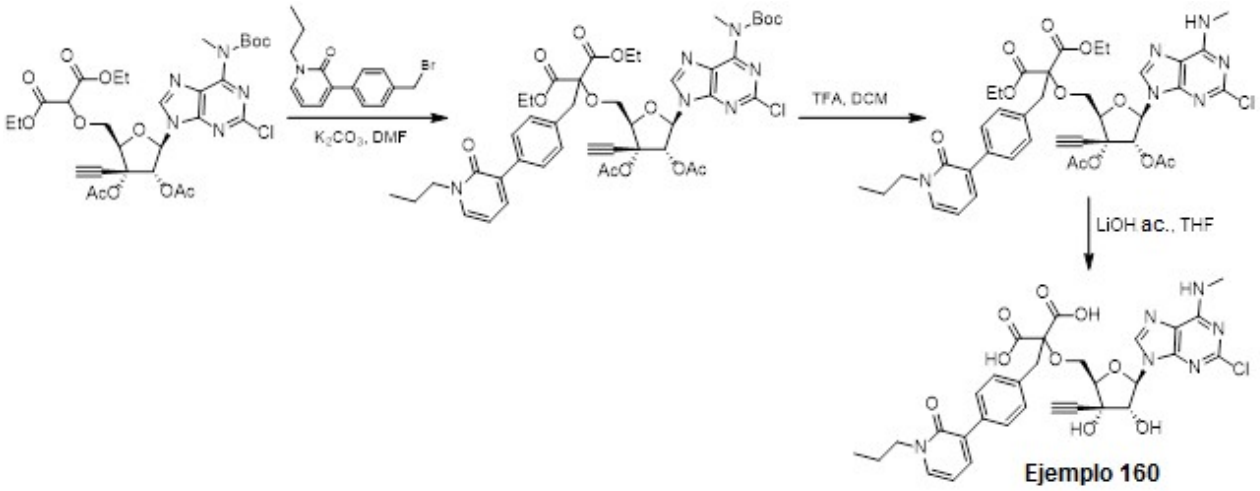
A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(1-tosil-1H-pirazol-4-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (50 mg, 58 umol, 1 eq) in THF (1 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (1 uL, 18 eq.). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 14 h antes de que se diluyó

con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH 2-3 con una solución HCl 2 M ac. y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-AC]; B %: 40 %-60 %,10 min) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(1-tosil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico (2,0 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H) 7,47 (d, *J*=8,25 Hz, 2H), 7,30 (d, *J*=6,88 Hz, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 4H), 6,92 (d, *J*=8,00 Hz, 2H), 6,24 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 5,85 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 4,35 (t, *J*=2,56 Hz, 1H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 3,90 (d, *J*=10,63 Hz, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,05 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 723,2.

Ejemplo 160

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxo-1-propil-1,2dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



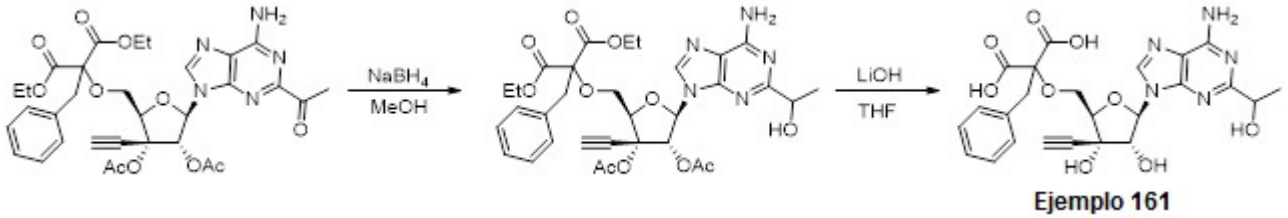
Ejemplo 160

El procedimiento como se describió en el Ejemplo 19 anterior pero con la sustitución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo con 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,51 (m, 3H), 7,18 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 6,28 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,01 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,17 (dd, *J*=5,1, 2,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,89 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,90 (d, *J*=4,5 Hz, 3H), 1,67 (sxt, *J*=7,3 Hz, 2H), 0,88 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 667,1.

Ejemplo 161

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-(1-hidroxietil)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico



Ejemplo 161

Etapa 1:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-acetil-6-amino-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (48 mg, 72,11 umol, 1 *eq*) en MeOH (2 mL) a 0 ºC se le agregó $NaBH_4$ (4,09 mg, 108,17 umol, 1,5 *eq*). La solución se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se agregó $NaBH_4$ (4,1 mg) adicional a la mezcla de reacción y se agitó a 0 ºC durante 0,5 h antes de diluirse con agua (6 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). La capa orgánica combinada se secó mediante Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(1-hidroxietil)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (20 mg) como un jarabe.

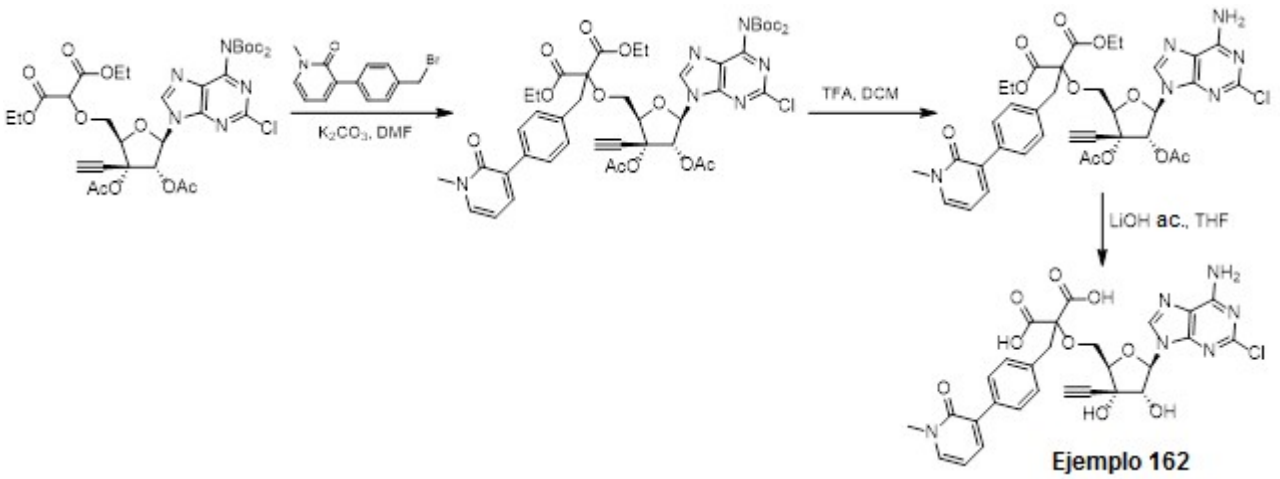
Etapa 2:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-(1-hidroxietil)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (16 mg, 23,96 umol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se le agregó LiOH 1 M ac. (0,5 uL, 21 eq.). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 3 h antes de acidificarse hasta pH 5 con de HCl 1 M ac. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 3 mL). La capa orgánica combinada se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 13 %-33 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-(1-hidroxietil)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-bencilmalónico (4,0 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,49 (d, *J*=8,88 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 3H), 6,09 (dd, *J*=9,82, 6,94 Hz, 1H), 4,76 - 4,84 (m, 2H), 4,29 - 4,36 (m, 1H), 3,89 - 4,03 (m, 2H), 3,32 - 3,45 (m, 1H), 3,24 - 3,28 (m, 1H), 3,02 (d, *J*=10,13 Hz, 1H), 1,52 (d, *J*=6,50 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 528,1.

Ejemplo 162

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)bencil)malónico



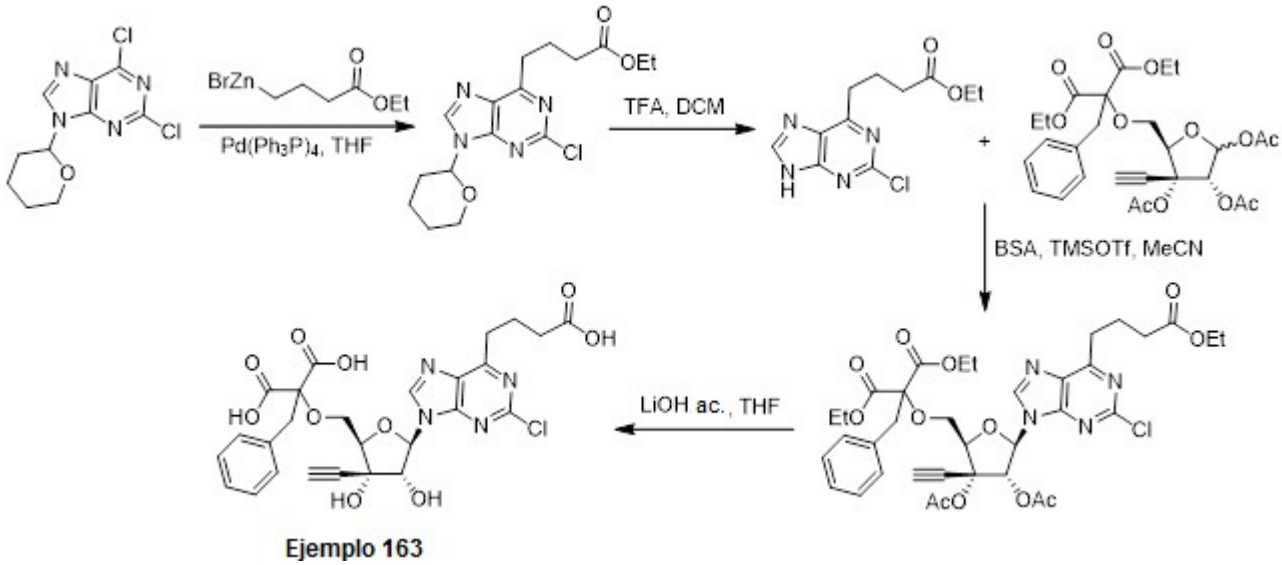
Ejemplo 162

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 19 anteriormente, pero con la sustitución de 3-(4-(bromometil)-fenil)-1-propilpiridin-2(1*H*)-ona con 3-(4-(bromometil)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona, proporcionó el compuesto como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,55–7,53 (m, 1H), 7,38–7,28 (m, 5H), 6,33 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,94 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,75 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,27–4,26 (m, 1H), 4,09–4,01 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,53–3,44 (m, 2H), 3,05 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 625,0.

Ejemplo 163

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(3-carboxipropil)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 163

Etapa 1:

A una solución de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina (4,00 g, 14,65 mmol, 1 eq) y

Pd(Ph3P)4 (1,69 g, 1,46 mmol, 0,1 eq) en THF (30 mL) en una atmósfera de N_2 a 0 ºC se le agregó una solución de bromuro de (4-etoxi-4-oxobutil)cinc(II) 0,5 M (73,23 mL, 36,61 mmol, 2,5 eq) en gotas. La mezcla se agitó de 0 - 25 ºC durante 16 h antes de enfriarse hasta 0 ºC y se inactivó con una solución de de HCl 0,5 N ac. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O (100 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10-75 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-yl)-9*H*-purin-6-il)butanoato de etilo (2,83 g).

Etapa 2:

A una solución de 4-(2-cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-il)-butanoato de tilo (1,50 g, 4,25 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó TFA (10 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 7 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se reabsorbió en H_2O (50 mL) y se neutralizó hasta pH 7 con $NaHCO_3$ saturado ac. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 4-(2-cloro-9*H*-purin-6-il)butanoato de etilo (1,05 g).

Etapas 3-4:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 5 anteriormente, pero con la sustitución de uracilo con 4-(2-cloro-9*H*-purin-6-il)butanoato de etilo, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

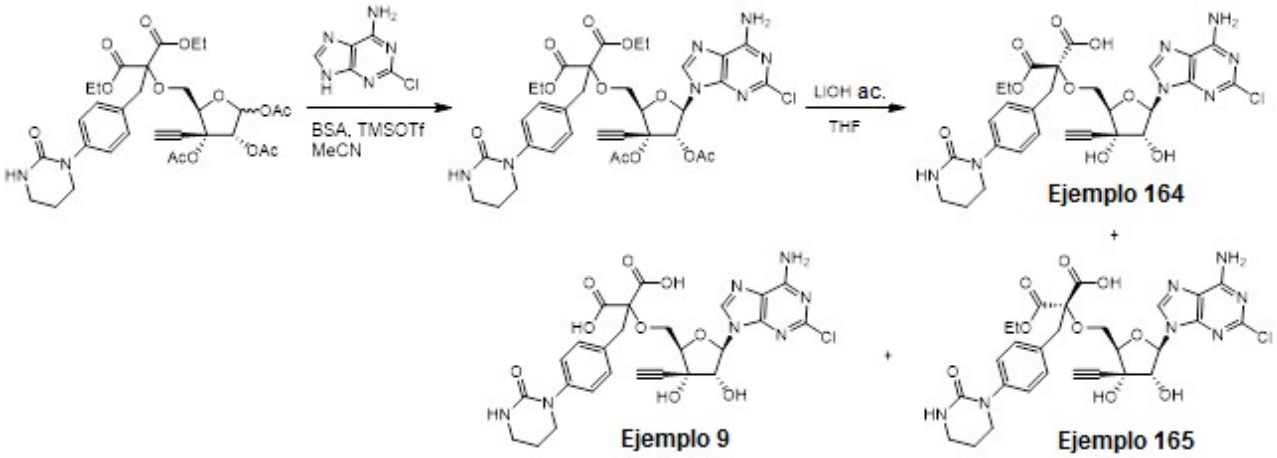
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,27–7,24 (m, 2H), 7,09–7,08 (m, 3H), 6,09 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,31–4,14 (m, 1H), 4,10–4,06 (m, 2H), 3,18–3,16 (m, 3H), 2,41 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,17–2,15 (m, 2H), 1,22 (t, *J*=7,6 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 589,1.

Ejemplos 164 y 165

Síntesis de ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)propanoico

y

ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)propanoico



Etapa 1:

A una suspensión de 2-cloro-9*H*-purin-6-amina (1,04 g, 6,15 mmol, 1,7 eq) en MeCN (10 mL) a 25 ºC se le agregó *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (3,1 mL, 0,0127 mol, 3,5 eq). La suspensión resultante se calentó a 85 ºC durante 30 min a medida que se volvía transparente. A la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 25 ºC seguido de la adición de una solución de 2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-2-(((*2R,3R,4R*)-3,4,5-triacetoxi-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo (2,34 g, 0,0036 mol, 1,0 eq) en MeCN (10 mL) y TMSOTf (1,12 mL, 0,00615 mol, 1,7 eq) en gotas. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 70-80 ºC durante la noche ya que todo el material de partida se consumió. La reacción se dejó enfriar hasta 25 ºC antes de diluirse con MeCN (100 mL) y se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturado ac. (150 mL). El material no soluble se retiró mediante filtración. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con H_2O (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)bencil)malonato de dietilo (1,1 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)bencil)malonato de dietilo (400 mg, 0,53 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) y H_2O (4 mL) a 0 ºC se le agregó monohidrato de LiOH (89 mg, 2,12 mmol, 4 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de eliminar el volátil orgánico bajo presión reducida. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se acidificó hasta pH 6 con una solución HCl 1 N ac. y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar un par de diastereómeros como un

sólido blanco: ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)-propanoico y ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)propanoico para los cuales la configuración estéreo se asignó arbitrariamente. Además, el Ejemplo 9 también se aisló como un sólido blanco.

Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)propanoico: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,01 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,00 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,84 (d, *J*=7,5, 1H), 4,28–4,06 (m, 3H), 3,99–3,95 (m, 2H), 3,52–3,35 (m, 6H), 3,08 (s, 1H), 2,02–1,97 (m, 2H), 1,21 (t, *J*=7,1, 3H); LC/MS [M + H] = 644,05.

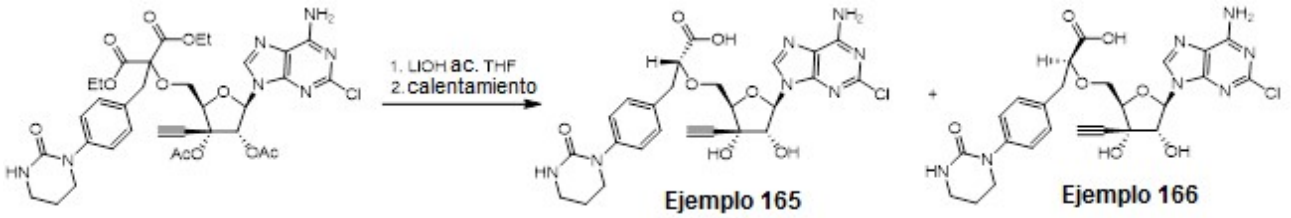
Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-etoxi-3-oxo-2-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)propanoico: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,26–7,29 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,03–7,01 (d, *J*=7,23 Hz, 2H), 5,96–5,99 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 4,75–4,77 (d, *J*=7,5, 1H), 4,02–4,24 (m, 5H), 3,32–3,66 (m, 6H), 3,15 (s, 1H), 1,95–2,19 (m, 2H), 1,22–1,27 (m, 3H); LC/MS [M + H] = 644,05.

Ejemplos 166 y 167

Síntesis de ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)propanoico

y

ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)bencil)propanoico



El producto en bruto del Ejemplo 9 del procesamiento se secó en el horno de vacío a 60 ºC durante 2 días antes de purificarse mediante HPLC preparativa para proporcionar un par de diastereómeros: ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-propanoico y ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-propanoico para los cuales la configuración estéreo se asignó

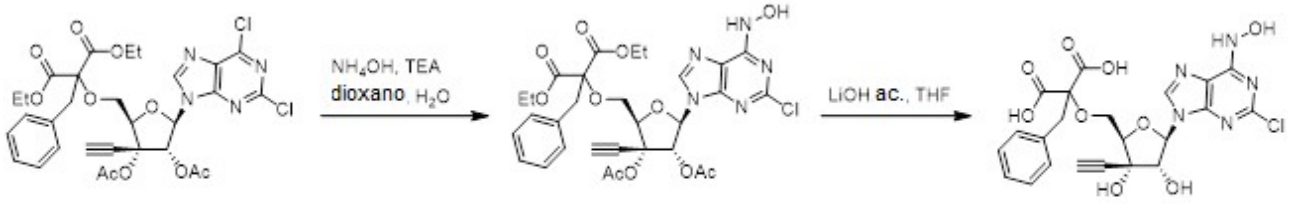
arbitrariamente. Ambos se aislaron como sólidos blancos.

Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)propanoico: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,22 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,92 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,36–4,32 (m, 1H), 4,30 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,17 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,07–4,03 (m, 1H), 3,80–3,75 (m, 1H), 3,54–3,49 (m, 2H), 3,33–3,31 (m, 2H), 3,25–3,19 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,09–3,02 (m, 1H), 2,02–1,97 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 572,0,

Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)propanoico ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,26 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,97 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,97 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,31 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,91 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,65 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,39–3,33 (m, 2H), 3,23–3,17 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 3,06–3,01 (m, 1H), 2,10–1,95 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 572,0.

Ejemplo 168

Síntesis de ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(hidroxiamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico



Ejemplo 168

Etapa 1:

A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(hidroxiamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo (98 mg, 0,144 mmol) en dioxano (2 mL) se le agregó una solución acuosa de hidroxilamina (0,1 mL, 1,6 mmol, 16 M) y Et_3N (35 uL, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h y luego se diluyó con EtOAc (15 mL) y H_2O (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(hidroxiamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-malonato de dietilo en bruto (88 mg) como un sólido blancuzco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

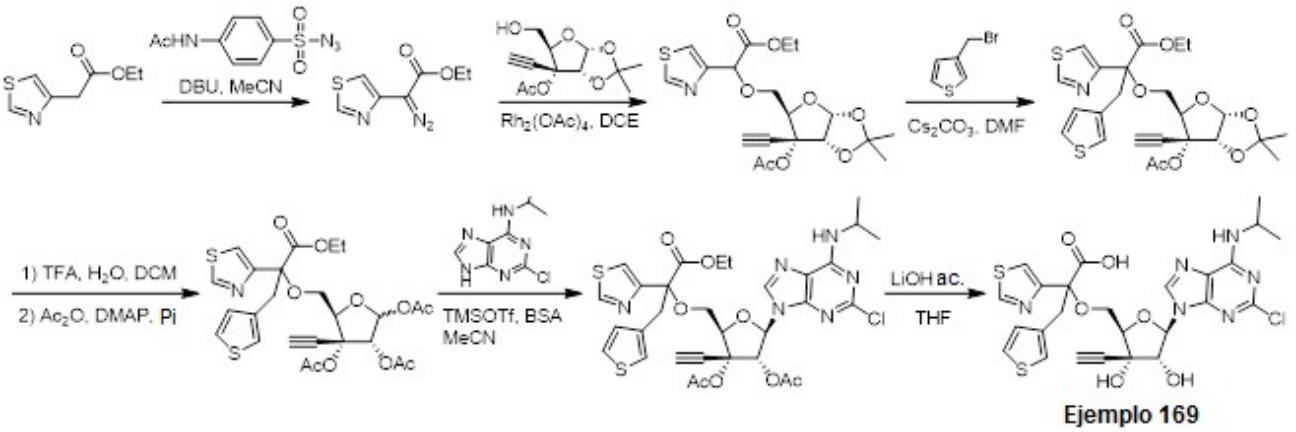
A una solución de 2-bencil-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2-cloro-6-(hidroxiamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)malonato de dietilo en bruto (88 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de THF (0,2 mL), MeOH (0,62 mL) y H_2O (0,15 mL) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (31 mg, 0,75 mmol). La mezcla

resultante se agitó a 25 ºC durante 5,5 h antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida. La capa ac. se enfrió hasta 0 ºC y se acidificó hasta pH 6,5 con una solución de HCl 1 N ac. antes de concentrarse. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar ácido 2-bencil-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(5-cloro-7-(hidroxiamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)malónico (17 mg) como un sólido rojizo.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,25 (s, 1H), 7,25–7,28 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,06–6,08 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 4,95–4,98 (d, *J*=7,05 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05–4,11 (m, 2H), 3,89–3,93 (m, 1H), 3,31–3,39 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 1,30–1,33 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 533,1.

Ejemplo 169

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)propanoico



Etapa 1:

A una solución de 2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (2 g, 11,7 mmole) en CH_3CN (15 mL) a 0 ºC se le agregó DBU (2,62 ml, 17,6 mmole) y sulfonilazida de 4-acetamidibenceno (3,4 g, 14,1 mmole) en CH_3CN (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de concentrarse bajo presión reducida hasta secar. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-diazo-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (2,0 g).

Etapa 2:

A una mezcla de acetato de (*3aR,5R,6R,6aR*)-6-etinil-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ilo (7 g, 27,32 mmol, 1 eq) en DCE (15 mL) se le agregó $Rh(OAc)_2$ (603,69 mg, 2,73 mmol, 0,1 eq) y 2-diazo-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (6,46 g, 32,78 mmol, 1,2 eq) en DCE (15 mL) en gotas a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC en una atmósfera de N_2 durante 14 h antes de filtrar el material no soluble y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (10,81 g, 93 % de rendimiento) como un aceite.

Etapa 3:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (2,69 g, 6,33 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (6,18 g, 18,98 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 ºC bajo atmósfera de N_2 durante 0,5 h antes de agregar 3-(bromometil)tiofeno (2,8 g, 15,81 mmol, 2,5 eq). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 14 h antes de filtrar el material no soluble y el filtrado se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NH_4Cl saturado ac. (3 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)propanoato (2,27 g, 69 % de rendimiento) como un aceite.

Etapa 4:

A una mezcla de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)propanoato de etilo (2,27 g, 4,35 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) y H_2O (0,5 mL) se le agregó TFA (5 mL, 67,53 mmol, 15,5 eq). La mezcla se agitó a 15 ºC a una atmósfera de N_2 durante 14 h antes de ajustarse hasta pH 7-8 con $NaHCO_3$ saturado ac. (50 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-[[(*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]-2-tiazol-4-il-3-(3-tienil)propanoato de etilo en bruto (1,82 g) como un jarabe.

A una solución de 2-[[(*2R,3S,4R*)-3-acetoxi-3-etinil-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il]metoxi]-2-tiazol-4-yl-3-(3-tienil)propanoato de etilo (1,82 g, 3,78 mmol, 1 eq) en piridina (8 mL) en una atmósfera de N_2 a 0 ºC se le agregó 4-DMAP (1,39 g, 11,34 mmol, 3 eq) y Ac_2O (2,83 mL, 30,24 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 15 antes se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 10 % de una solución de $CuSO_4$ (2 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((1-etoxi-1-oxo-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)propan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo en bruto (2,42 g) como un jarabe.

Etapa 5:

A una mezcla de 2-cloro-*N*-isopropil-9*H*-purin-6-amina (606,20 mg, 2,86 mmol, 1 eq) en DCE (20 mL) se le agregó BSA (1,77 mL, 7,16 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 85 ºC en una atmósfera de N_2

durante 0,5 h antes de dejarse enfriar hasta 0 ºC y luego se agregó triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((1-etoxi-1-oxo-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)-propan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo en bruto (1,62 g, 2,86 mmol, 1 eq) y TMSOTf (1,55 mL, 8,59 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC en N_2 durante 14 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. saturado (20 mL). La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-2-(tiazol-4-il)-3-(tio-fen-3-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (402 mg, en bruto) como un jarabe.

Etapa 6:

A una mezcla de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetra-hidrofuran-3,4-diilo (384 mg, en bruto) en THF (2 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó LiOH (128 mg, 5,35 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 6 h antes de diluirse con H_2O (40 mL) y extraerse con EtOAc (10 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 2 N acuoso hasta pH ~2-3 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN]; B %: 40 % - 60 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar una mezcla diastereomérica (ca. 1:1) de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)-3-(tiofen-3-il)propanoico (17,5 mg) como un sólido blanco.

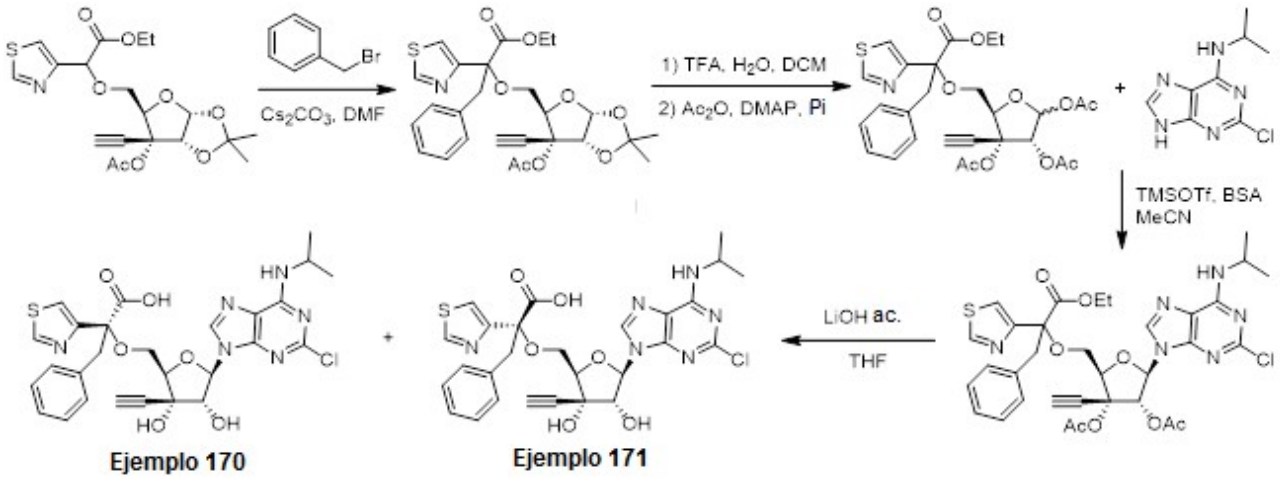
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,92 - 9,01 (m, 1H), 8,04 - 8,28 (m, 1H), 7,60 - 7,71 (m, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 6,98 - 7,06 (m, 1H), 6,77 - 6,94 (m, 1H), 5,90 - 6,02 (m, 1H), 4,91 - 5,06 (m, 2H), 4,40 (br s, 1H), 4,19 - 4,32 (m, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 1H), 3,65 - 3,87 (m, 3H), 2,89 - 3,02 (m, 1H), 1,25 - 1,35 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 605,2.

Ejemplos 170 y 171

Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico

y

ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico



El procedimiento como se describe en el Ejemplo 169 anteriormente, pero con la sustitución de 3-(bromometil)tio-feno con bromuro de bencilo proporcionó un par de productos diastereoméricos cuyas configuraciones estéreo se asignaron arbitrariamente. Ambos productos se purificaron mediante HPLC preparativa y aislaron como sólidos blancos.

(S)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-chloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07-7,23 (m, 5H), 5,91-5,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,87-4,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,21-4,45 (m, 2H), 3,59-3,94 (m, 4H), 3,02 (s, 1H), 1,29-1,31 (d, *J* = 6,48 Hz, 6H); LC/MS [M + H] = 599,0.

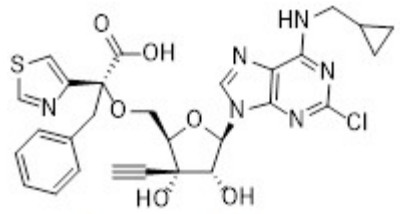
(R)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,97-8,98 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,573-7,579 (d, *J* = 1,86 Hz, 1H), 6,94-7,09 (m, 5H), 5,97-5,99 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 4,98-5,00 (d, *J* = 7,23 Hz, 1H), 4,40-4,42 (m, 1H), 4,27-4,29 (t, *J* = 3,84 Hz, 1H), 3,93-3,97 (m, 2H), 3,59-3,81 (q, *J* = 14,31, 37,47 Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 1,29-1,33 (d, *J* = 6,39 Hz, 6H); LC/MS [M + H] = 599,0.

Ejemplos 172 y 173

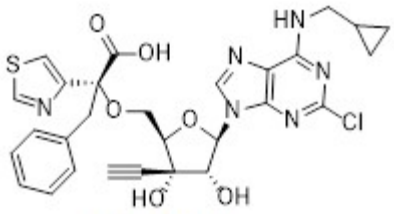
Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico

y

ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico



Ejemplo 172



Ejemplo 173

El procedimiento como se describe en los Ejemplos 170 y 171 anteriormente, pero con la sustitución de 2-cloro-*N*-isopropil-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-9*H*-purin-6-amina, proporcionó un par de productos diastereoméricos cuya configuración estéreo se asignó arbitrariamente. Ambos productos se purificaron mediante HPLC preparativa y aislaron como sólidos blancos.

Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico

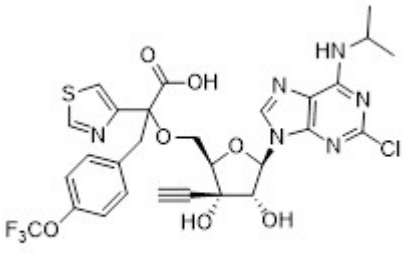
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,99-8,99 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69-7,70 (d, *J* = 1,86 Hz, 1H), 7,03-7,23 (m, 5H), 5,92-5,94 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H), 4,87-4,89 (d, *J* = 7,11 Hz, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H), 3,59-3,94 (m, 4H), 3,42-3,43 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 1,12-1,22 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 2H), 0,32-0,37 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 611,0.

Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-((ciclopropilmetil)amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico:

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,96-8,97 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55-7,56 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H), 6,94-7,11 (m, 5H), 5,97-5,99 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 4,98-5,00 (d, *J* = 7,29 Hz, 1H), 4,27-4,29 (t, *J* = 3,66 Hz, 1H), 3,94-3,95 (m, 2H), 3,59-3,80 (q, *J* = 14,64, 32,46 Hz, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 1,13-1,23 (m, 1H), 0,55-0,62 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 611,0.

Ejemplo 174

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico



Ejemplo 174

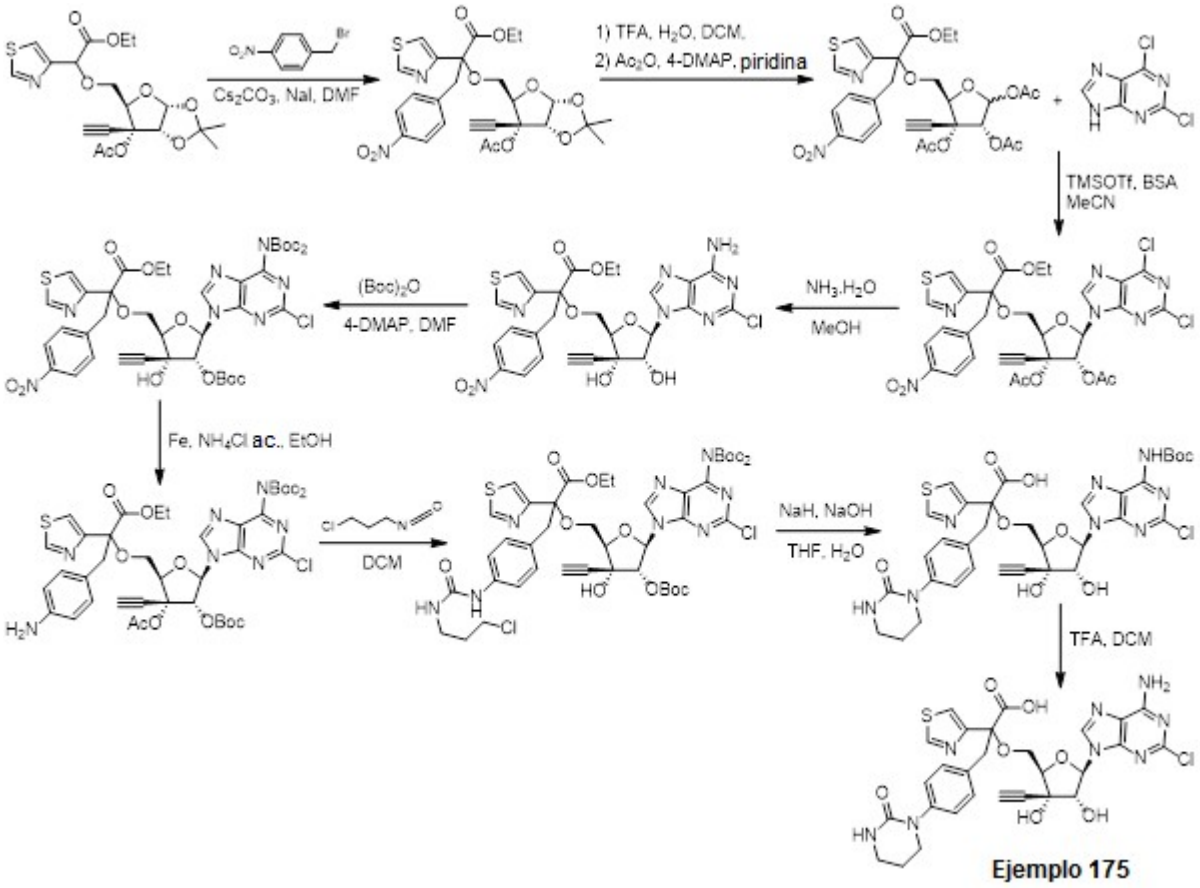
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 169 anteriormente, pero con la sustitución de 3-(bromometil)tio-feno con 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno, proporcionó el compuesto del título

como una mezcla de diastereómeros (*ca*. 1:1) y se aisló como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,95 - 9,02 (m, 1H), 8,05 - 8,27 (m, 1H), 7,59 - 7,74 (m, 1H), 7,15 - 7,32 (m, 2H), 6,78 - 6,98 (m, 2H), 5,89 - 6,00 (m, 1H), 4,92 - 5,10 (m, 1H), 4,32 - 4,46 (m, 1H), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 3,76 - 3,98 (m, 2H), 3,57 - 3,71 (m, 2H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 1,26 - 1,32 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 682,8.

Ejemplo 175

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoico



Ejemplo 175

Etapa 1:

Una mezcla de 1-(bromometil)-4-nitro-benceno (7,62 g, 35,26 mmol, 3 *eq*) y NaI (352,31 mg, 2,35 mmol, 0,2 *eq*) en DMF (50 mL) se agitó a 15 ºC durante 30 min. Luego esta mezcla se agregó a una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (5 g, 11,75 mmol, 1 *eq*) y Cs_2CO_3 (19,15 g, 58,76 mmol, 5 *eq*) en DMF (50 mL) a 15 ºC se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 8 h antes de inactivarse con agua (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). La capa orgánica

combinada se lavó con agua (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0 - 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo (4,89 g) como un jarabe.

Etapa 2:

A una solución de 2-(((*3aR,5R,6R,6aR*)-6-acetoxi-6-etinil-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo (4,89 g, impuro) en DCM (25 mL) y se le agregó H_2O (2,5 mL) TFA (25 mL 337,65 mmol). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 23 h antes de diluirla con agua (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (6 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado ac. (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (4,56 g) como un aceite marrón.

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R*)-3-etinil-3,4,5-trihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (4,56 g) en DCM (50 mL) se le agregó 4-DMAP (232,86 mg, 1,91 mmol), piridina (6,15 mL, 76,24 mmol) y Ac_2O (8,93 mL, 95,30 mmol) en gotas. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 19 h antes de inactivarla con agua (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10-55 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo (1,02 g) como un aceite amarillo.

Etapa 3:

A una solución de 2,6-dicloro-9H-purina (382,64 mg, 2,02 mmol) en MeCN (5 mL) se le agregó BSA (1,04 mL, 4,22 mmol). La suspensión se agitó a 65 ºC durante 0,5 h a medida que se tornaba transparente. La solución resultante se enfrió hasta 0 ºC y luego se agregó una solución de triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triil (1,02 g) en MeCN (5 mL) y TMSOTf (4,22 mmol, 762,15 uL). Luego, la mezcla se agitó a 65 ºC durante 1 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado ac. (40 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,71 g) como un sólido amarillo.

Etapa 4:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,0 g) en MeOH (20 mL) en un tubo sellado se le agregó NH_4.OH (28,04 mmol, 4,00 mL, 27 % de concentración). La mezcla se selló y se agitó a 100 ºC durante 1,5 h antes de dejarse enfriar y se diluyó con agua (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (752 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 5:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)-propanoato de etilo en bruto (752 mg), 4-DMAP (58,33 mg, 477,44 umol) y Et_3N (7,16 mmol, 996,81 uL) en DMF (8 mL) a 0 ºC se le agregó Boc_2O (1,04 g, 4,77 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h antes de diluirla con agua (40 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etinil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (911 mg) como un sólido marrón.

Etapa 6:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)-amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etinil-3-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-nitrofenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (711 mg) en EtOH (7 mL) se le agregó NH_4Cl saturado ac. (764,21 umol, 7 mL) y hierro (426,77 mg, 7,64 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 h antes de filtrarse a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. Luego, el residuo en bruto se absorbió en agua (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(4-amino-fenil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etinil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (552 mg) como un sólido marrón.

Etapa 7:

A una solución de 3-(4-aminofenil)-2-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonyl)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etinil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)- 2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (552 mg) en DCM (5 mL) se le agregó 1-cloro-3-isocianato-propano (109,94 mg, 919,60 umol). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

ultrarrápida (20 - 100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etinil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(3-(3-cloropropil)ureido)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo (283 mg) como un sólido blancuzco.

Etapa 8:

A una solución de 2-(((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)-3-etinil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(3-(3-cloropropil)ureido)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo (283 mg, 277,47 umol, 1 eq) en THF (3 mL) se le agregó NaH (55,49 mg, 1,39 mmol, 60 % en aceite mineral, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 5 h antes de inactivarse con H_2O (1,5 mL). A esta mezcla se le agregó NaOH (166,48 mg, 4,16 mmol, 15 *eq*) y la mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 48 h antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida. La capa ac. se acidificó con HCl 2 N ac. (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoico en bruto (238 mg) como un sólido amarillo.

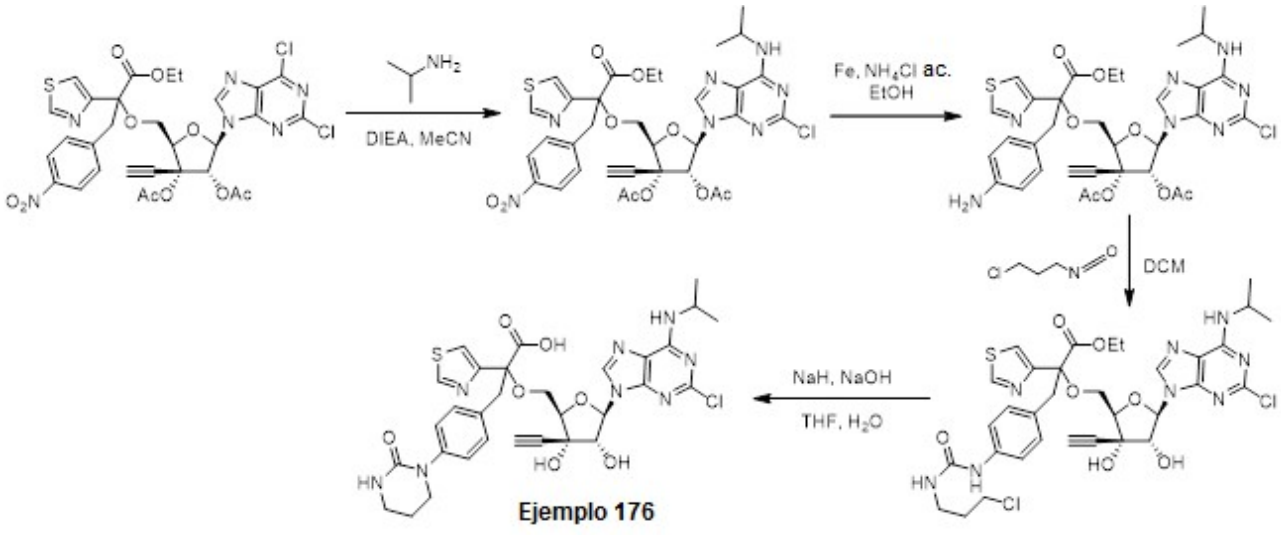
Etapa 9:

A una mezcla de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoico en bruto (238 mg) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (9,45 mmol, 0,7 mL). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 2 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa ([agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 20 %-40 %, 10 min) para proporcionar una mezcla diatereómerica (*ca.* 1:1) de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoico (22,9 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,01 (m, 1H), 7,98 - 8,32 (m, 1H), 7,59 - 7,83 (m, 1H), 6,91 - 7,34 (m, 4H), 5,88 - 6,07 (m, 1H), 4,72 - 4,96 (m, 1H), 4,13 - 4,32 (m, 1H), 3,60 - 4,00 (m, 4H), 3,43 - 3,56 (m, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 2,96 - 3,14 (m, 1H), 1,89 - 2,08 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 655,3.

Ejemplo 176

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoico



Ejemplo 176

Etapa 1:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,17 g) en MeCN (10 mL) se le agregó propan-2-amina (1,0 mL, 11,64 mmol) y DIEA (0,9 mL). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h antes de diluirla con agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,16 g) como un sólido amarillo.

Etapa 2:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-3-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,16 g) en EtOH (5 mL) se le agregó polvo de Fe (856,75 mg, 15,34 mmol) y NH_4Cl saturado ac. (1,53 mmol, 5 mL). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 h antes de filtrarse a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((3-(4-aminofenil)-1-etoxi-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,05 g) como un sólido amarillo.

Etapa 3:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((3-(4-aminofenil)-1-etoxi-1-oxo-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (1,05 g) en DCM (10 mL) se le agregó 1-cloro-3-isocianato-propano (172,85 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h antes de inactivarla con agua (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró

para proporcionar 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(3-(3-cloropropil)-ureido)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo (1,33 g) en bruto como un sólido amarillo.

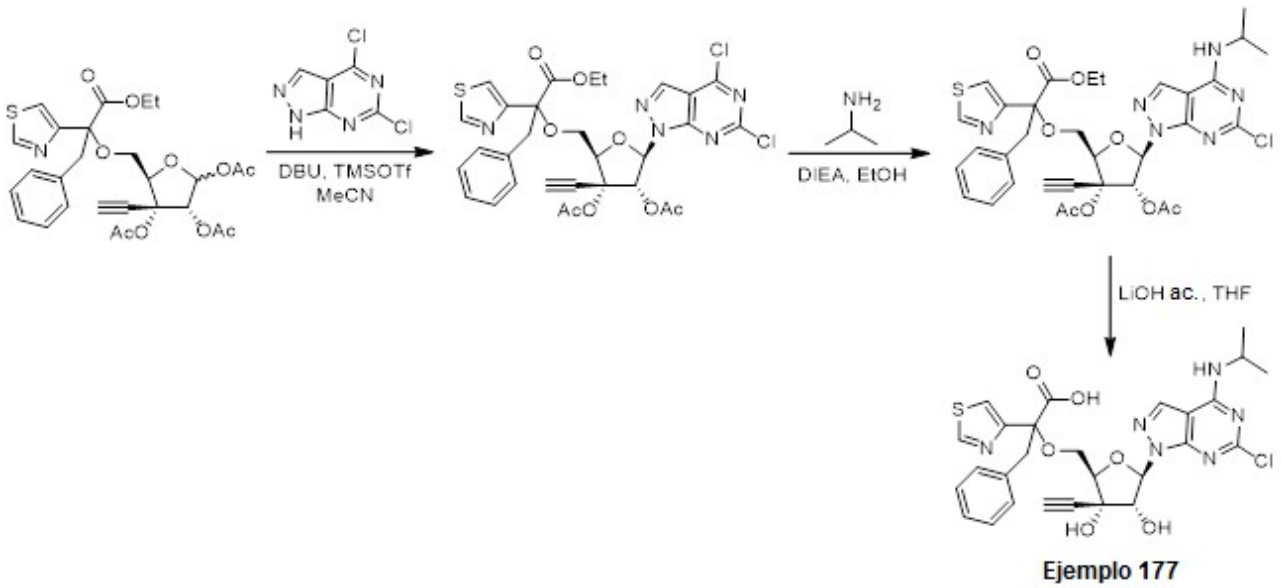
Etapa 4:

A una solución de 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(3-(3-cloropropil)-ureido)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoato de etilo en bruto (1,23 g) en THF (12 mL) se le agregó NaH (290,84 mg, 7,27 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 5 h antes de inactivarse con H_2O (6 mL) y agregársele luego NaOH (290,85 mg, 7,27 mmol). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 h y luego a 40 ºC durante 8 h. Se agregó NaOH (600 mg) adicional a la mezcla y la mezcla se agitó a 40 ºC durante 4 h antes de inactivase con agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa ac. se acidificó con HCl 2 N ac. (15 mL) para producir un precipitado. El sólido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 30 %-50 %, 10 min) para proporcionar una mezcla diastereomérica (*ca*. 1:1) de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(isopropil-amino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)-2-(tiazol-4-il)propanoico (245 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,99 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,88 - 8,18 (m, 1H), 7,53 - 7,79 (m, 1H), 7,30 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 6,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,83 - 6,03 (m, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,09 - 4,29 (m, 1H), 3,72 - 4,01 (m, 3H), 3,59 - 3,70 (m, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 2,91 - 3,14 (m, 1H), 1,83 - 2,05 (m, 2H), 1,25 - 1,35 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 697,4,

Ejemplo 177

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico



Ejemplo 177

Etapa 1:

A una solución de 4,6-dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (620 mg, 1,11 mmol, 1 *eq*) y triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo (230,35 mg, 1,22 mmol, 1,1 *eq*) en MeCN (6,5 mL) en una atmósfera de N_2 a 0 ºC se le agregó DBU (501 uL, 3,32 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 min y luego se agregó TMSOTf (900,93 uL, 4,99 mmol, 4,5 *eq*) en gotas. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y luego se agitó a 65 ºC durante 16 h antes de inactivar con $NaHCO_3$ saturado ac. (10 mL) y extraerse con EtOAc (3 x 6 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(4,6-dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (220 mg) como una espuma.

Etapa 2:

A diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(4,6-dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (260 mg, 377,61 umol, 1 *eq*) en EtOH (2 mL) se le agregó propan-2-amina (64,89 uL, 755,23 umol, 2 *eq*) y DIEA (131,55 uL, 755,23 umol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 4 h antes de diluirse con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (8 mL), salmuera (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo = 2:1) para proporcionar acetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (70 mg) como una espuma.

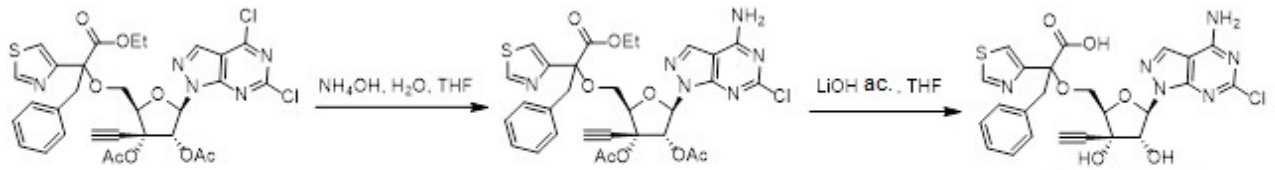
Etapa 3:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahodrofuran-3,4-diilo (70 mg, 98,43 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se le agregó $LiOH·H_2O$ (4,13 mg). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 14 h antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 43 % - 63 %, 10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar una mezcla diastereomérica (ca. 1:1) de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-cloro-4-(isopropilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico (15,7 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,76 - 9,10 (m, 1H), 7,93 - 8,08 (m, 1H), 7,40 - 7,65 (m, 1H), 6,89 - 7,08 (m, 4H), 6,80 - 6,88 (m, 1H), 6,11 - 6,20 (m, 1H), 5,14 - 5,28 (m, 1H), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 4,29 - 4,37 (m, 1H), 3,93 - 4,11 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,47 - 3,63 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 1H), 1,25 - 1,31 (m, 6H); LC/MS [M + H] = 598,7.

Ejemplo 178

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(4-amino-6-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico



Ejemplo 178

Etapa 1:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(4,6-dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-yl)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidro-furan-3,4-diilo (100 mg, 145,24 umol, 1 *eq*) en THF (1 mL) se le agregó NH_4OH (199,76 uL, 1,45 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 14 h antes de concentrarse hasta secar para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(4-amino-6-cloro-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)-metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (120 mg) como un sólido blanco.

Etapa 2:

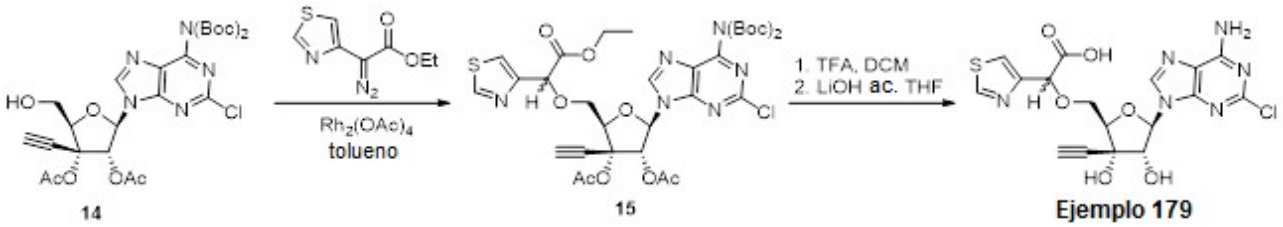
A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(4-amino-6-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (145,24 umol, 1 *eq*) en THF (4 mL) y se le agregó H_2O (2 mL) $LiOH·H_2O$ (60,94 mg, 1,45 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 16 h antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua

(0,225 %FA)-ACN]; B %: 28 %-48 %,10 min) y se secó mediante liofilización para proporcionar una mezcla diastereomérica (*ca.* 1:1) de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(4-amino-6-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)-propanoico (32,8 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,87 - 9,01 (m, 1H), 7,91 - 8,06 (m, 1H), 7,47 - 7,67 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 6,93 - 7,00 (m, 2H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 6,12 - 6,20 (m, 1H), 5,14 - 5,27 (m, 1H), 4,26 - 4,33 (m, 1H), 3,76 - 4,03 (m, 2H), 3,48 - 3,70 (m, 2H), 2,96 - 3,05 (m, 1H); LC/MS [M + H] = 557,0.

Ejemplo 179

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)acético



Etapa 1:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-((6-*N,N*'-bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-chloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (2 g, 3,28 mmol) en tolueno (10 mL) se le agregó 2-diazo-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (841 mg, 4,26 mmol) y $Rh_2(OAc)_4$ (145 mg, 0,328 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 2 h antes de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. El volátil orgánico se retiró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(tiazol-4-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,78 g) como un jarabe.

Etapa 2:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9H-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(tiazol-4-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (310 mg) en DCM (3 mL) a 25 ºC se le agregó TFA (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 h antes de concentrarse bajo presión reducida para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(tiazol-4-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto.

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(tiazol-4-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en THF (1 mL) y H_2O (1 mL) en bruto a 0 ºC se le

agregó monohidrato de LiOH (100 mg). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante la noche antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC antes e acidificarse hasta pH ~6 con una una solución HCl 1 N ac. y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar una mezcla diastereomérica (*ca*. 1:1) de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidro-furan-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)acético como un sólido blanco.

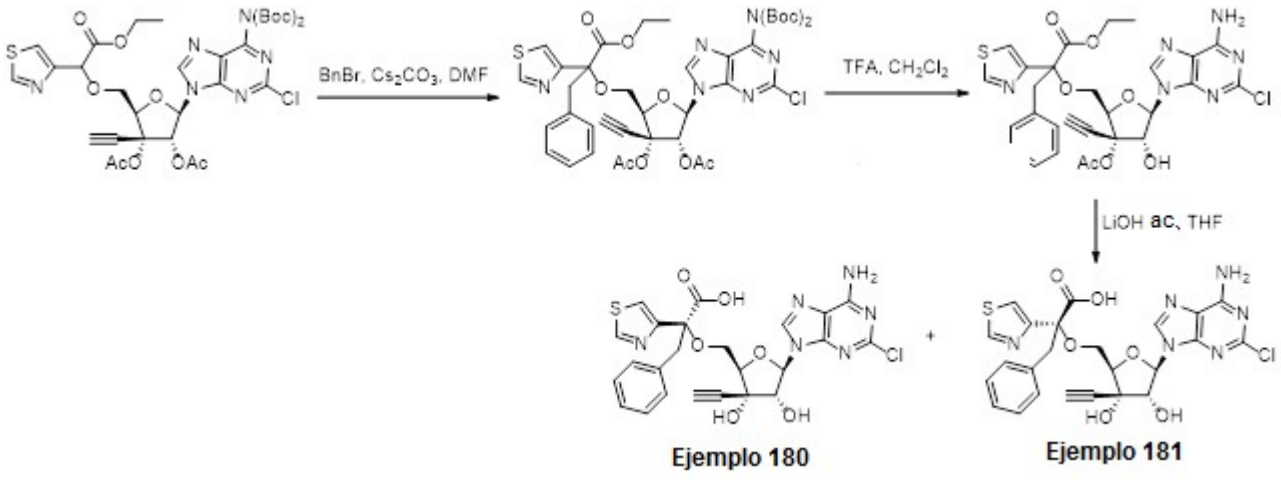
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,84-9,00 (m, 2H), 7,67-7,68 (m, 1H), 6,02–6,06 (m, 1H), 5,28-5,32 (d, *J*=12,27 Hz, 1,5H), 5,14-5,16 (d, *J*=7,56 Hz, 0,5H), 4,24–4,28 (m, 1H), 3,69–4,09 (m, 2H), 3,16 (s, 0,5H), 2,95 (s, 0,5H); LC/MS [M + H] = 467,0.

Ejemplos 180 y 181

Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico

y

ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico



El procedimiento como se describió en el Ejemplo 169 anteriormente, pero con la sustitución de 3-(bromometil)tio-feno y 2-cloro-*N*-isopropil-9purin-6-amina con bromuro de bencilo y 2-cloroadenina proporcionó un par de productos diastereoméricos cuya configuración estéreo fue asignada arbitrariamente. Ambos productos se purificaron mediante HPLC preparativa y aislaron como sólidos blancos.

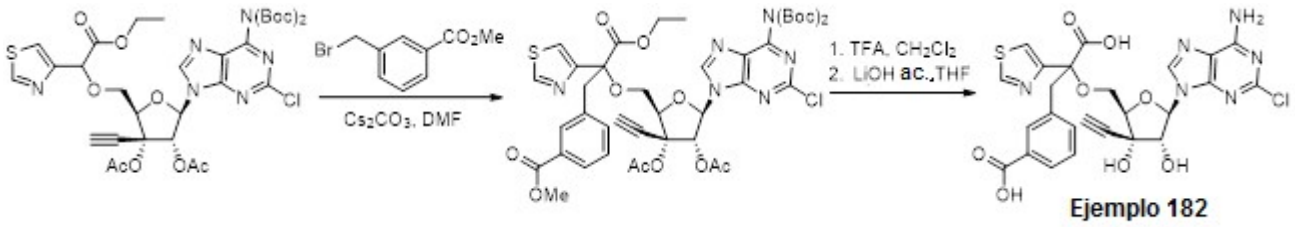
Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,95-8,96 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54–7,55 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 6,97–7,12 (m, 5H), 5,97–5,99 (d, *J* = 6,99 Hz, 1H), 4,97–

4,99 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 4,27-4,29 (t, *J* = 4,23, 3,18 Hz, 1H), 3,88-3,99 (m, 2H), 3,62-3,79 (q, *J* = 14,82, 39,24 Hz, 2H), 2,97 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 557,0.

Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,95-8,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70–7,71 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H), 7,05–7,25 (m, 5H), 5,92–5,94 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H), 4,85–4,87 (d, *J* = 7,29 Hz, 1H), 4,20-4,22 (q, *J* = 2,64 Hz, 1H), 3,58-3,90 (m, 4H), 3,02 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 557,0.

Ejemplo 182

Síntesis de ácido 3-(2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-carboxi-2-(tiazol-4-il)etil)benzoico



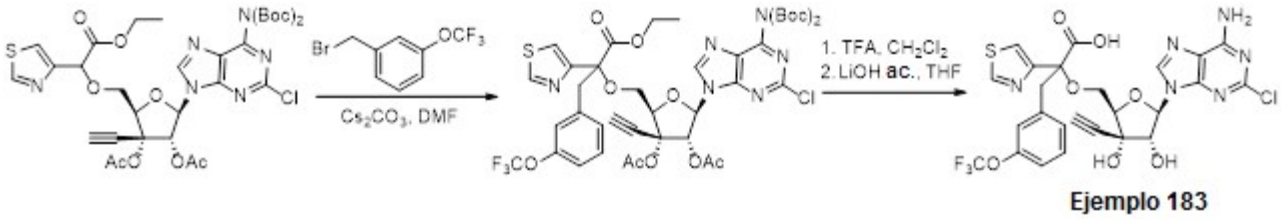
Ejemplo 182

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 179 anteriormente, pero con la sustitución de BnBr con 3-(bromometil)benzoato de metilo, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (*ca*. 1:1) y se aisló como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,99-9,01 (m, 1H), 8,33 (s, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 7,66–7,88 (m, 3H), 7,45-7,48 (d, *J* = 7,29 Hz, 0,5H), 7,36–7,39 (d, *J* = 7,86 Hz, 0,5H), 7,17–7,22 (t, *J* = 7,56 Hz, 0,5H), 7,00–7,05 (d, *J* = 7,47 Hz, 0,5H), 5,99–6,01 (d, *J* = 7,29 Hz, 0,5H), 5,93–5,95 (d, *J* = 6,87 Hz, 0,5H), 5,00–5,03 (d, *J* = 7,38 Hz, 0,5H), 4,90–4,95 (d, *J* = 6,80 Hz, 0,5H), 4,23–4,31 (m, 1H), 3,80–4,01 (m, 2H), 3,63–3,69 (m, 2H), 3,01 (s, 0,5H), 2,92 (s, 0,5H); LC/MS [M + H] = 601,0.

Ejemplo 183

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico



Ejemplo 183

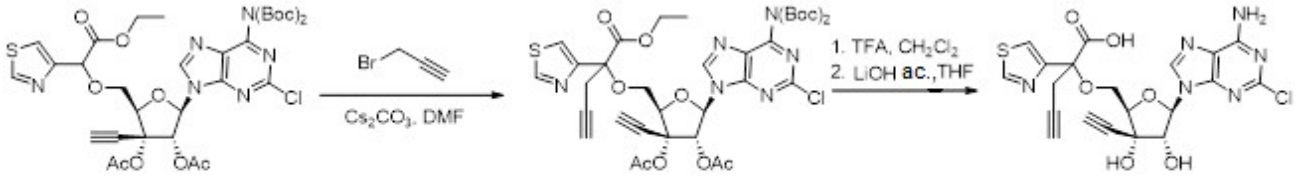
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 179 anteriormente, pero con la sustitución de BnBr con 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno, proporcionó el compuesto del título como una mezcla

de diastereómeros (*ca*. 1:1) y se aisló como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,97-9,00 (m, 1H), 8,41 (s, 0,5H), 8,26 (s, 0,5H), 7,68-7,69 (d, *J* = 1,92 Hz, 0,5H), 7,62-7,63 (d, *J* = 1,83 Hz, 0,5H), 6,88–7,21 (m, 4H), 6,00–6,02 (d, *J* = 7,14 Hz, 0,5H), 5,94–5,96 (d, *J* = 6,78 Hz, 0,5H), 5,04–5,07 (d, *J* = 7,44 Hz, 0,5H), 4,91-4,94 (d, *J* = 6,87 Hz, 0,5H), 4,28-4,33 (m, 1H), 3,62-3,96 (m, 4H), 2,98 (s, 0,5H), 2,96 (s, 0,5H); LC/MS [M + H] = 641,0.

Ejemplo 184

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)pent-4-inoico



Ejemplo 184

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 179 anteriormente, pero con la sustitución de BnBr con bromuro de propargilo proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (*ca*. 1:1) y se aisló como un sólido blanco.

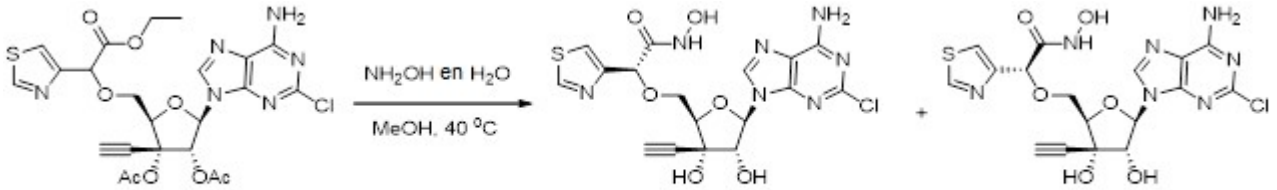
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,95 (s, 1H), 8,79-8,83 (d, *J* = 13,95 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,04-6,06 (d, *J* = 7,05 Hz, 1H), 4,97-5,05 (dd, *J* = 7,29, 17,91 Hz, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 3,69-3,94 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 0,5H), 2,93 (s, 0,5H), 2,22-2,30 (dt, *J* = 1,74, 19,62 Hz, 1H); LC/MS [M + H] = 505,0.

Ejemplos 185 y 186

Síntesis de (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-*N*-hidroxi-2-(tiazol-4-il)acetamida

y

(*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-N-hidroxi-2-(tiazol-4-il)acetamida



Ejemplo 185 Ejemplo 186

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(tiazol-4-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (2 g, 3,45 mmole) en MeOH (20 mL) se le agregó NH_2OH al 50 % en H_2O (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 1 h antes de

concentrarse a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar un par de productos del título diastereomérico cuya configuración estéreo se asignó arbitrariamente. Ambos productos se aislaron como sólidos blancos.

(*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-*N*-hidroxi-2-(tiazol-4-il)acetamida: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 9,02-9,03 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68-7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,98-6,01 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H), 4,92-4,95 (d, *J* = 6,93 Hz, 1H), 4,29-4,32 (q, *J* = 2,82, 2,28 Hz, 1H), 3,91-4,10 (m, 2H), 3,18 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 482,0.

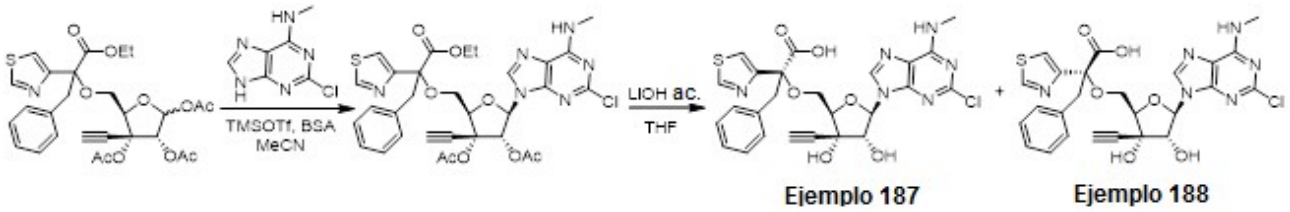
(*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-*N*-hidroxi-2-(tiazol-4-il)acetamida: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,97-6,00 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H), 4,88-4,90 (d, *J* = 6,93 Hz, 1H), 4,33-4,35 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 3,12 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 482,0.

Ejemplos 187 y 188

Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico

y

ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico



Ejemplo 187 Ejemplo 188

El procedimiento como se describe en los Ejemplos 170 y 171 anteriormente, pero con la sustitución de 2-cloro-*N*-isopropilo-9*H*-purin-6-amina con 2-cloro-*N*-metil-9*H*-purin-6-amina, proporcionó los compuestos del título como un par de diastereómeros (ca. 1:1) y se aisló como sólidos blancos.

Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 5H), 5,93-5,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,96-4,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,59-4,22 (m, 5H), 3,01-3,06 (m, 4H); LC/MS [M + H] = 571,0.

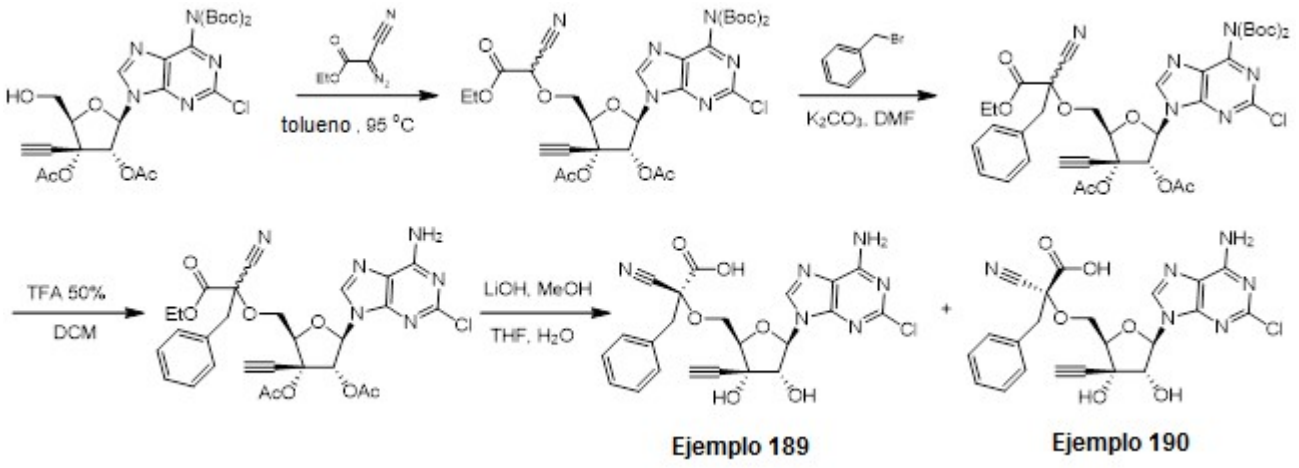
Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(2-cloro-6-(metilamino)-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,97-8,98 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58-7,59 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 6,94-7,09 (m, 5H), 5,98-6,00 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 4,98-5,01 (d, *J* = 7,26 Hz, 1H), 4,27-4,29 (t, *J* = 3,48 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,58-3,80 (q, *J* = 14,46, 38,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 571,0.

Ejemplos 189 y 190

Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-ciano-3-fenilpropanoico

y

Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-ciano-3-fenilpropanoico



Etapa 1:

A una solución de diacetato de *R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (510 mg, 0,836 mmol) en tolueno (5 mL) se le agregó 2-ciano-2-diazoacetato de etilo (134 mg, 0,961 mmol). La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se absorbió en tolueno seco (2 mL) y luego se agregó $Rh_2(OAc)_4$ (8 mg, 17 umol) en una atmósfera de argón. El material se agitó y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos antes de agregar 2-ciano-2-diazoacetato de etilo adicional (254 mg, 1,82 mmol) durante 60 min a 80 ºC. La reacción se calentó adicionalmente a 80 ºC durante 80 minutos antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice CombiFlash (5 – 65 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar una mezcla diastereomérica de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N'*-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((1-ciano-2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (230 mg, 38 % de rendimiento) como una espuma blancuzca.

Etapa 2:

Un matraz secado al horno se cargó con diacetato de ((*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N'*-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((1-ciano-2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (230 mg, 0,319 mmol) y se absorbió en DMF seco (4 mL). A esta mezcla se le agregó Cs_2CO_3

(208 mg, 0,639 mmol) y luego se agregó bromuro de bencilo (109 mg, 0,639 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 30 minutos antes de diluirse con NH_4Cl acuoso saturado frío (40 mL) y extraerse con EtOAc (40 mL). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice CombiFlash (10 – 70 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((2-ciano-1-etoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidro-furan-3,4-diilo como un par de diastereómeros (215 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Etapa 3:

Una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((2-ciano-1-etoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetra-hidrofuran-3,4-diilo (215 mg, 0,265 mmol) en una solución de TFA (1 mL) en DCM (1 mL) se agitó durante 2 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se destiló de forma azeotrópica con DCM (8 x 8 mL) bajo presión reducida. El residuo se absorbió en una mezcla de MeOH en H_2O (2,2 mL, 5:1 = v:v) y luego se agregó $LiOH \cdot H_2O$ (77 mg, 1,86 mmol, 7 eq) y THF (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de concentrarse hasta secar. El residuo se disolvió en H_2O (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2,5 con una solución de HCl 1 M ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar los compuestos del título como un par de diastereómeros: ácido (*S*)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-2-cloro-9H-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-ciano-3-fenilpropanoico (33,7 mg, 26 % de rendimiento) y ácido (*R*)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-2-cloro-9H-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-ciano-3-fenilpropanoico (30 mg, 23 % de rendimiento) cuya configuración estéreo se asignó arbitrariamente. Ambos se aislaron como sólidos blancuzcos.

Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-ciano-3-fenilpropanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,32 (bs, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 6,02 (d, *J*=7,00 Hz, 1H), 4,68 (d, *J*=7,02 Hz, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 4,18 (dd, *J*=9,91, 3,96 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J*=9,94, 2,19 Hz, 1H), 3,41 (bs, 2H), 3,03 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 499,1.

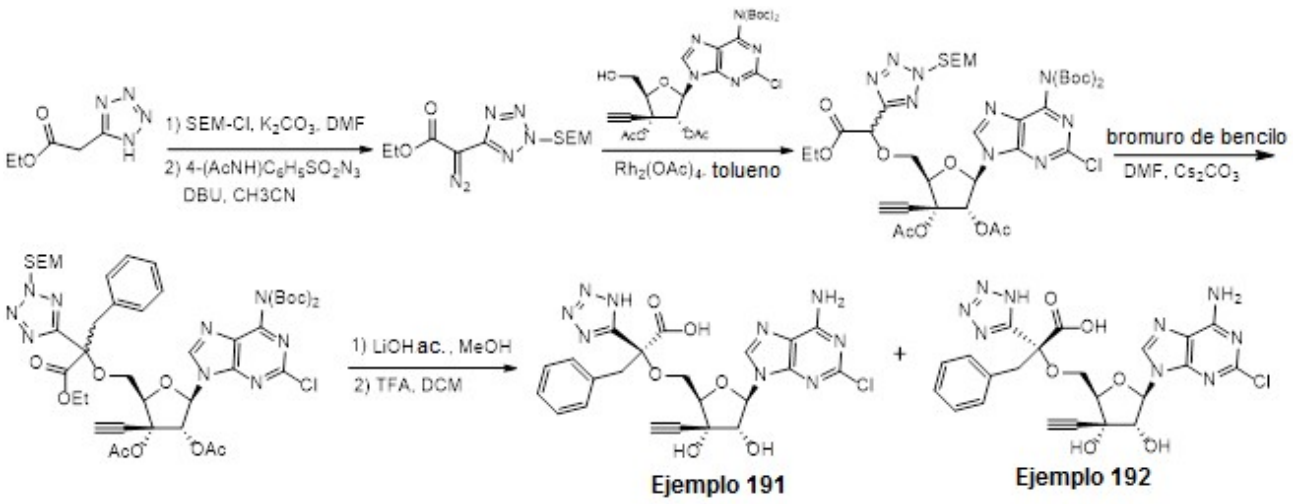
Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-ciano-3-fenilpropanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,04 (bs, 1H), 7,21-7,39 (m, 5H), 5,99 (d, *J*=6,90 Hz, 1H), 4,79 (d, *J*=6,93 Hz, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 4,19 (dd, *J*=10,07, 4,34 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J*=10,10, 3,30 Hz, 1H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 499,1.

Ejemplos 191 y 192

Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)propanoico

y

ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-yl)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)propanoico



Etapa 1:

A una solución de 1*H*-tetrazol-5-acetato de etilo (3 g, 19,21 mmol) en DMF (40 mL) en una atmósfera de argón a 25 ºC se le agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,1 mL, 23,05 mmol) y carbonato de potasio en polvo (5,31 g, 38,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de diluirse con salmuera (70 mL) y EtOAc (70 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 70 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (70 mL) y agua (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15–48 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo (2,379 g) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2:

A una solución de 2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo (2,379 g, 8,31 mmol) en acetonitrilo seco (25 mL) bajo una atmósfera de argón se le agregó DBU (1,87 mL, 12,47 mmol). A esta mezcla se le agregó 4-acetamidobencenosulfonil azida (2,395 g, 9,96 mmol) en 3 partes iguales durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h el volátil orgánico se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-diazo-2-(2-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo (2,316 g) como un aceite.

Etapa 3:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (2 g, 3,28 mmol) en tolueno (8 mL) a 20 ºC en una atmósfera de N_2 se le agregó $Rh_2(OAc)_4$ (29 mg, 0,066 mmol, 0,066 eq) y 2-diazo-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo (1,08 g, 3,44 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 75 ºC durante 1 h antes de agregar 2-diazo-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo adicional (720 mg) durante 80 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El material en bruto se purificó mediante Combi-Flash en columna de gel de sílice (5 – 80 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar una mezcla diastereomérica de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-coro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,608 g) como una goma.

Etapa 4:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-2-oxo-1-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)etoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,555 g, 1,739 mmol) en tolueno seco (10 mL). Se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se absorbió en DMF seco (10 mL) y luego se agregó bromuro de bencilo (1,189 g, 6,96 mmol) y Cs_2CO_3 seco (1,133 g, 3,478 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 5,5 h antes de ser diluida con una solución de NH_4Cl sat. (60 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 – 65 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar una mezcla diastereomérica de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,041 g) como una espuma.

Etapa 5:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((1-etoxi-1-oxo-3-fenil-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)propan-2-il)oxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,041 g, 1,057 mmol) en una mezcla de MeOH y H_2O (12 mL, 6:1 = v:v) se le agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ en polvo (349 mg, 8,5 mmol). La mezcla se agitó a 23 ºC durante 16 h antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo se disolvió en H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2,5 con una solución de HCL 1 N ac. y se extrajo luego con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla diastereomérica de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-

fenil-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)propanoico (784 mg) como un aceite.

Etapa 6:

A una solución de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)propanoico (138 mg, 0,179 mmol) en DCM (0,9 mL) en una atmósfera de argón a 0 ºC se le agregó TFA (0,9 mL). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 h y luego se agitó hasta temperatura ambiente durante 15 h antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida. El residuo se destiló de forma azeotrópica con DCM (3 x 15 mL) bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar los dos productos del título como un par de diastereómeros: (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)propanoico de la primera parte y ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)propanoico de la parte mencionada en último lugar. Ambos se aislaron como sólidos blancuzcos.

Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz); 8,37 (s, 1H), 7,11-7,23 (m, 5H), 5,96 (d, *J*=6,57 Hz, 1H), 4,81 (d, *J*=6,57 Hz, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,19, 2,29 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=13,90 Hz, 1H), 3,67 (d, *J*=13,90 Hz 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,06 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 542,2.

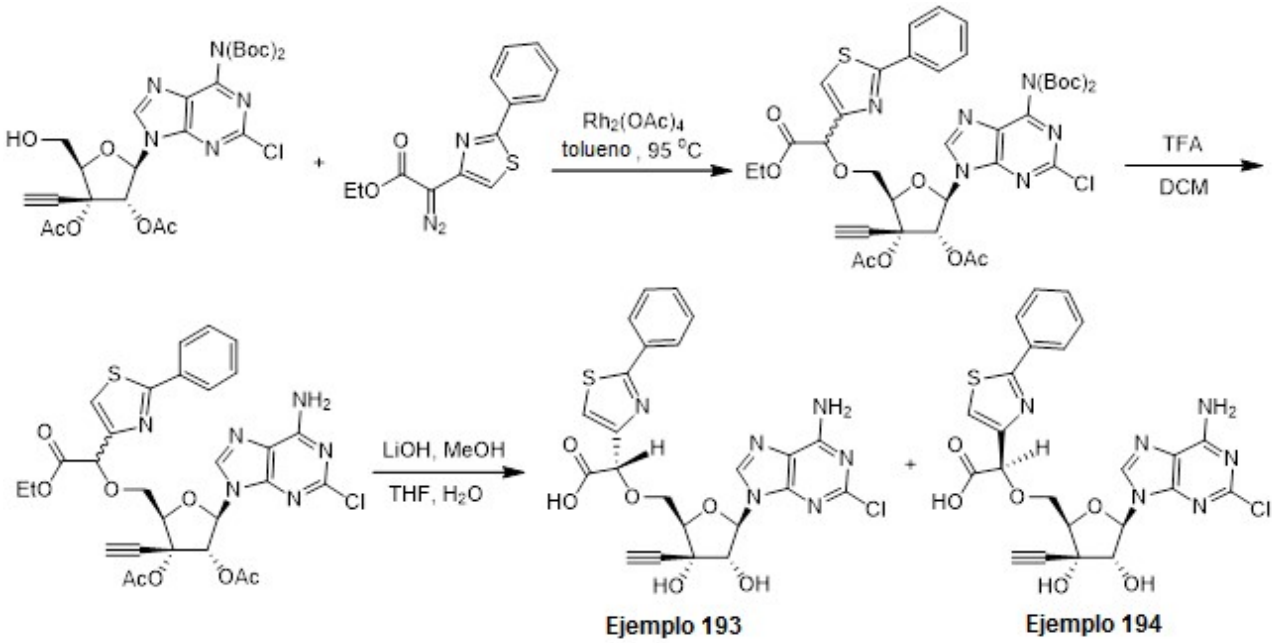
Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-ethynyl-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-3-fenil-2-(1*H*-tetrazol-5-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz); 8,37 (s, 1H), 6,92-7,11 (m, 5H), 6,01 (d, *J*=7,11 Hz, 1H), 5,06 (d, *J*=7,11 Hz, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,11 (dd, *J*=10,06, 2,52 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,06, 5,49 Hz, 1H), 3,80 (d, *J*=14,75 Hz 1H), 3,67 (d, *J*=14,75 Hz 1H), 2,96 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 542,2.

Ejemplos 193 y 194

Síntesis de ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(2-feniltiazol-4-il)acético

y

ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(2-feniltiazol-4-il)acético



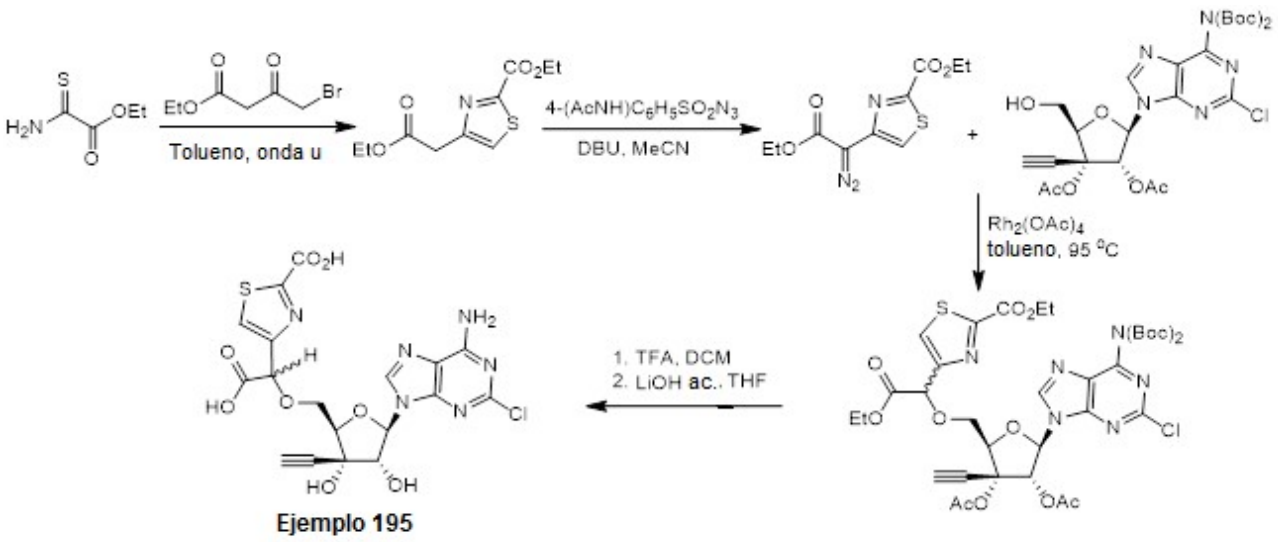
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 179, pero con la sustitución de 2-diazo-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo con (2-feniltiazol-4-il)diazoacetato de etilo que se preparó mediante el procedimiento descrito por Lefebvre, Quentin, et él., (*Chemical Communications* **2014**, *50*, 6617–6619) proporcionó los compuestos del título como un par de diastereómeros (*ca*. 1:1). La configuración estéreo se asignó de manera arbitraria. Ambos se aislaron como sólidos blancuzcos.

Ácido (*S*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(2-feniltiazol-4-il)acético: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz); 9,03 (bs, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 6,06 (d, *J*=7,45 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,92 (d, *J*=7,45 Hz, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,12 (dd, *J*=10,45, 2,51 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,46, 2,56 Hz, 1H), 2,92 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 543,1.

Ácido (*R*)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-2-(2-feniltiazol-4-il)acético: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz); 9,15 (s, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,38-7,44 (m, 3H), 6,09 (d, *J*=7,48 Hz, 1H), 5,23 (d, *J*=7,48 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 3,93 (dd, *J*=10,67, 2,18 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J*=10,64, 2,48 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 543,2.

Ejemplo 195

Síntesis de ácido 4-((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(carboxi)metil)tiazol-2-carboxílico



Etapa 1:

Se cargó un vial para microondas con tiooxamato de etilo (1,91 g, 14,36 mmol) y 4-bromoacetoacetato de etilo (3 g, 14,36 mmol) en tolueno seco (27 mL). La mezcla se irradió en un reactor de microondas a 90 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se decantó y luego se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice CombiFlash (2-56 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (890 mg, 26 % de rendimiento) como un aceite espeso.

Etapa 2:

A una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (890 mg, 3,66 mmol) en acetonitrilo seco (12 mL) en una atmósfera de argón se le agregó DBU (0,82 mL, 5,49 mmol) y 4-acetamidobencenosulfonil azida (1,055 g, 4,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(1-diazo-2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (894 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillento.

Etapa 3:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 179, pero con la sustitución de 2-diazo-2-(tiazol-4-il)acetato de etilo con 4-(1-diazo-2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-carboxilato de etilo, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (ca. 1:1) y se aisló como sólidos blancuzcos.

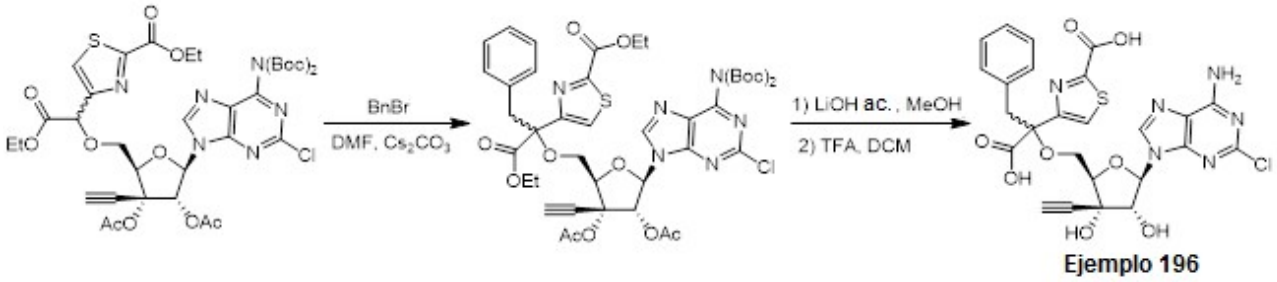
Isómero 1: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): 8,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,06 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,13 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,03–4,09 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 2,95 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 511,1.

Isómero 2: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): 8,87 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,04 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 5,33 (s,

1H), 4,91 (d, *J*=7,45 Hz, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 3,92–4,01 (m, 2H), 3,19 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 511,1.

Ejemplo 196

Síntesis de ácido 4-(1-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1-carboxi-2-feniletil)tiazol-2-carboxólico



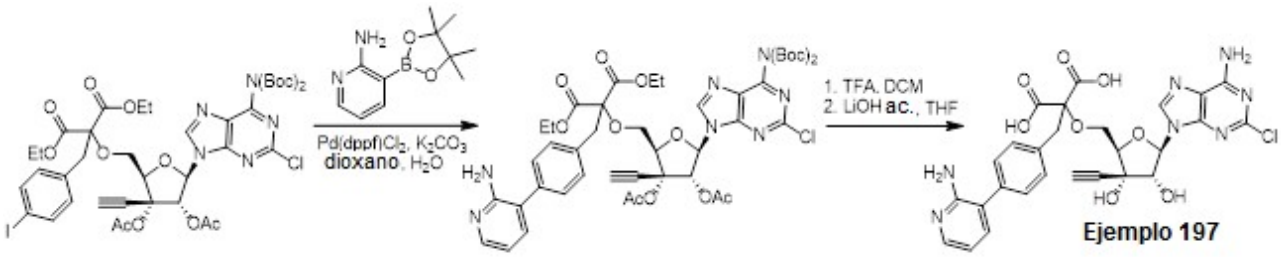
El procedimiento como se describió en el Ejemplo 179 anteriormente pero con la sustitución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroxil-metil)tetrahidrofuran-3,4-diilo con diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-*N,N*'-(bis-(*terc*-butoxi-carbonil)amino))-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-etoxi-1-(2-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)-2-oxoetoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (*ca*. 1:1) y se aisló como un sólido blancuzco.

Isómero 1: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): 8,17 (bs, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,92-7,25 (m, 5H), 5,95 (d, *J*=7,02 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=7,02 Hz, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 3,59–4,05 (m, 4H), 3,01 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 601,1.

Isómero 2: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): 8,05 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,92-7,25 (m, 5H), 6,00 (d, *J*=7,41 Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 3,59–4,05 (m, 4H), 3,06 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 601,1.

Ejemplo 197

Síntesis de ácido 2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(4-(2-aminopiridin-3-il)bencil)malónico



El procedimiento como se describe en el Ejemplo 22 anteriormente, pero con la sustitución de ácido (2-

oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

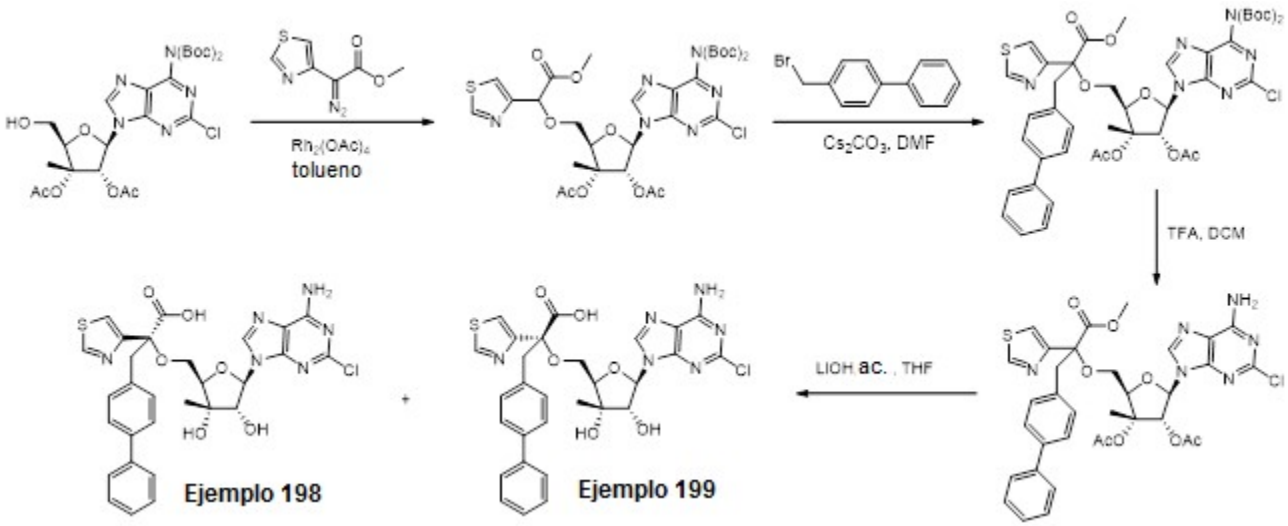
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,43 (s, 1H), 7,85-7,87 (dd, *J* = 1,5, 6,42 Hz, 1H), 7,65-7,68 (dd, *J* = 1,53, 7,38 Hz, 1H), 7,37-7,40 (d, *J* = 8,13 Hz, 2H), 7,09-7,12 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H), 6,88-6,93 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,99-6,01 (d, *J* = 6,72 Hz, 1H), 4,77-4,79 (d, *J* = 7,0, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,09 (s, 1H); LC/MS [M + H] = 610,1.

Ejemplos 198 y 199

Síntesis de ácido (*S*)-3-([1,1'-bifenil]-4-yl)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)propanoico

y

ácido (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)propanoico



El procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 anterior, pero con la sustitución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo y 2-diazomalonato de dietilo con diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(*N,N'*-bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(hidroxilmetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo y 2-diazo-2-(tiazol-4-il)acetato de metilo proporcionó un par de productos del título diastereoméricos (*ca.* 1:1) cuya configuración estéreo se asignó arbitrariamente. Ambos productos se purificaron mediante HPLC preparativa y aislaron como sólidos blancos.

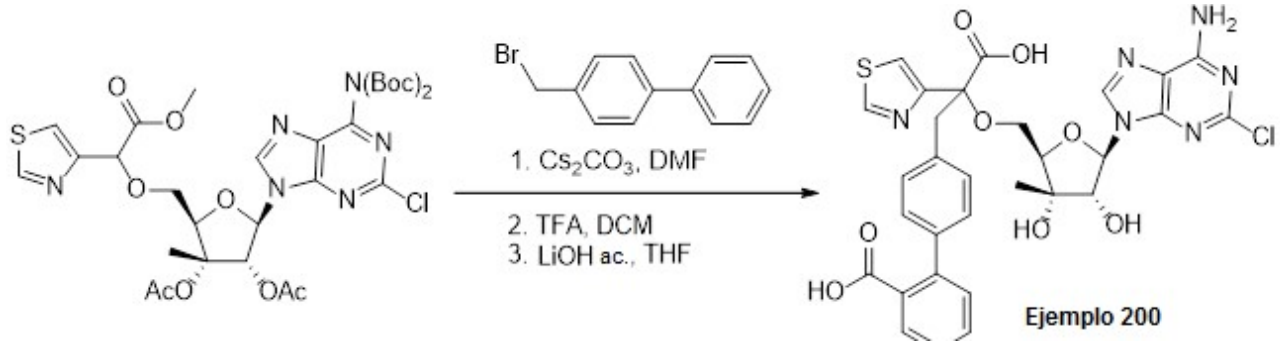
Ácido (*S*)-3-([1,1'-bifenil]-4-yl)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 9,04 (s, 1H) , 8,42 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21-7,45 (m, 9H), 6,00-6,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,67-4,70 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,62-3,66 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3,44-3,47 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H);

LC/MS [M + H] = 623,2.

Ácido (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-yl)-2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-(tiazol-4-il)propanoico: ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 9,04 (s, 1H) , 8,21 (s, 1H), 7,27-7,69 (m, 10H), 5,93-5,95 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,52-4,55 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,79-3,85 (m, 3H), 1,36 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 623,2.

Ejemplo 200

Síntesis de ácido 4'-(2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-carboxi-2-(tiazol-4-il)etil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

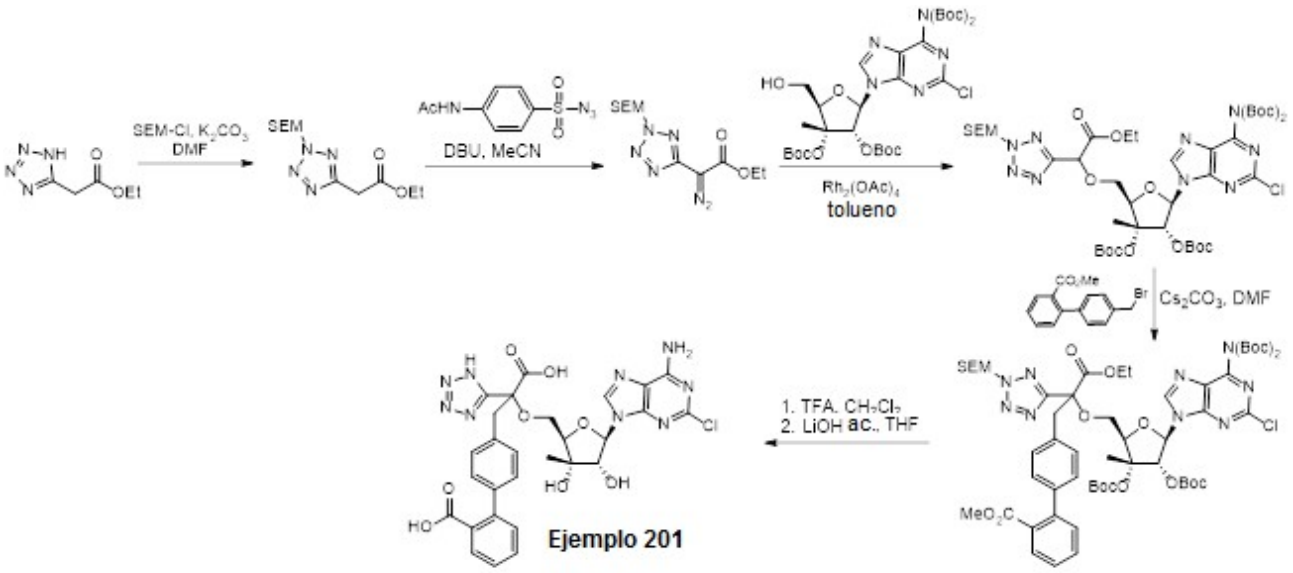


El procedimiento como se describe en el Ejemplo 179 anteriormente, pero con la sustitución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-((6-*N,N*'-bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroxil-metil)tetrahidrofuran-3,4-diilo y BnBr con diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(*N,N'*-bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((2-metoxi-2-oxo-1-(tiazol-4-il)etoxi)metil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo y 4-(bromometil)-1,1'-bifenil proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (*ca*. 1:1) y se aisló como un sólido blancuzco.

LC/MS [M + H] = 667,2.

Ejemplo 201

Síntesis de ácido 4'-(2-(((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-carboxi-2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



Etapa 1:

A una solución de 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo (500 mg, 3,24 mmol) y cloruro de trimetilsilil)etoximetilo (0,69 mL, 3,89 mmol) en DMF seco (7 mL) bajo una atmósfera de argón a 25 ºC se le agregó carbonato de potasio (896 mg, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL) y agua (30 mL) y luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice CombiFlash (8-58 % de EtOAc en hexanos) para proporcoinar 2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo (200 mg) como un aceite.

Etapas 2-6:

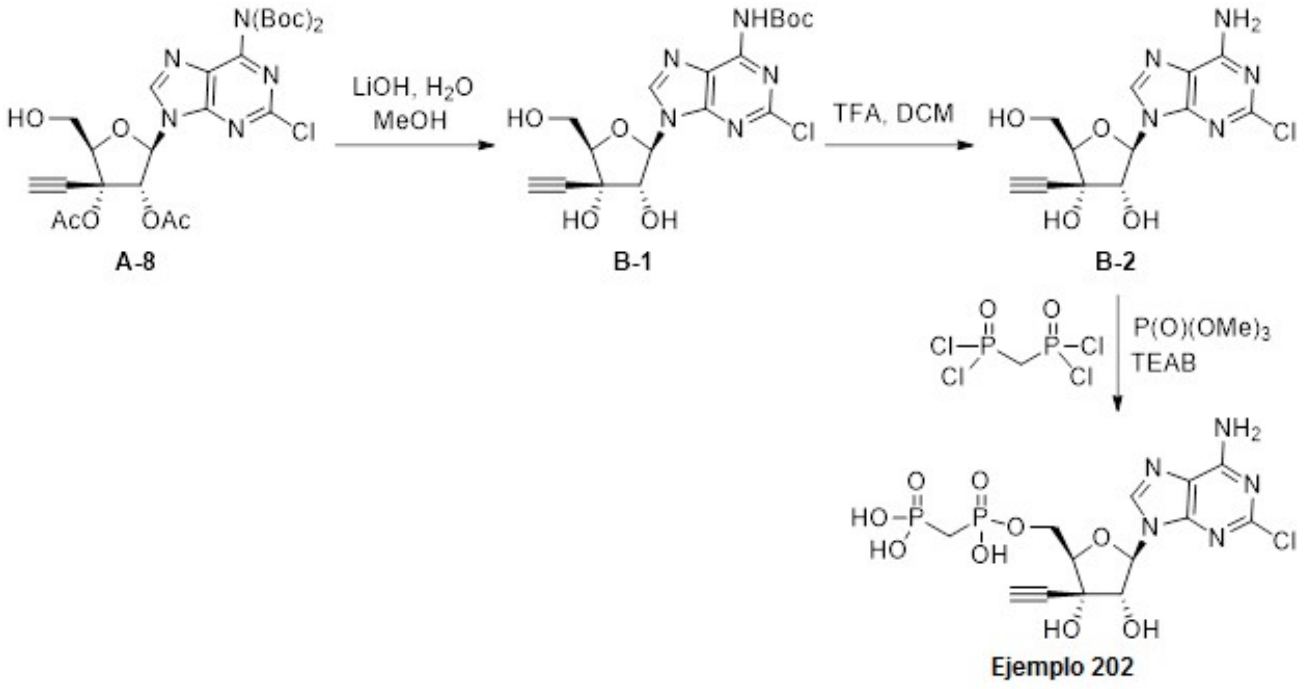
El procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 anteriormente, pero con la sustitución de 2-(tiazol-4-il)acetato de metilo con 2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)acetato de etilo proporcionó un par de productos del título diastereoméricos (*ca*. 1:1) cuya configuración estéreo se asignó arbitrariamente. Ambos productos se purificaron mediante HPLC preparativa y aislaron como sólidos blancuzcos.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): **Isómero 1:** 8,50 (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,01-7,24 (m, 4H), 6,04 (d, *J*=7,87 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=7,88 Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 3,46–4,00 (m, 4H), 1,35 (s, 3H); **Isómero 2**: 8,31 (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,01-7,24 (m, 4H), 5,99 (d, *J*=7,75 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=7,72 Hz, 1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 3,46–4,00 (m, 4H), 1,42 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 652,2.

Ejemplo 202

Síntesis de ácido (((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-

dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)metil)fosfónico



Etapa 1:

A una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bis-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (329 mg, 0,539 mmol) en i-PrOH (1,6 mL), MeOH (1,1 mL) y H_2O (0,8 mL) se le agregó LiOH en polvo (111 mg, 2,69 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de retirar el volátil orgánico bajo presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (12 mL). El pH de la capa ac. se ajustó hasta ~ 3 con HCL 1 N ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 12 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar (2-cloro-9-((*2R,3R,4S,5R*)-4-etinil-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *terc*-butilo que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 2:

(2-cloro-9-((*2R,3R,4S,5R*)-4-etinil-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-9*H*-purin-6-il)carbamato de *terc*-butilo (0,539 mmol) se absorbió en una mezcla de DCM (1 mL) y TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h antes de concentrarse. El residuo se absorbió en DCM (10 mL) y se concentró nuevamente (repetición de 5 ciclos). El residuo se secó adicionalmente en el horno de vacío durante 18 h para proporcionar (*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidro-furan-3,4-diol en bruto como un sólido blancuzco.

Etapa 3:

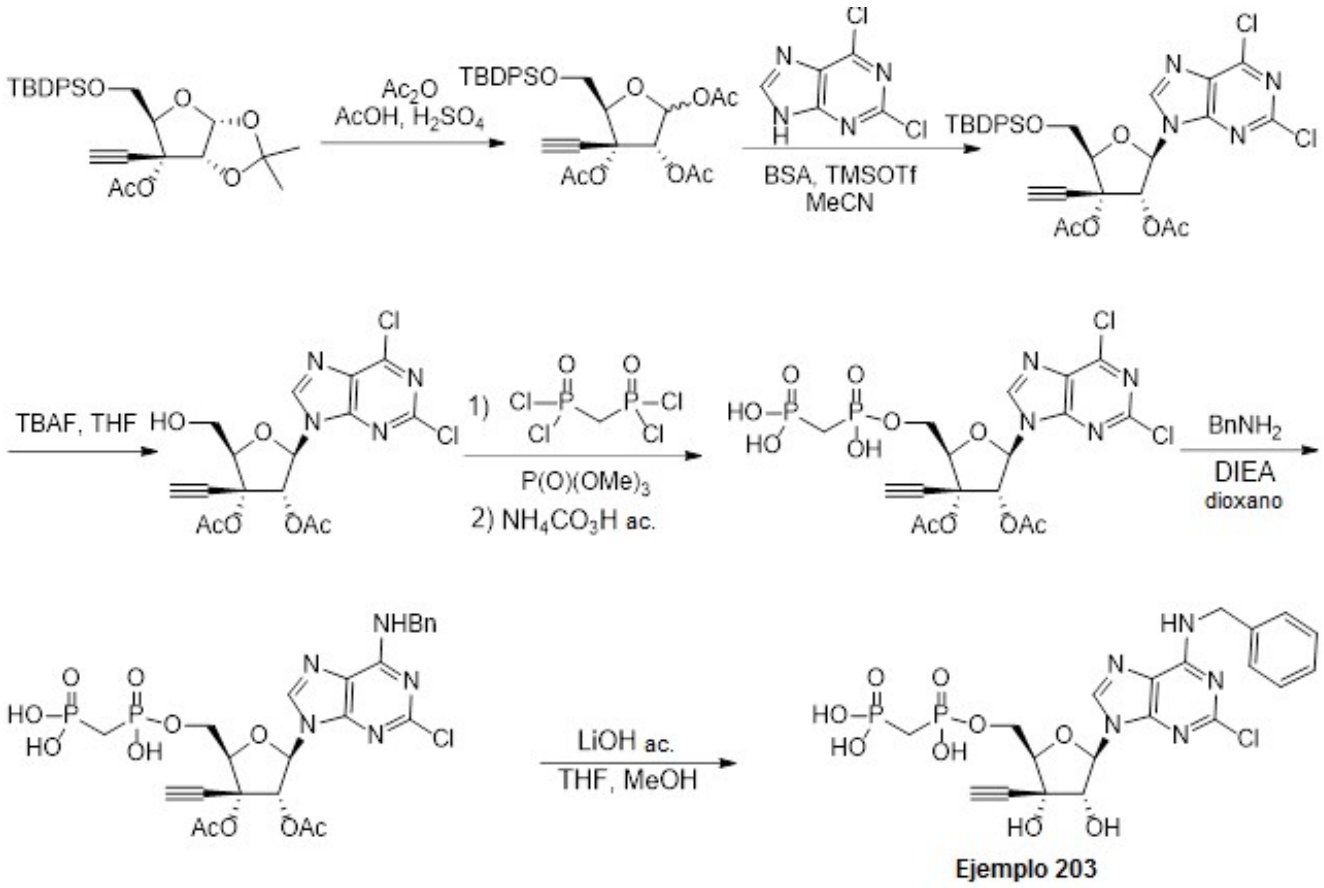
En un matraz secado al horno se secó con fosfato (*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol en bruto y trimeti fosfato (2,5 mL) seco bajo atmósfera de

argón. La mezcla se enfrió a 0 ºC y luego se agregó en gotas una solución de metilenbis(dicloruro fosfónico) (673 mg, 2,7 mmol) en trimetil fosfato seco (1,1 mL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h antes de agregar en gotas una solución de carbonato de trietilamonio (1 M, 1,9 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar un producto impuro. Este producto impuro se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el ácido (((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-amino-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)metil)-fosfónico deseado (34 mg) como un sólido marrón claro.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz)**:** 8,75 (bs, 1H), 6,07 (br, 1H), 4,86 (bs, 1H), 4,31-4,61 (m, 3H), 3,20 (s, 1H), 2,54 (br, 1H); LC/MS [M + H] = 484,0.

Ejemplo 203

Síntesis de ácido (((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)metil)fosfónico



Etapa 1:

Mientras se encontraba en nitrógeno, una solución de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)-oxi)metil)-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (14,48 g, 32 mmoL) (preparada mediante los métodos descritos en Hulpia, F. et ál. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2016**, *26*, 1970-1972) en ácido acético (130 mL) se enfrió hasta 14-17 ºC y se trató con anhídrido acético (32,01 mL, 341 mmoL, 10,7 eq) y ácido sulfúrico concentrado (576 uL, 10,8 mmoL, 0,34 eq). Luego de la agitación durante 2,5 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL cada uno) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio (acuosos, saturado, 200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-3 % de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etiniltetrahidrofuran-2,3,4-triilo como una mezcla de anómeros y se aisló como un sólido blanco en con un rendimiento satisfactorio (9,5 g, 55 %).

Etapa 2:

Mientras se encontró en nitrógeno, se agitó 2,6-dicloroadenina (2,91 g, 15,4 mmol, 1,01 eq) y *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (4,87 mL, 19,6 mmoL, 1,29 eq) en acetonitrilo anhidro (90 mL) a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución de acetato de acetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2,4-bis(acetiloxi)-5-{[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]metil}-4-etiniloxolan-3-ilo (8,2 g, 15,22 mmoL) en acetonitrilo anhidro (10 mL), seguido por la adición en gotas de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,67 mL, 20,3 mmoL, 1,33 eq.). La reacción se entibió hasta 50 ºC durante 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se agitó durante diez minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y la capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo como un sólido blanco (8,2 g, 81 %).

Etapa 3:

Se enfrió una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (1,6 g, 2,4 mmoL) en THF anhidro (25 mL) hasta 0 ºC y se trató con ácido acético (0,192 mL, 3,36 mmoL) y fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 N, 3,36 mL, 3,36 mmoL). Luego de que la adición se completó, la reacción se entibió hasta temperatura ambiente con agitación continua durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-

(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (0,88 g, 86 %) como una espuma blanca.

Etapa 4:

Una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroxil-metil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (100 mg, 0,233 mmoL) en trimetilfosfato (4 mL) se enfrió hasta 0 ºC y se trató con una segunda solución de metilenbis(dicloruro de fosfónico) (116 mg, 0,467 mmoL, 2 eq) en trimetilfosfato (4 mL). Luego de completar la adición, la agitación continuó durante 2 h, luego el baño de enfriamiento se eliminó y la agitación continuó durante 18 h. Se agregó bicarbonato de amonio (TEAB, 0,7 M acuoso, pH 8,5) lentamente con agitación vigorosa hasta que no se observó más evolución de gas. Una vez inactivada, se agregó $NaHCO_3$ (sat., acuoso; 5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con diclorometano, se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~1 y se extrajo con acetato de etilo (10 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se destiló de forma azeotrópica con tolueno (3 x 10 mL) para proporcionar ácido (((((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)-metil)fosfónico como un sólido blancuzco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5:

Una solución de ácido (((((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)metil)fosfónico de la Etapa 4 (~90 mg) se disolvió en dioxano anhidro (8 mL), se enfrió hasta 0 ºC, luego se trató con diisopropiletilamina (0,085 mL, 0,513 mmoL, 2,2 eq) y bencilamina (0,036 mL, 0,33 mmoL, 1,4 eq). Luego de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró para proporcionar ácido (((((*2R,3R,4R,5R*)-3,4-diacetoxi-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)-fosforil)metil)fisfónico. El producto en bruto se utilizó directamente en la hidrólisis posterior sin purificación adicional.

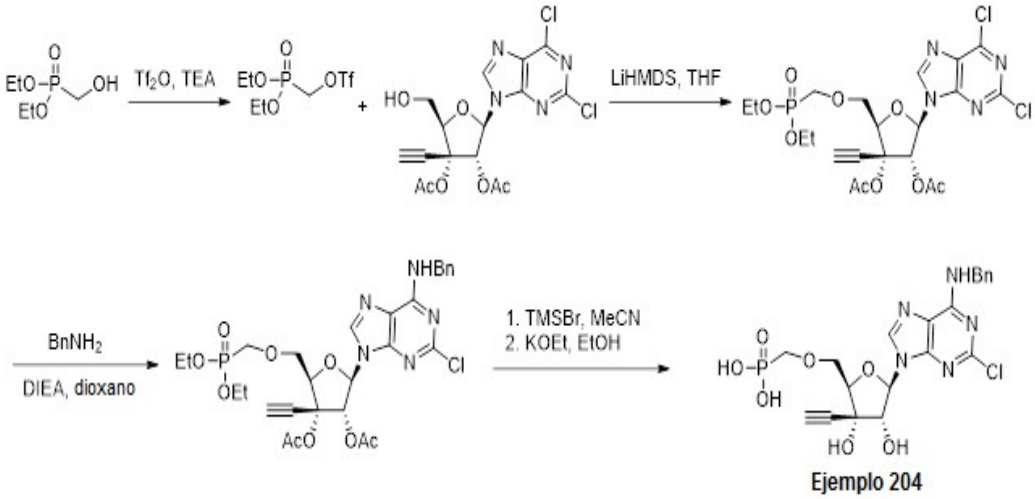
El producto en bruto de la Etapa 5 se disolvió en 1:1 MeOH/THF (2 mL) y se trató con LiOH (84 mg, 3,5 mmoL, 15 eq) en agua (1 mL). Luego de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de acidificarla a pH ~1 con HCl 2 N y se concentró. La mezcla de reacción resultante se diluyó en acetonitrilo en agua 1:1 con TFA al 0,1 % (4 mL) y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar ácido (((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)metil)fosfónico como un sólido blanco (9,2 mg, 7 %) luego de la liofilización.

^{1}H NMR (D_2O) 8.63 (s, 1 H), 7,41 (m, 5 H), 6,07 (d, *J* = 6,9Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 7,0Hz, 1 H), 4,46 (s, 1 H), 4,37 (d, *J* = 12,0Hz, 1 H), 4,25 (d, *J* = 11,5Hz, 1 H), 3,21 (s, 1 H), 2,38 (t, *J* = 20,0Hz, 2 H). HPLC: Ta = 17,2 min, 97,9 %. ESI-MS para $C_{21}H_{24}ClN_5O_9P_2$ calculado 587,07, encontrado 586,8 (M-); ESI-MS

for $C_{12}H_9ClN_5$ calculado 258,05, encontrado 258,4 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 204

Síntesis de ácido (((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)metil)fosfónico



Ejemplo 204

Etapa 1:

Un matraz de fondo redondo secado con una llama se cargó con hidroximetilfosfonato de dietilo (780 mg, 4,64 mmol) y trietilamina (0,838 mL, 6,031 mmoL, 1,3 eq) en diclorometano anhidro (20 mL) se enfrió hasta -78 ºC y se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,847 mL, 5,10 mmoL, 1,3 eq) en gotas. La reacción se agitó durante 10 min a medida que la reacción se entibiaba hasta 0 ºC. Luego de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en éter (preenfriado hasta 0 ºC) y el precipitado cristalino se filtró. El filtrado se lavó luego secuencialmente con agua (1x100 mL), HCl 1 M (1x100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 125 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de (dietoxifosforil)metilo en bruto obtenido como un aceite amarillo, se disolvió en THF anhidro y esta solución se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-2-(hidroxil-metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (350 mg, 0,815 mmoL) y trifluorometanosulfonato de (dietoxifosforil)-metilo (294 mg, 0,978 mmoL, 1,2 eq) en THF (20 mL) se enfrió hasta -78 ºC y se trató con LiHMDS (1 M en THF; 0,980 mL, 0,978 mmoL, 1,2 eq) en gotas. Luego de agitar durante 1,5 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl sólido, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-

(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((dietoxi-fosforil)metoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (140 mg, 30 %) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 3:

Se enfrió una solución de diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((dietoxifosforil)metoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo (85 mg, 0,147 mmoL) y diisopropiletilamina (40 µL, 0,235 mmoL, 1,6 eq) en dioxano anhidro (8 mL) hasta 0 ºC, se trató con bencilamina (19 µL, 0,176 mmoL, 1,2 eq). Luego de completar la adición, la reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar diacetato de (*2R,3R,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-(((dietoxifosforil)metoxi)metil)-3-etiniltetrahidrofuran-3,4-diilo en bruto (93 mg, 96 %) como un sólido blanco que se utilizó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

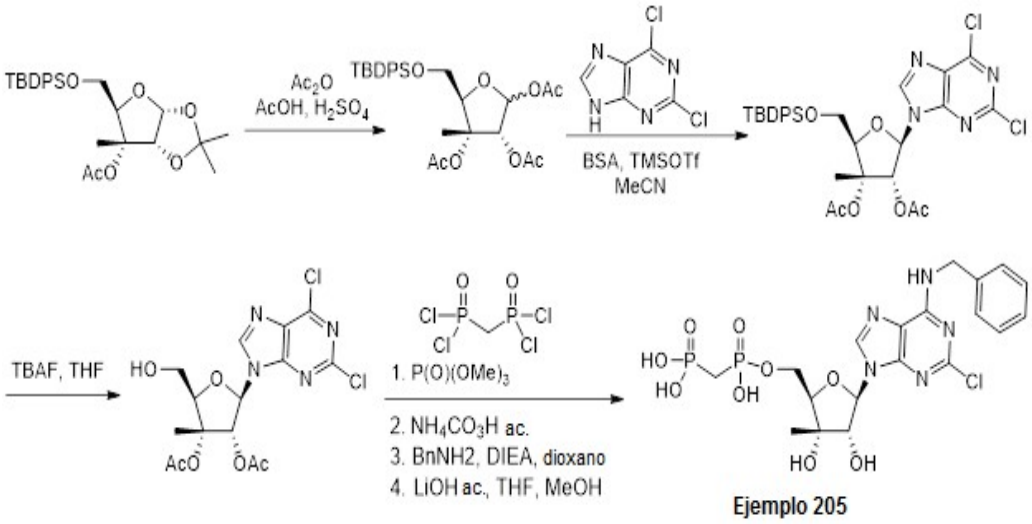
Etapa 4:

El producto en bruto de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 mL) y se trató con bromotrimetilsilano (0,24 mL, 1,8 mmol, 12 eq) en gotas. Luego de que se completó la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se inactivó con agua (5 mL). Luego de agitar 2-3 min adicionales, la solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar ácido ((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)metil)fosfónico como un sólido blancuzco. Este sólido en bruto se disolvió en EtOH absoluto a 0 ºC y se trató con KOEt (51 mg, 0,61 mmoL, 4 eq) en una parte. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de acidificarla con AcOH (0,52 mL, 0,91 mmoL, 6 eq) y se agitó 10 min adicionales. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa y se secó mediante liofilización para proporcionar ácido ((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)metil)fosfónico (6 mg, 7 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (D_2O) 8.41 (s, 1 H), 7,19 (m, 5 H), 5,84 (d, *J* = 7,2Hz, 1 H), 4,82 (d, *J* = 7,1Hz, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 3,79 (d, *J* = 3,8Hz, 2H), 3,57 (m, 2 H), 2,98 (s, 1 H). HPLC: Ta = 7,19 min, 97,5%. ESI-MS para $C_{20}H_{21}ClN_5O_7P$ calculado 509,09, encontrado 509 (M+); ESI-MS para $C_{11}H_8ClN_6$ calculado 258,05, encontrado 259 (fragmento de ribosa M).

Ejemplo 205

Síntesis de ácido (((((*2R,3S,4R,5R*)-5-(6-(bencilamino)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-3-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)metil)fosfónico



Ejemplo 205

Etapa 1:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se trató una solución helada de (*3aR,5R,6aS*)-5-(((*terc*-butildifenil-silil)oxi)metil)-2,2-dimetildihidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*H*)-ona (6 g, 14,1 mmoL) en THF anhidro (100 mL) con cloruro de metil magnesio 3 M en THF (5,9 mL, 1,4 eq) en gotas. Luego de completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla se enfrió nuevamente a 0 ºC y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL), se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (80 mL). La parte acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (1 x 50 mL) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2,6-trimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol como un aceite viscoso pálido (4,2 g, 67 %).

Etapa 2:

Mientras se encontraba en nitrógeno, se enfrió una solución de (*3aR,5R,6aS*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)-2,2-dimetildihidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6(5H)-ona (2,25 g, 5,08 mmoL) en diclorometano (35 mL) y agua (3,5 mL) hasta 0 ºC y se trató con ácido trifluoroacético (15 mL). Luego de 2,5 h, se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta que la solución tuvo un pH ~8 y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El aceite en bruto se destiló de forma azeotrópica con tolueno (3 x 5 mL), se diluyó con diclorometano (45 mL) se trató con piridina (12 mL), anhídrido acético (4,77 mL, 50,83 mmoL) y 4-DMAP catalítico (142 mg, 1,17 mmoL). Luego de 18 h de agitación, la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL cada uno) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 100 mL), HCl 0,5 N (2 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 120 mL). La capa orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar triacetato de (*3R,4R,5R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metiltetrahidrofuran-2,3,4-triilo (2,1 g, 78 %) como un sólido incoloro.

Etapas 3-6:

El procedimiento como se describe en el Ejemplo 203 anteriormente, pero con la sustitución de (*3aR,5R,6R,6aR*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)-oxi)metil)-6-etinil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-6-ol con (*3aR,5R,6aS*)-5-(((*terc*-butildifenil-silil)oxi)metil)-2,2-dimetildi-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*H*)-ona proporcionó el compuesto del título (8 mg, 3 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (D_2O:DMSO-*d*6, 6:1) 8,46 (bs, 1 H), 7,23 (m, 5 H), 5,84 (d, *J* = 6,9Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 7,0Hz, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,95 (m, 3 H), 3,54 (m, 1 H), 2,18 (bs, 2 H), 1,31 (s, 3 H). ESI-MS para $C_{19}H_{24}ClN_5O_9P_2$ calculado 563,1, encontrado 562,1 (M-).

Ejemplo 206

Ensayo 1: Inhibición de la enzima CD73 in vitro

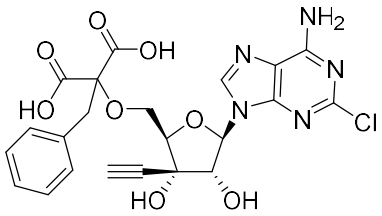
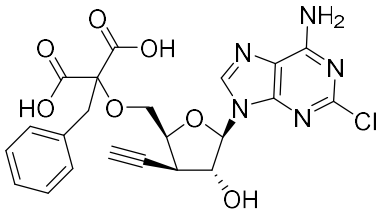
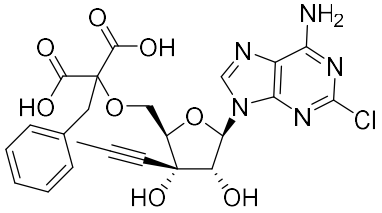
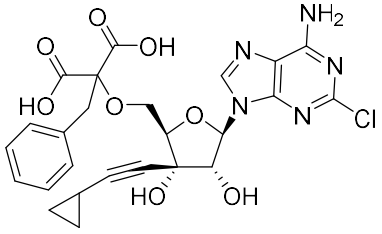
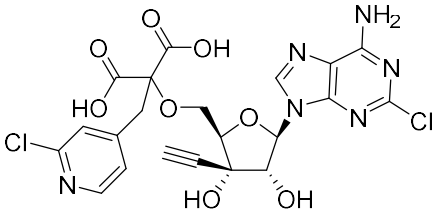
Para las mediciones de la actividad de la enzima CD73 soluble, se obtuvo CD73 recombinante de R&D Systems, Cat. n.º 5795-EN-010. Las diluciones en serie de los compuestos de prueba se incubaron con CD73 recombinante y AMP en un amortiguador de reacción (Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl2 5 mM, NaCl 50 mM, DTT 0,25 mM, Triton X-100 al 0,005 %). El volumen de reacción final fue de 25 µL y las concentraciones finales de CD73 y AMP recombinantes fueron de 0,5 nM y 50 µM, respectivamente. Las reacciones se dejaron avanzar durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 100 µL de verde de malaquita (Cell Signaling Technology, Cat. No. 12776). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, se determinó la absorbancia a 630 nm en un espectrofotómetro de microplacas. La concentración de fosfato inorgánico se determinó usando una curva estándar de fosfato.

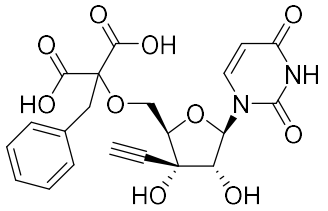
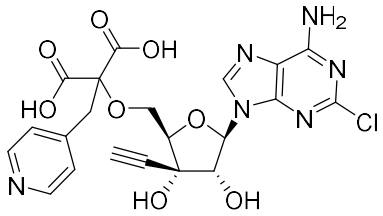
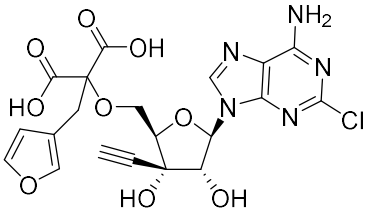
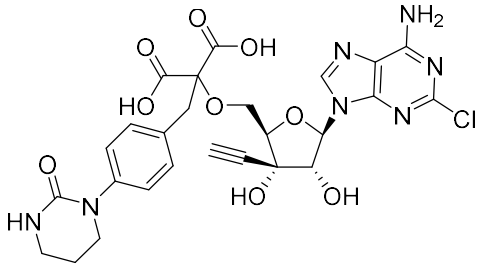
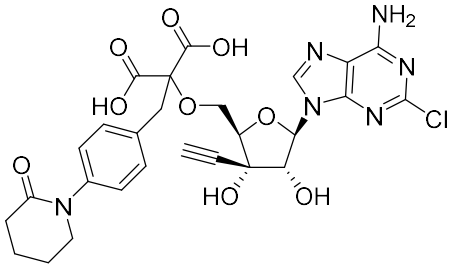
Ensayo 2: Inhibición de la enzima CD73 in vitro

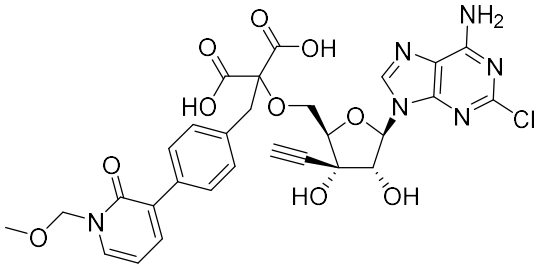
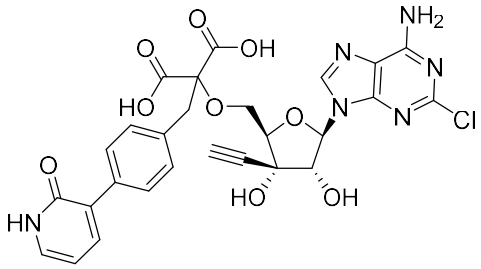
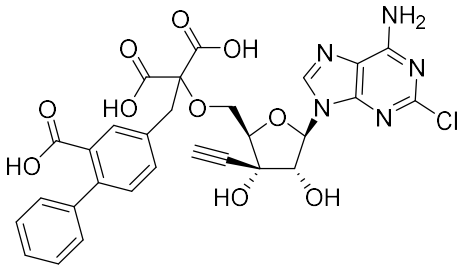
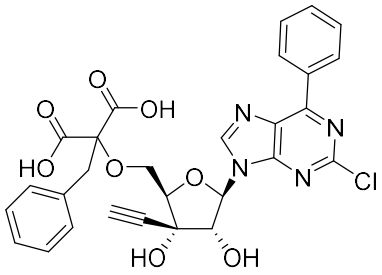
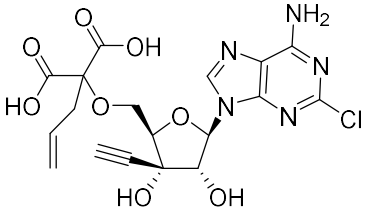
Para medir la actividad de la enzima CD73 soluble, se obtuvo CD73 recombinante de R&D Systems, Cat. n.º 5795-EN-010. Se incubaron diluciones en serie de los compuestos de prueba con CD73 y AMP en amortiguador de reacción (Tris HCl 25 mM pH 7,5, MgCl2 5 mM, NaCl 50 mM, DTT 0,25 mM, Triton X-100 al 0,005 %). El volumen de reacción final fue de 25 µL y las concentraciones finales de CD73 y AMP recombinantes fueron de 0,05 nM y 50 µM, respectivamente. Las reacciones se dejaron continuar durante 1 hora a 37 ºC antes de la adición de Malachite Green 100 µL (Cell Signaling Technology, Cat. n.º 12776). Luego de 5 minutos a temperatura ambiente, se determinó la absorbancia a 630 nm en un espectrofotómetro de microplaca. La concentración de fosfato inorgánico se determinó mediante una curva estándar de fosfato.

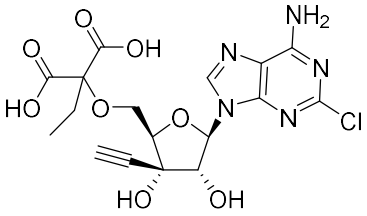
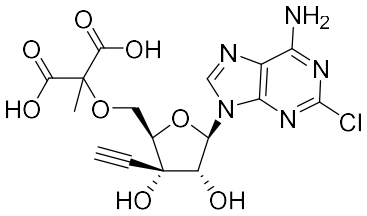
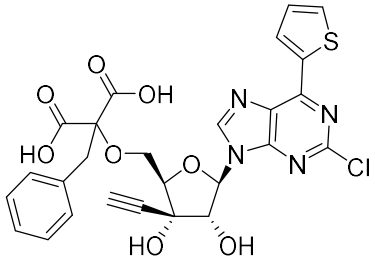
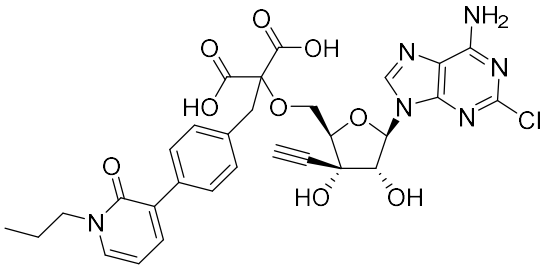
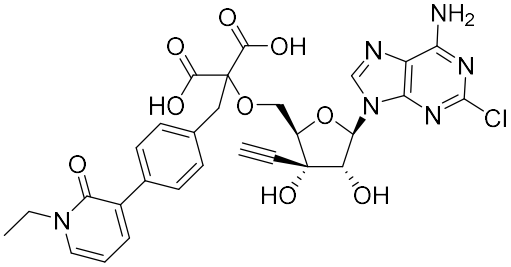
Los datos de IC_{50} para ambos ensayos se proporcionan más adelante en la Tabla 2. ND indica no determinado.

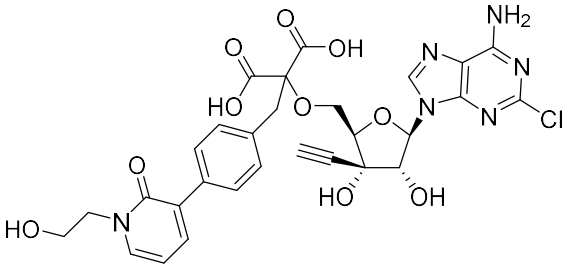
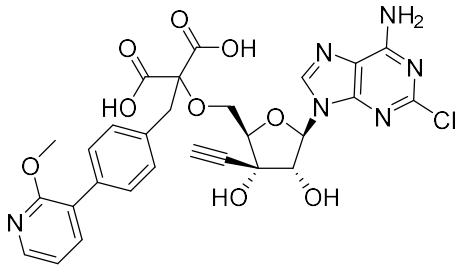
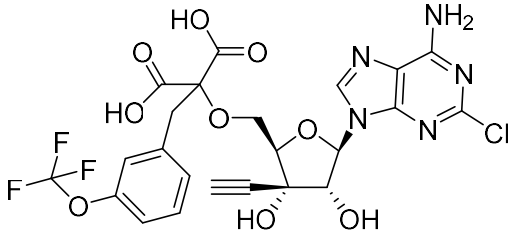
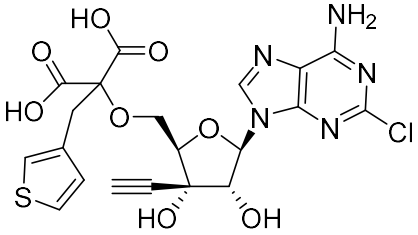
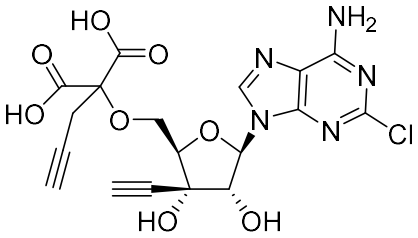
Tabla 2

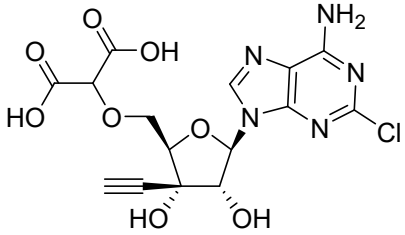
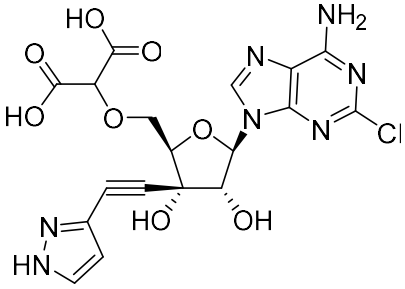
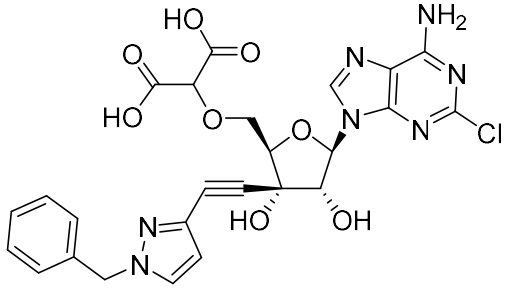
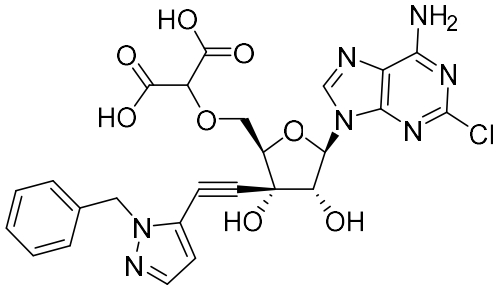
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
1		ND	1,7
2		ND	147
3		ND	1
4		ND	0,5
5		ND	4

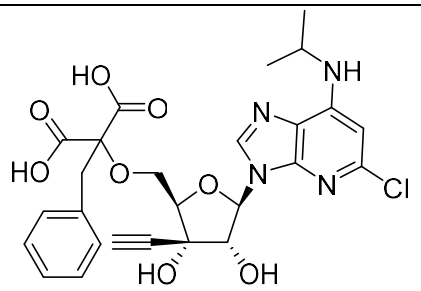
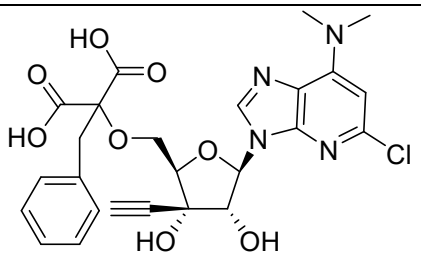
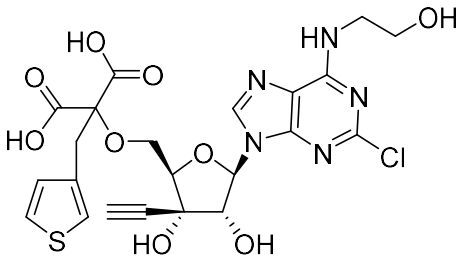
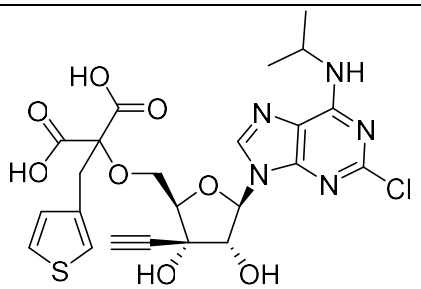
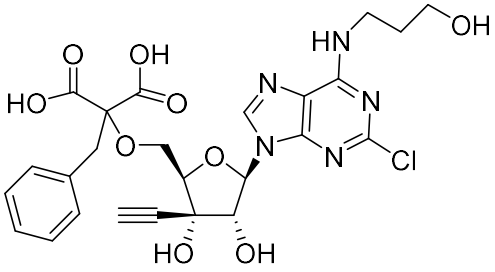
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
6		52	ND
7		ND	8
8		ND	2
9		ND	0,17
10		ND	0,26

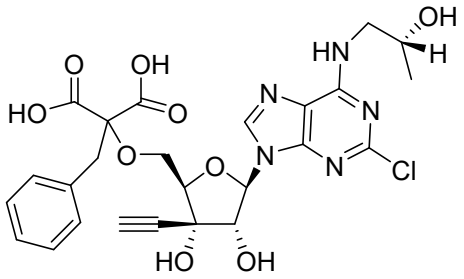
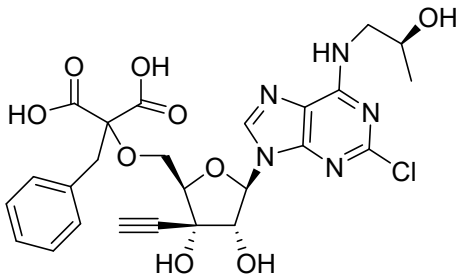
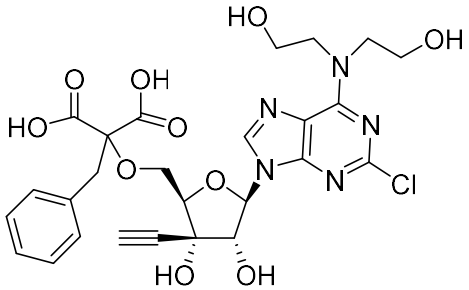
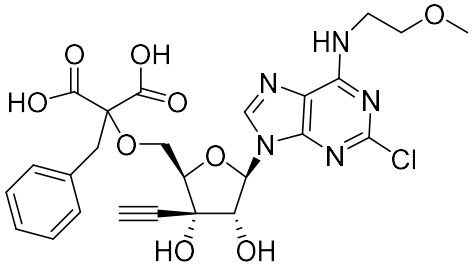
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
11		ND	0,06
12		ND	0,1
13		ND	0,3
14		ND	0,6
15		ND	20

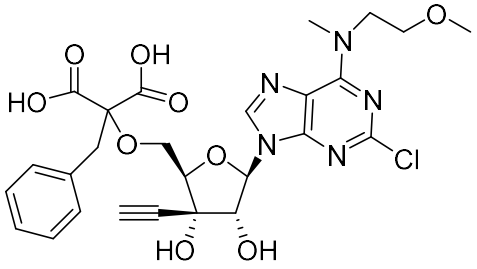
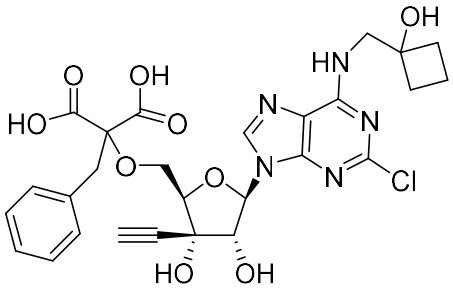
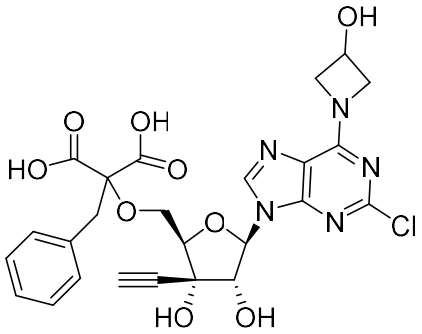
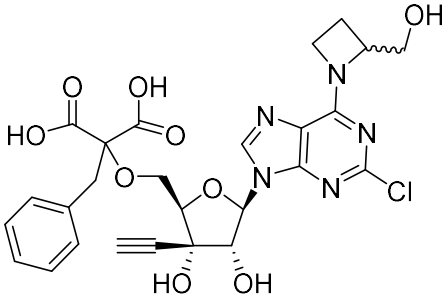
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
16		**ND**	**24**
17		**ND**	**347**
18		**ND**	**0,3**
19		**ND**	**0,2**
20		**ND**	**0,2**

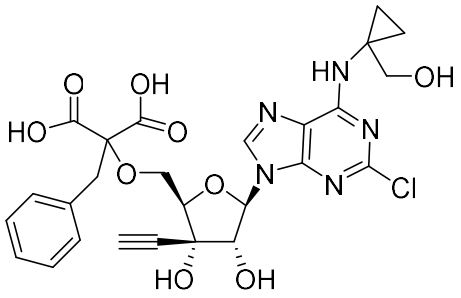
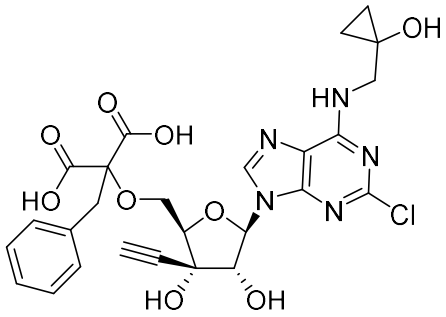
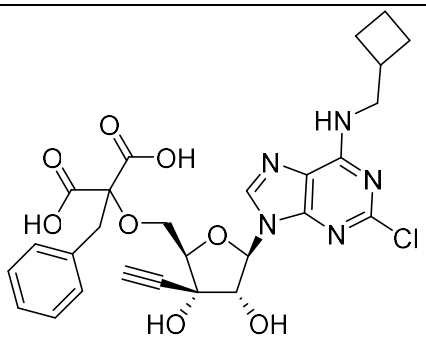
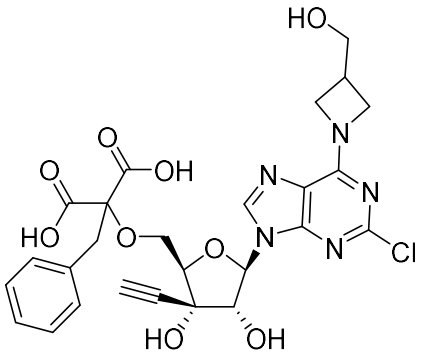
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
21		ND	0,3
22		ND	0,3
23		5	ND
24		1,8	ND
25		7	ND

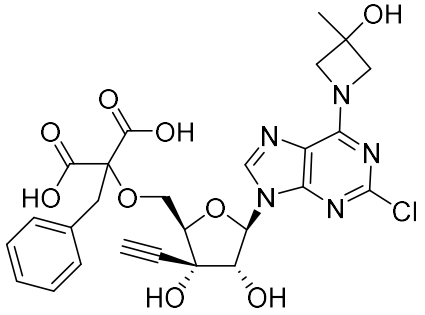
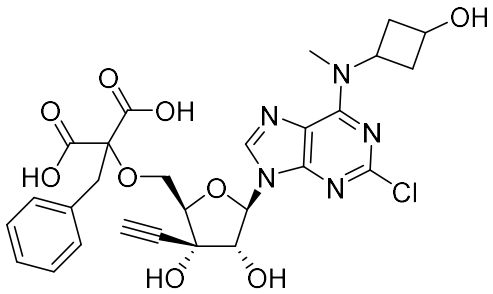
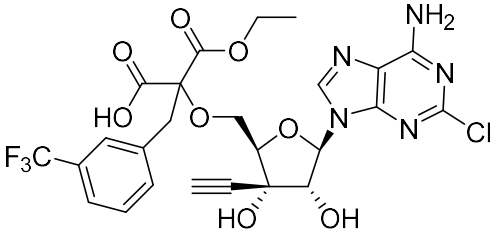
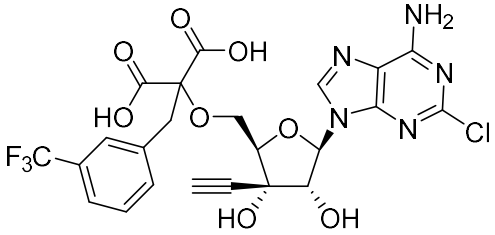
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
26		58	ND
27		18	ND
28		3	ND
29		2	ND

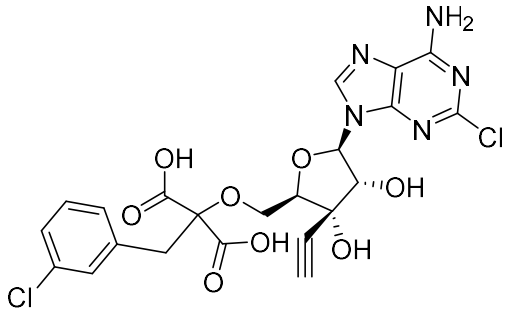
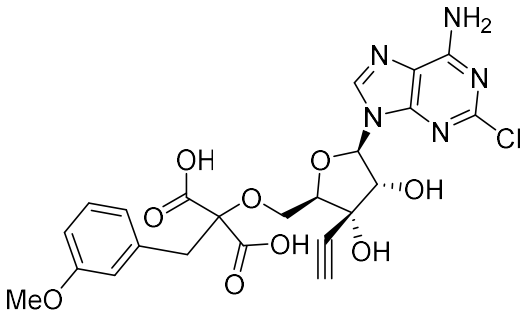
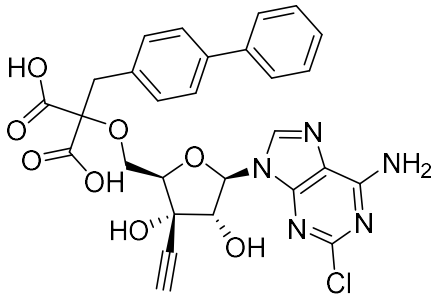
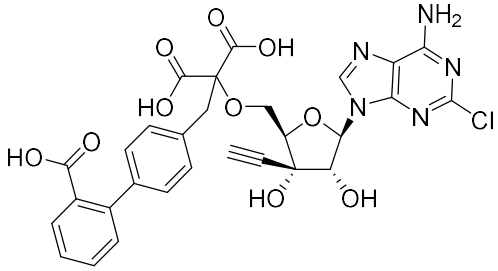
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
30		ND	5
31		ND	2
32		ND	3
33		ND	2
34		ND	2

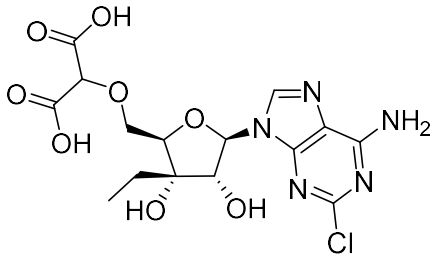
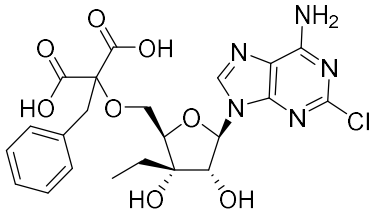
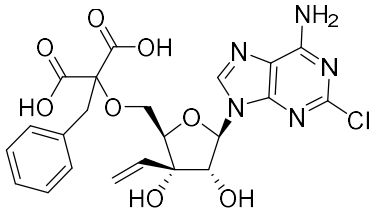
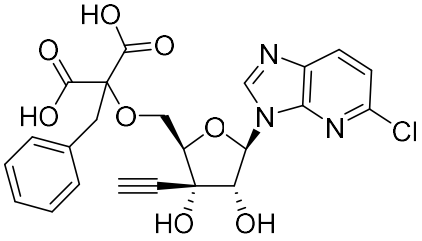
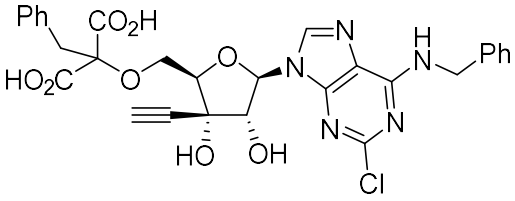
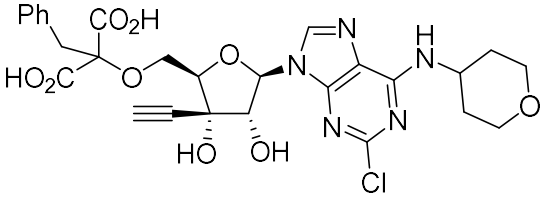
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
35		ND	4
36		ND	4
37		ND	6
38		ND	3

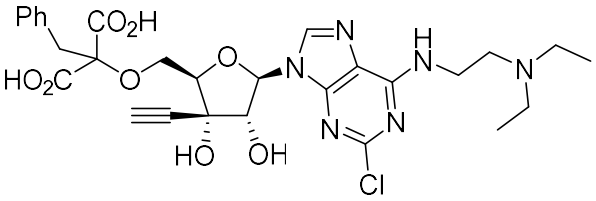
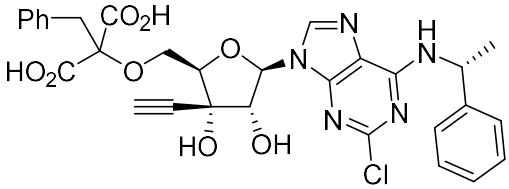
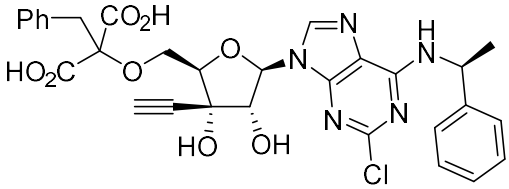
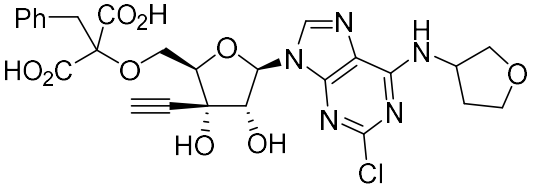
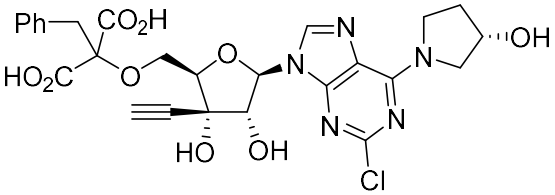
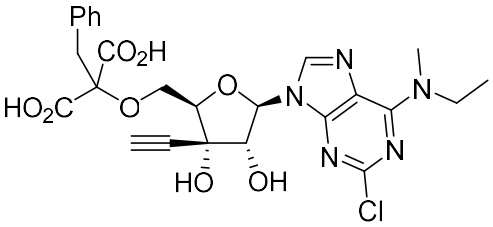
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
39		ND	3
40		ND	3
41		ND	0,6
42		ND	1

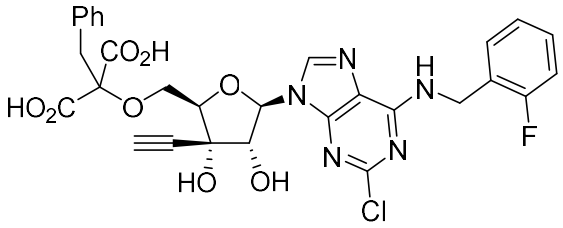
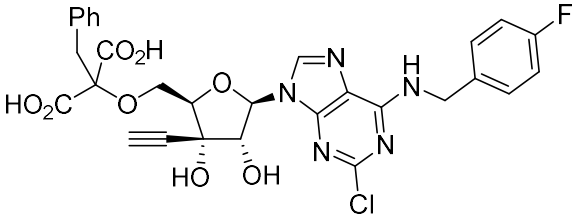
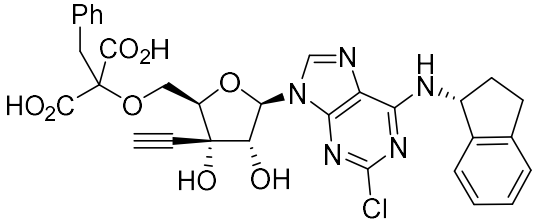
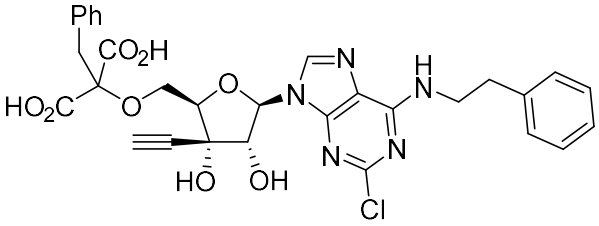
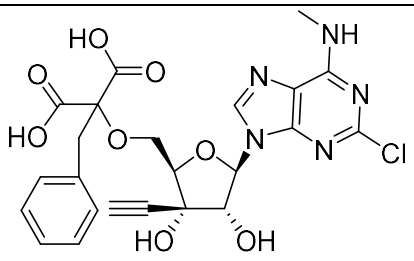
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
43		ND	2
44		ND	62
45		ND	1
46		ND	1

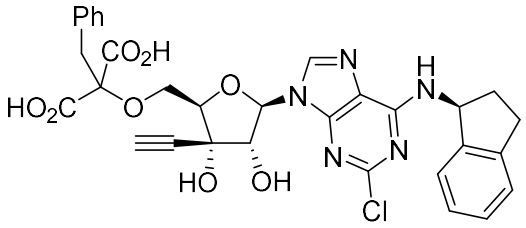
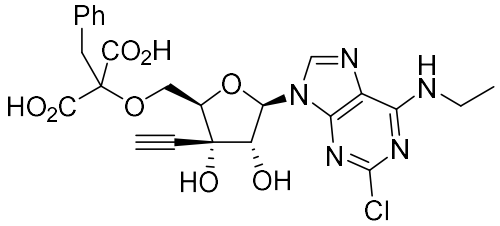
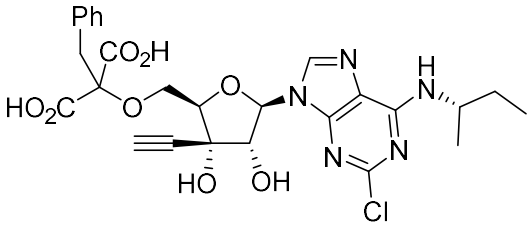
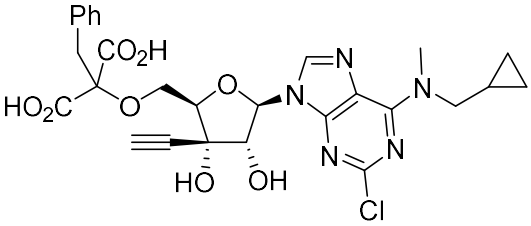
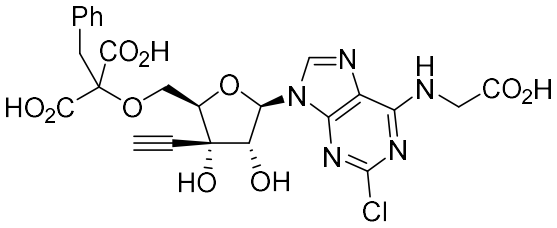
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
47		**ND**	**2**
48		**ND**	**0,5**
49		**273**	**ND**
50		**3**	**ND**

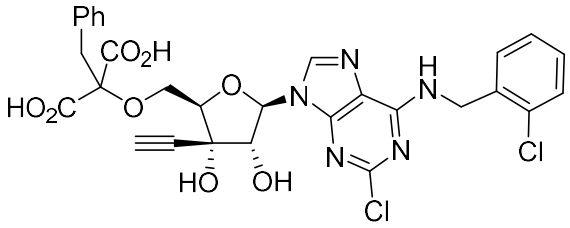
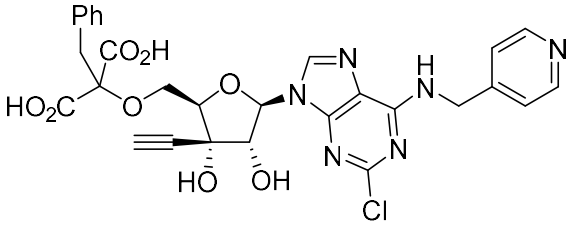
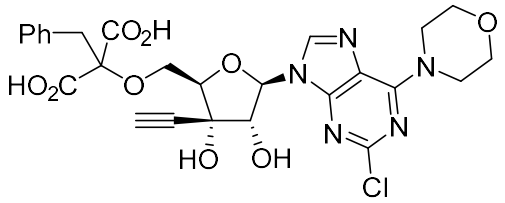
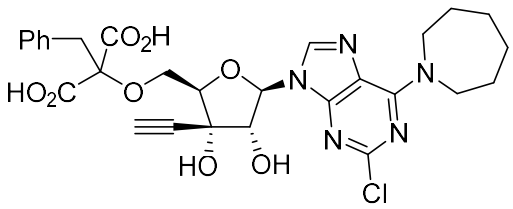
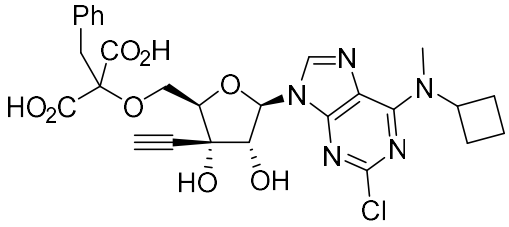
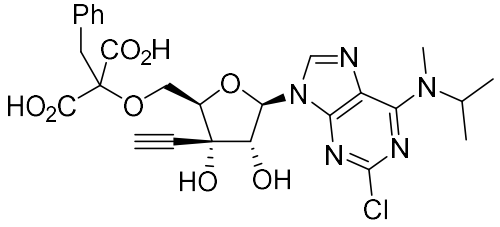
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
51		3	ND
52		4	ND
53		ND	0,3
54		ND	0,2

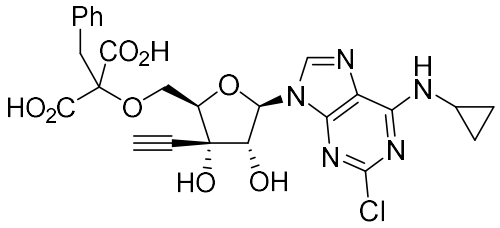
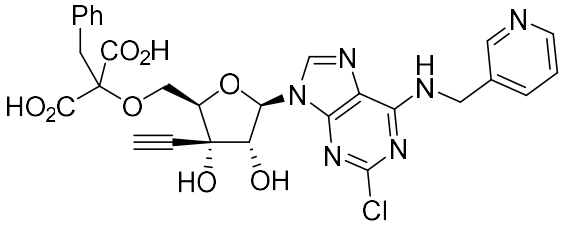
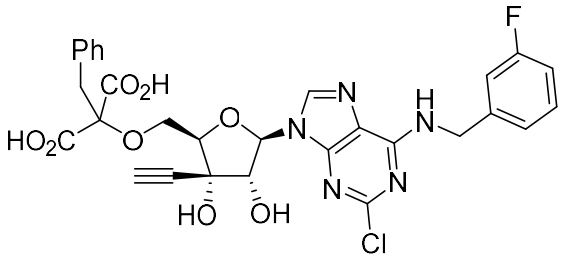
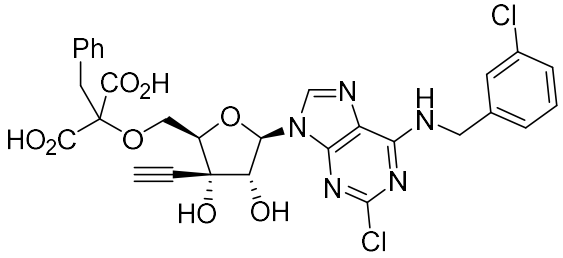
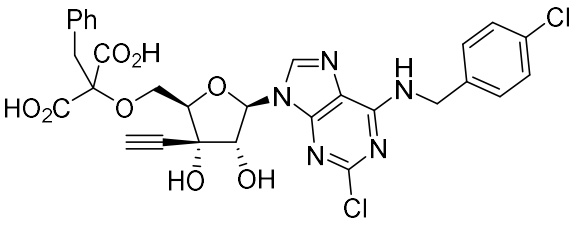
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
55		35	ND
56		ND	>200
57		ND	103
58		ND	1,6
59		1	ND
60		3	ND

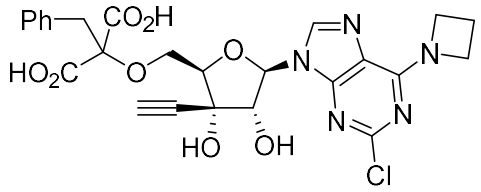
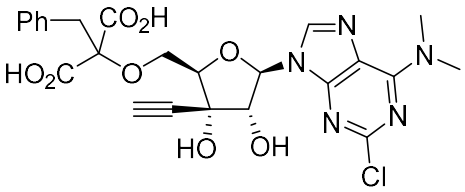
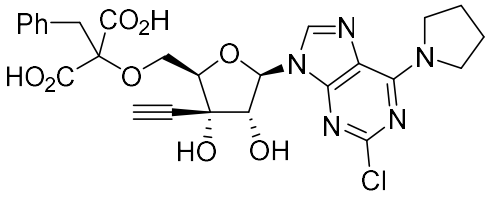
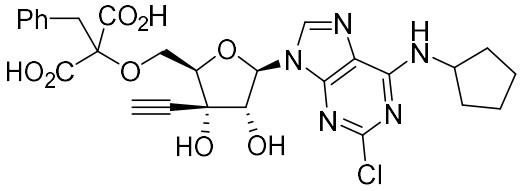
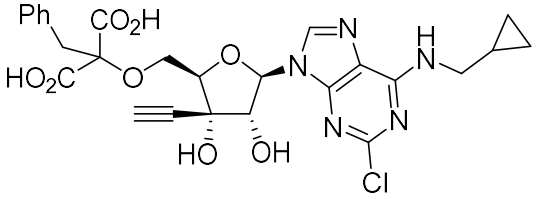
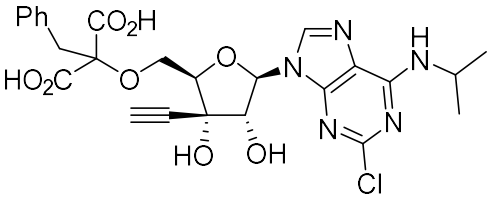
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
61		1,5	ND
62		ND	2
63		ND	1
64		ND	3
65		ND	1
66		ND	0,3

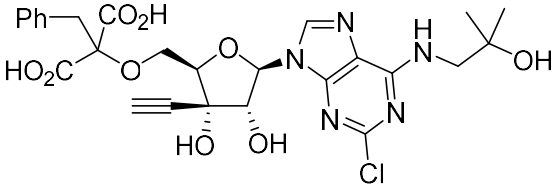
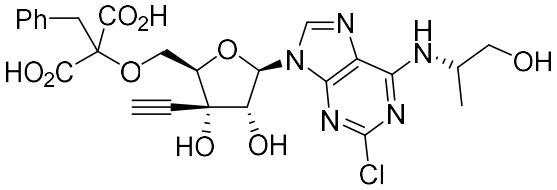
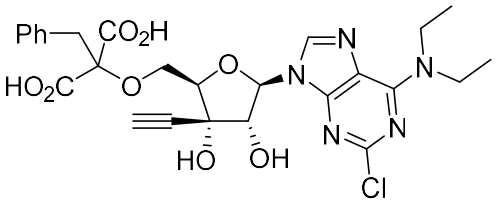
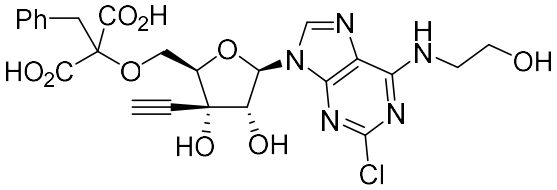
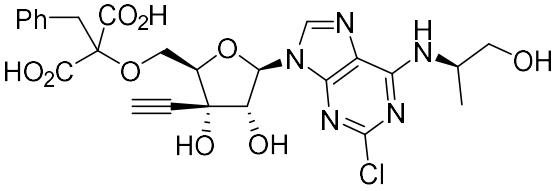
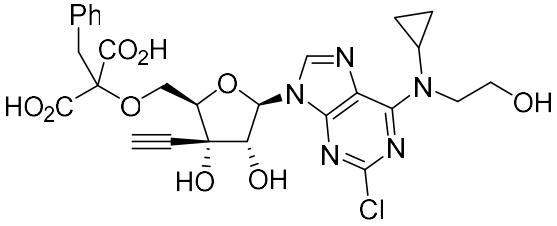
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
67		ND	0,8
68		ND	0,8
69		ND	3
70		ND	1
71		ND	6

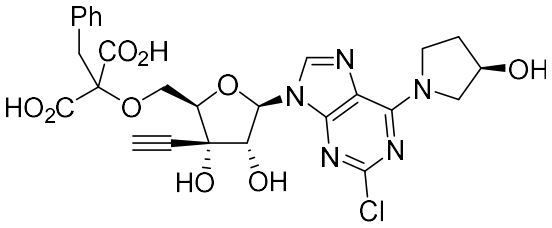
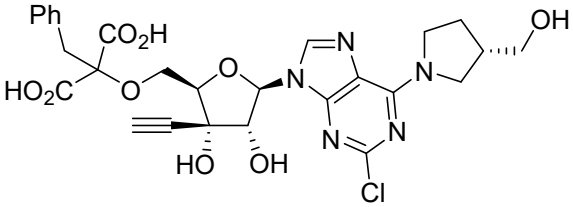
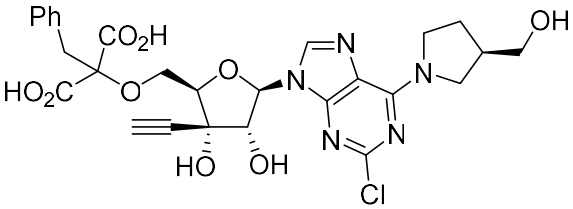
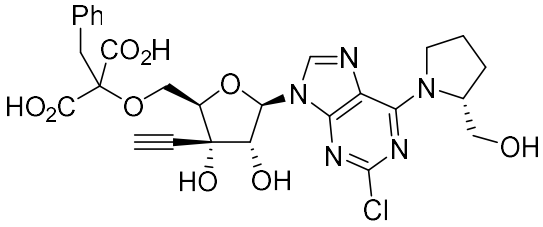
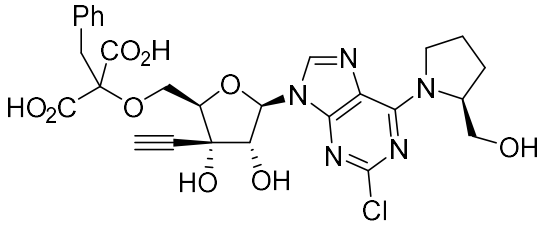
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
72		**ND**	**3**
73		**ND**	**1**
74		**ND**	**2**
75		**ND**	**0,6**
76		**ND**	**6**

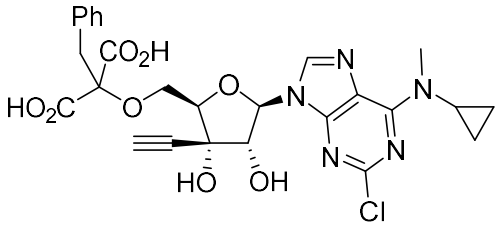
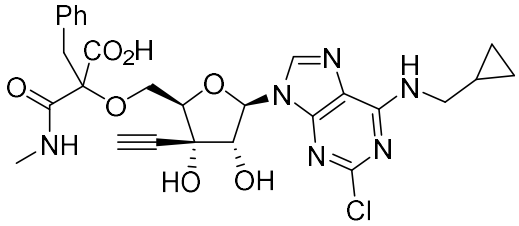
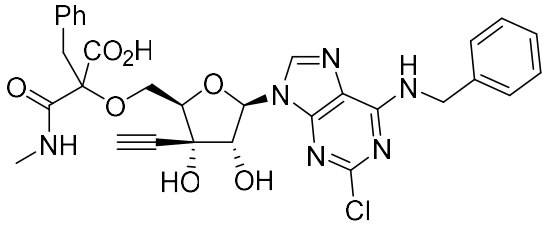
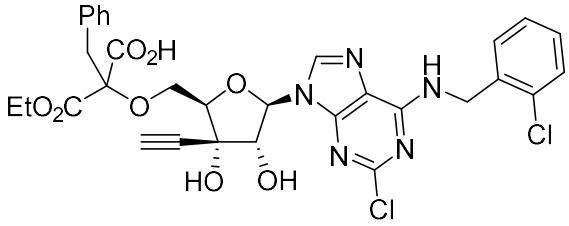
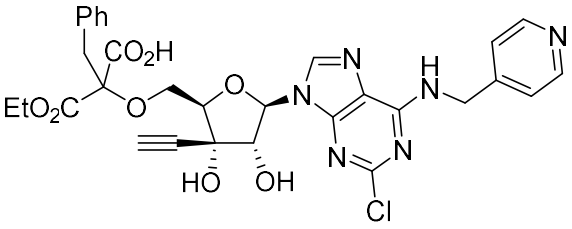
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
77		**ND**	**2**
78		**ND**	**2**
79		**ND**	**4**
80		**ND**	**2**
81		**ND**	**0,4**
82		**ND**	**2**

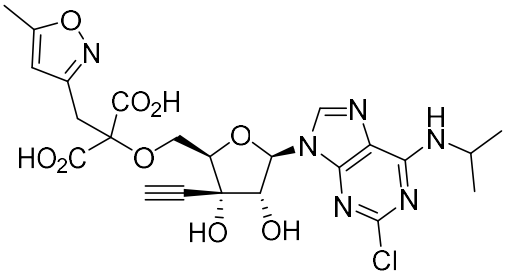
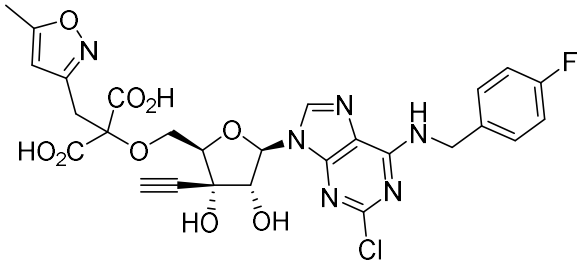
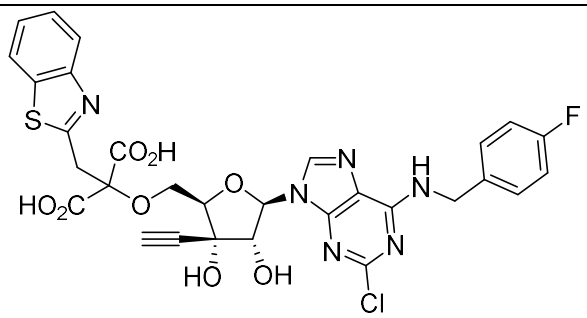
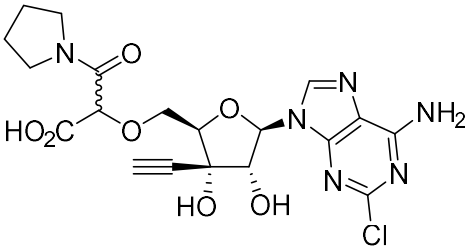
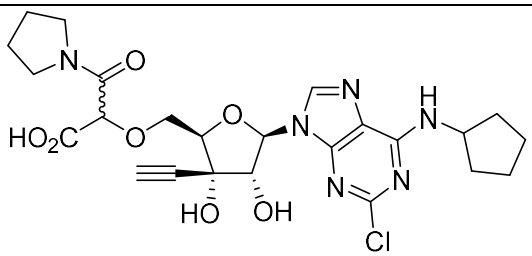
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
83		ND	1
84		ND	3
85		ND	2
86		ND	1
87		ND	0,6

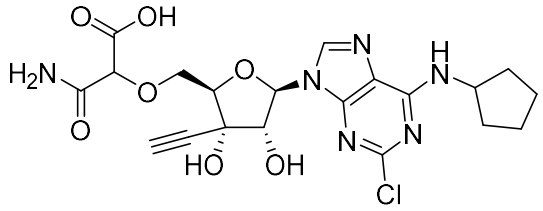
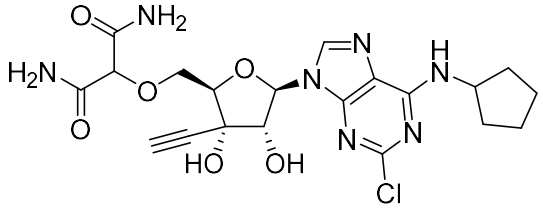
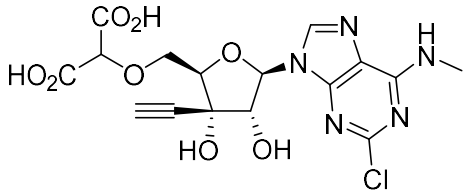
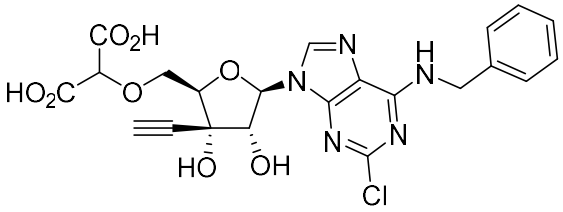
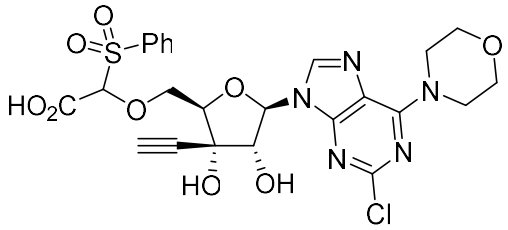
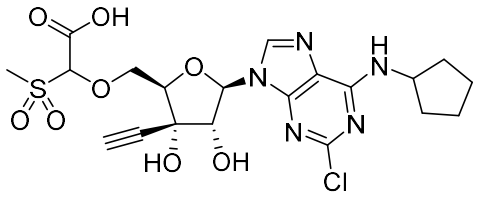
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
88		ND	1,2
89		ND	1,1
90		0,9	ND
91		0,3	ND
92		0,8	ND
93		1,7	ND

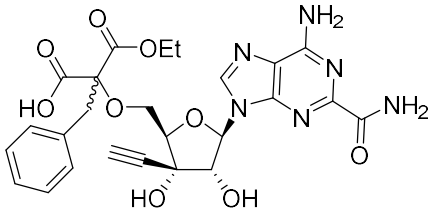
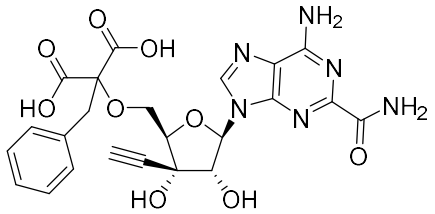
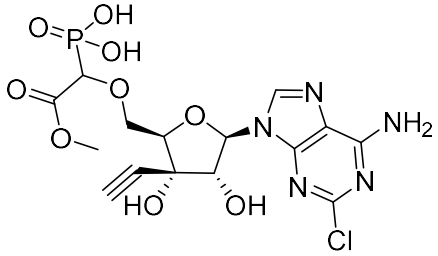
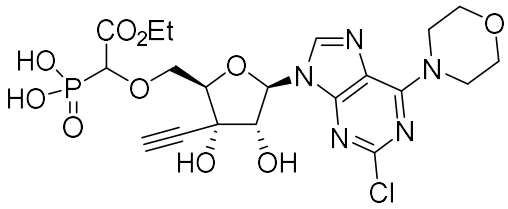
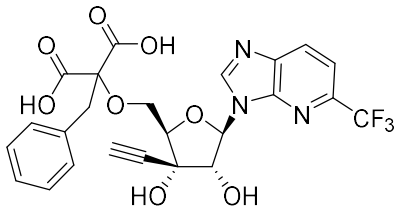
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
94		ND	5
95		ND	7
96		ND	3
97		ND	2
98		ND	2
99		ND	6

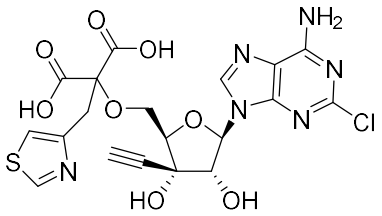
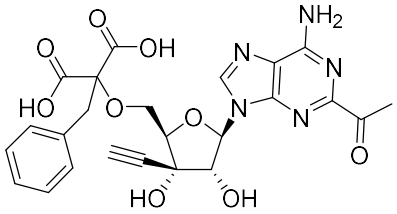
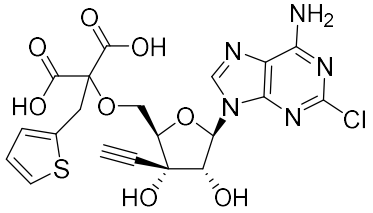
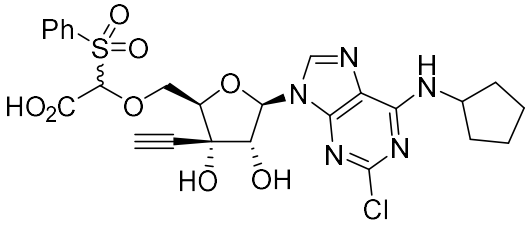
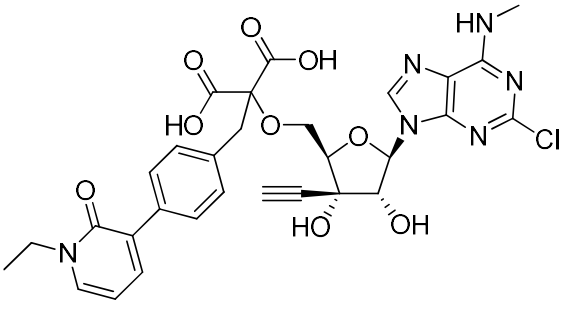
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
100		**ND**	**2**
101		**ND**	**1**
102		**ND**	**1**
103		**ND**	**3**
104		**ND**	**2**

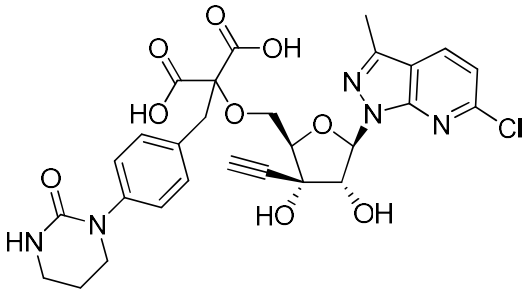
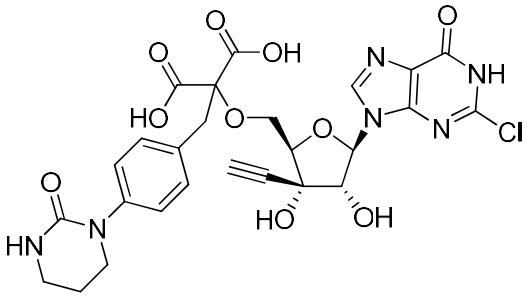
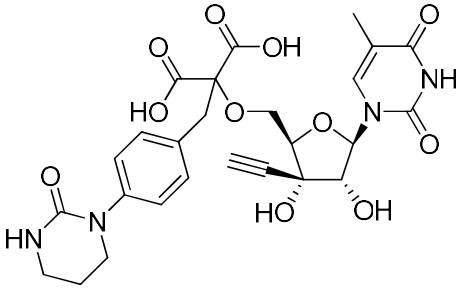
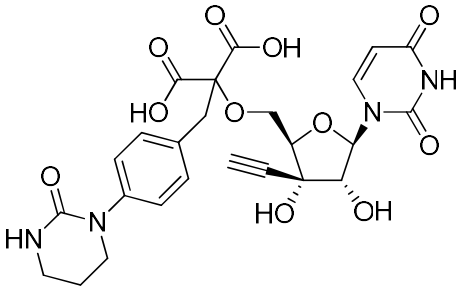
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
105		**ND**	**2**
106		**ND**	**296**
107		**ND**	**506**
108		**ND**	**3**
109		**ND**	**284**

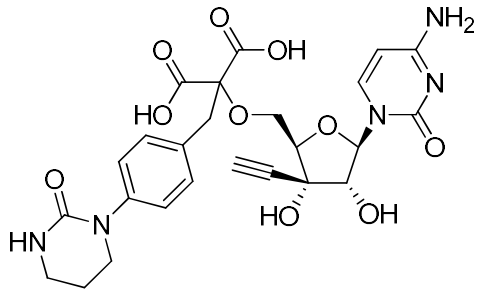
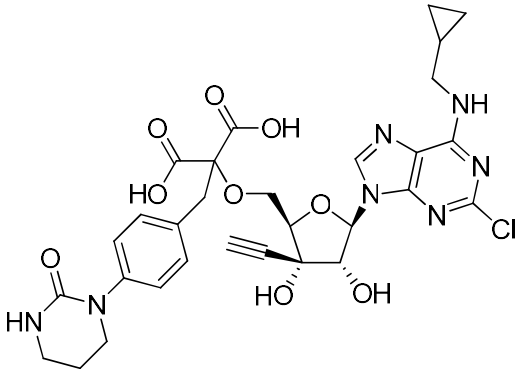
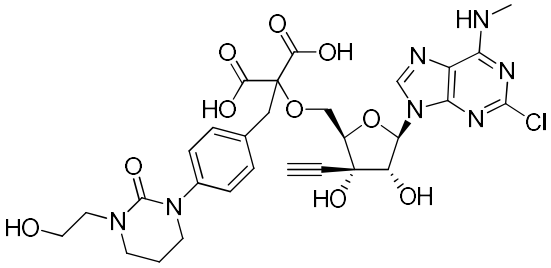
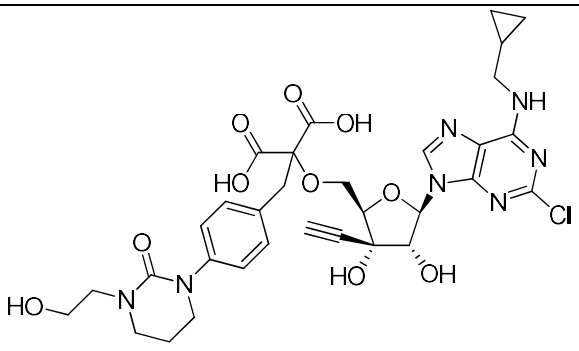
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
110		ND	3
111		ND	2,666
112		ND	1,357
113		331	ND
114		177	ND

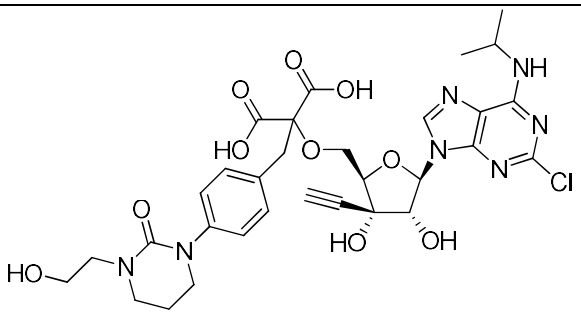
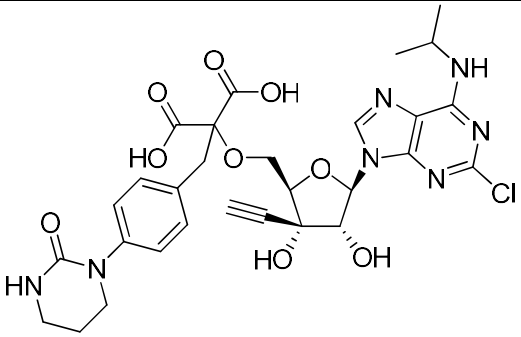
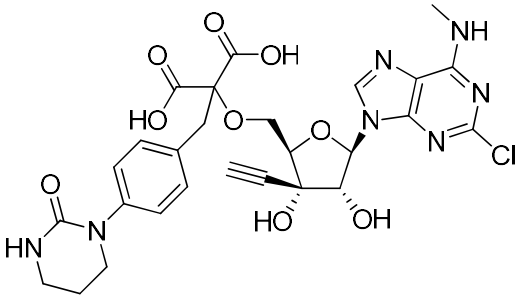
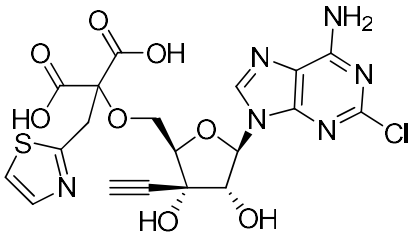
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
115		135	ND
116		8,049	ND
117		ND	58
118		ND	48
119		ND	4,612
120		4,628	ND

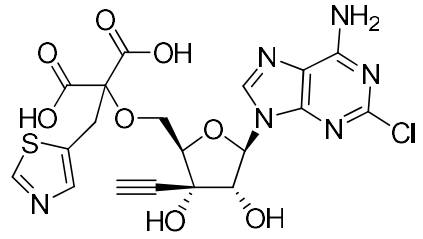
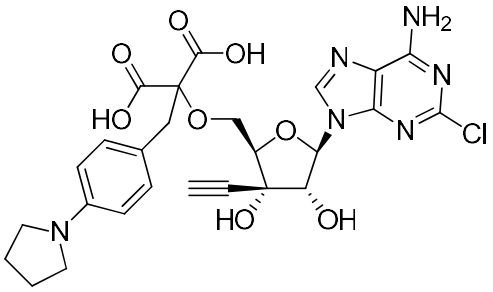
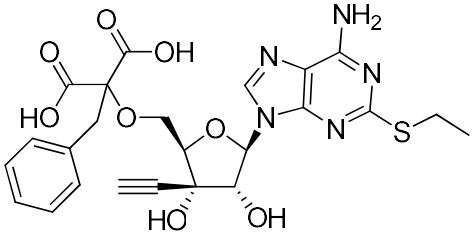
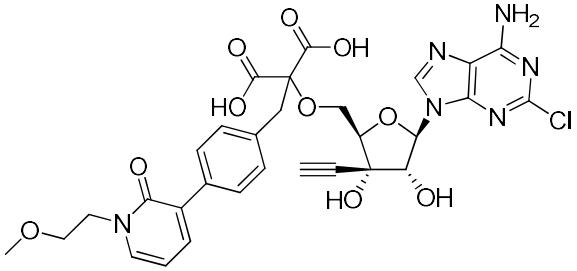
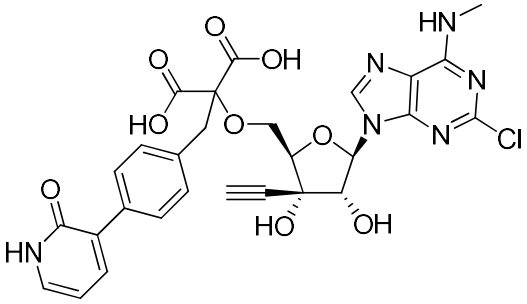
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
121		ND	1,711
122		ND	40
123		71	ND
124		27	ND
125		ND	235

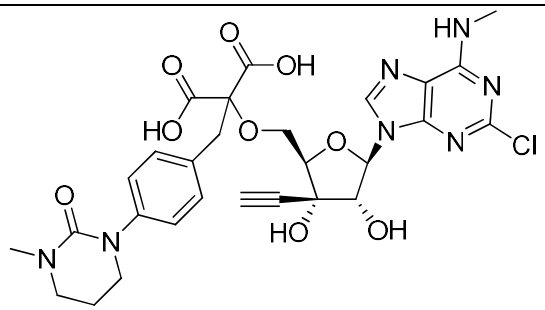
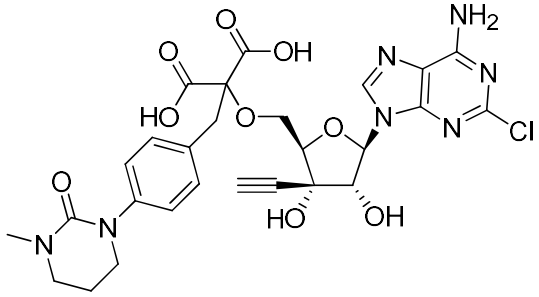
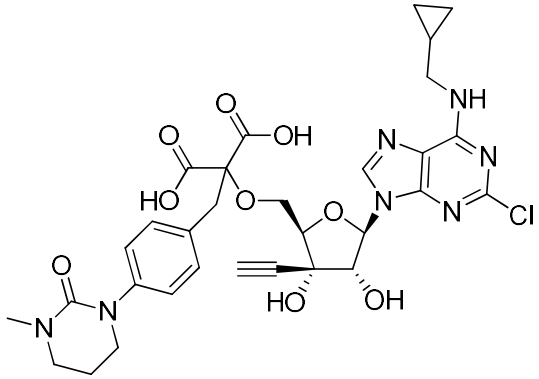
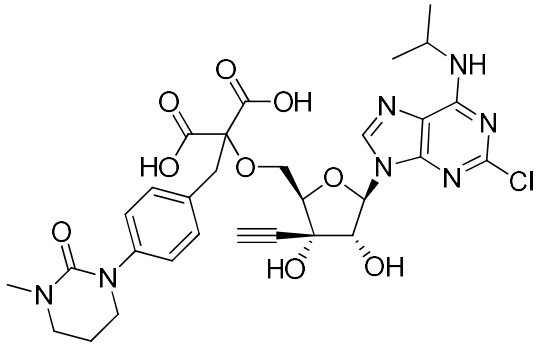
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
126		ND	9
127		ND	170
128		ND	6
129		1,580	ND
130		ND	0,36

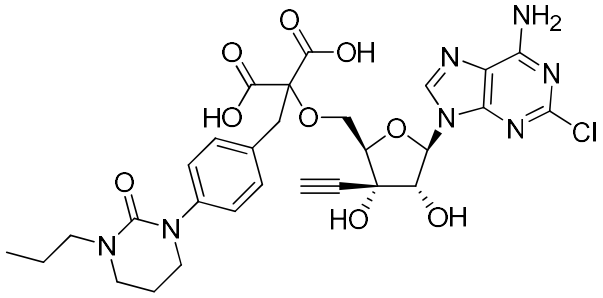
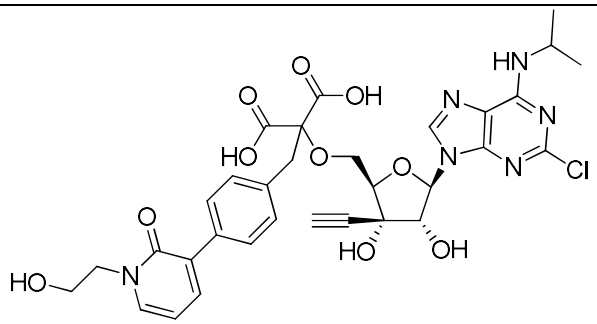
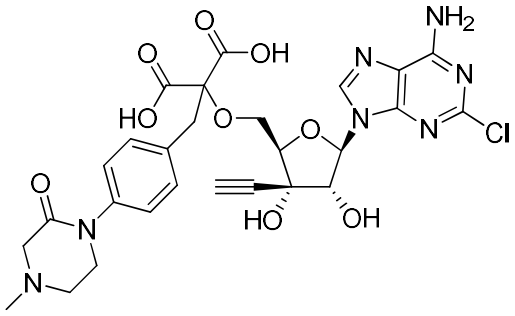
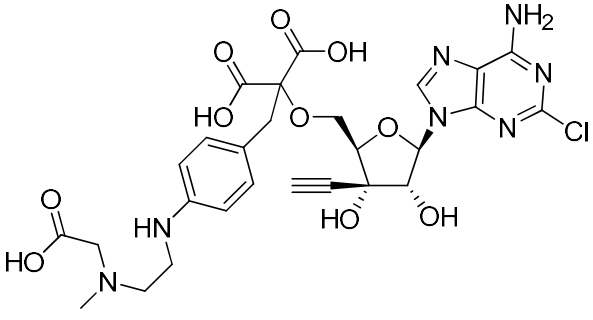
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
131		ND	>100
132		ND	ND
133		ND	7
134		ND	16

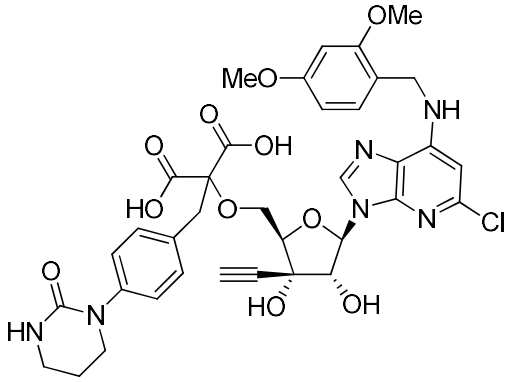
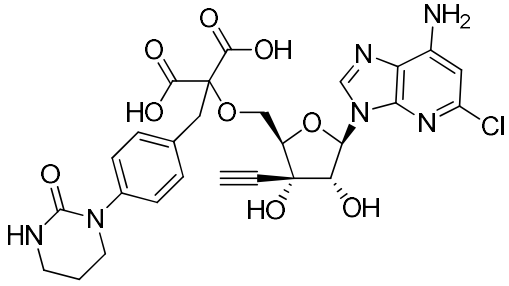
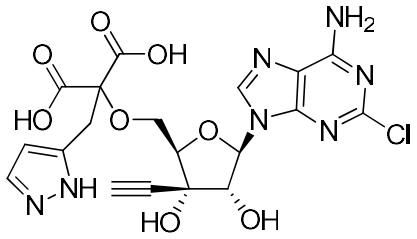
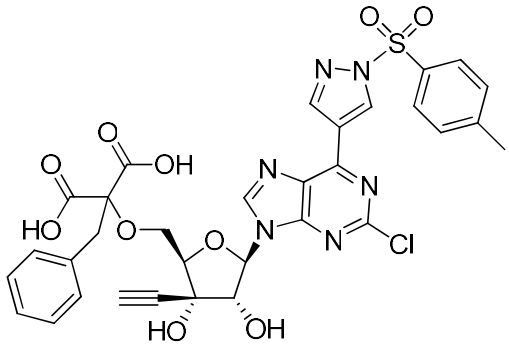
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
135		ND	91
136		ND	0,24
137		ND	0,31
138		ND	0,15

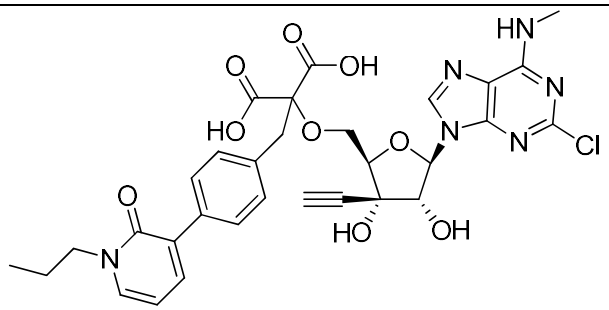
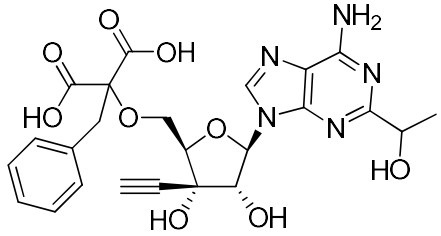
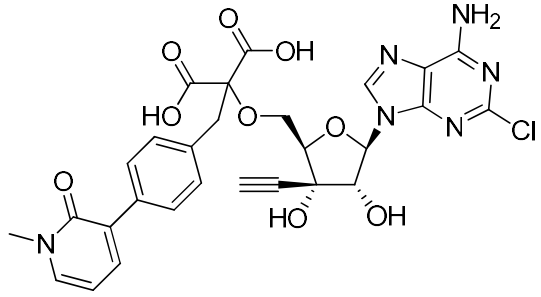
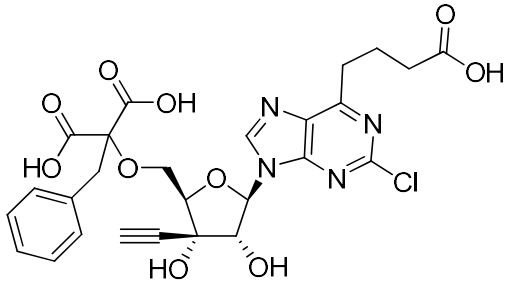
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
139		ND	0,13
140		ND	0,29
141		ND	0,23
142		ND	5

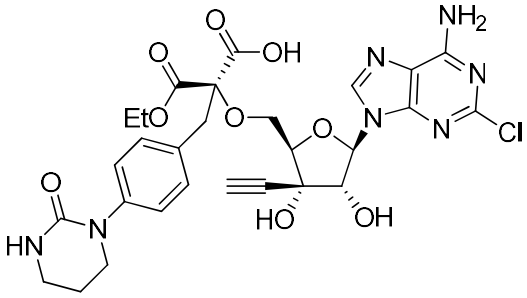
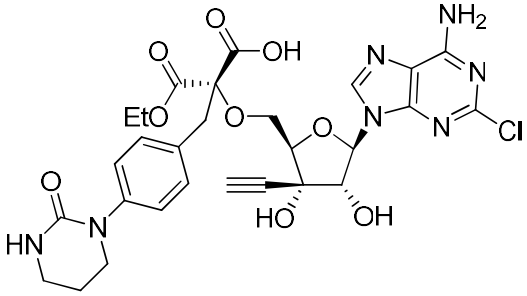
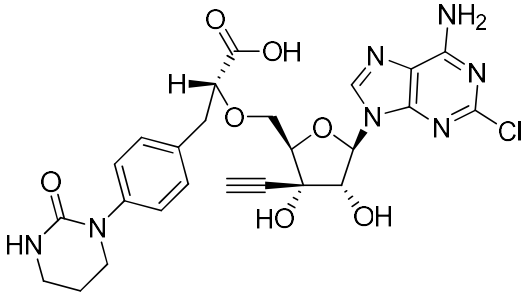
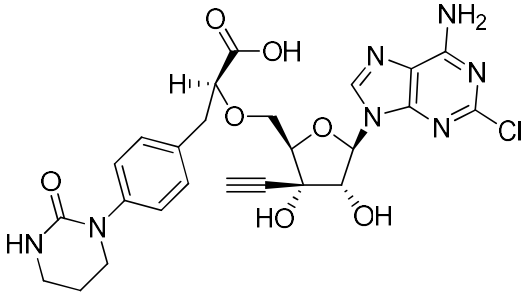
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
143		ND	13
144		ND	1
145		ND	108
146		ND	0,41
147		ND	0,58

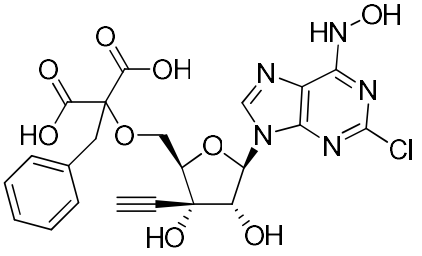
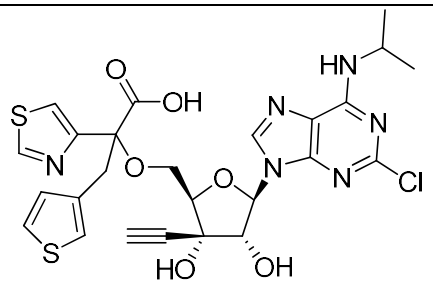
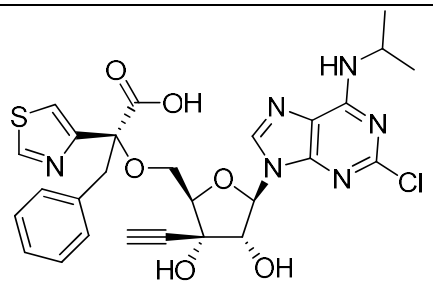
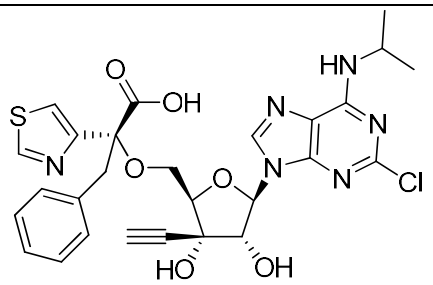
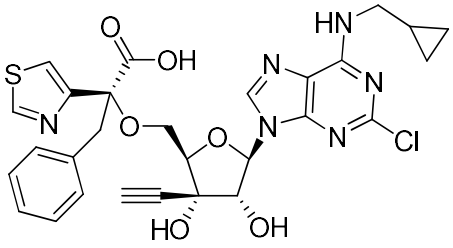
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
148		ND	0,08
149		ND	0,11
150		ND	0,16
151		ND	0,25

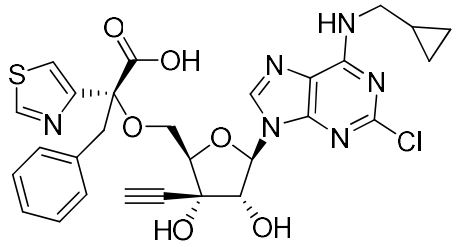
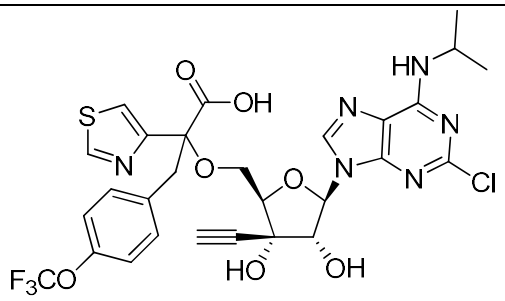
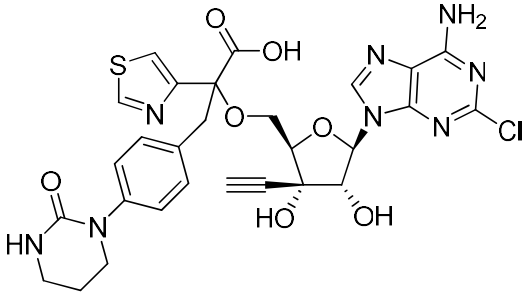
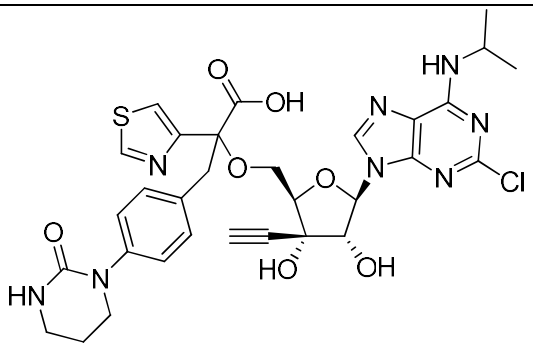
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
152		**ND**	**0,05**
153		**ND**	**0,48**
154		**ND**	**2**
155		**ND**	**2**

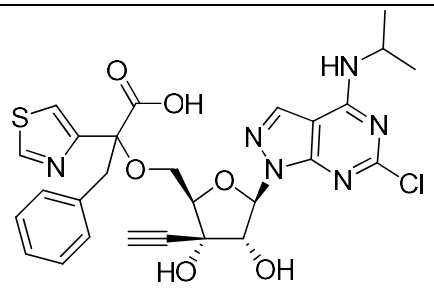
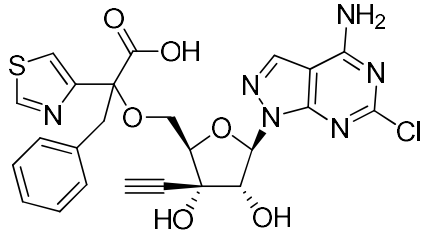
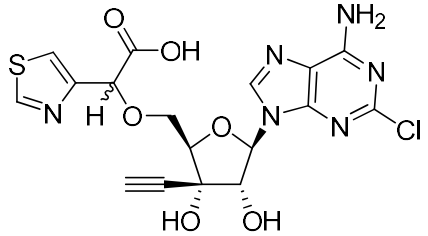
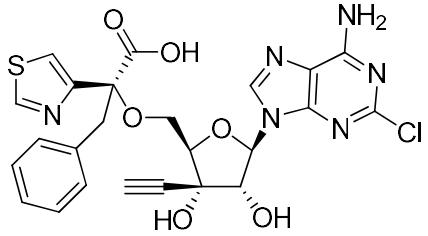
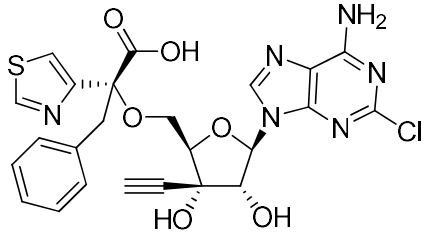
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
156		ND	0,14
157		ND	0,37
158		ND	8
159		ND	476

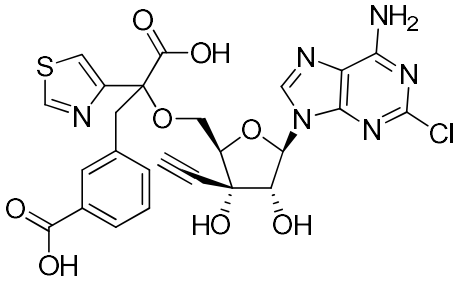
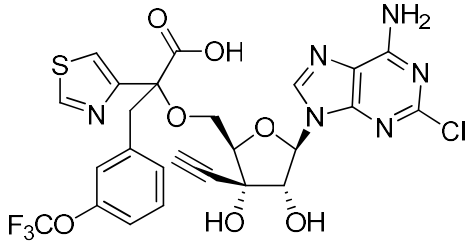
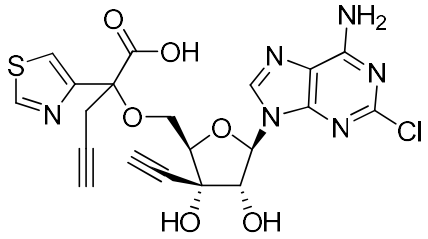
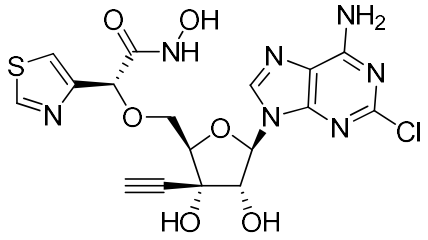
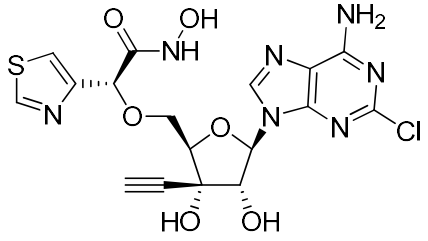
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
160		ND	0,31
161		ND	561
162		ND	0,42
163		ND	>100

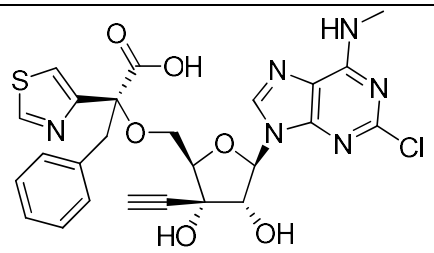
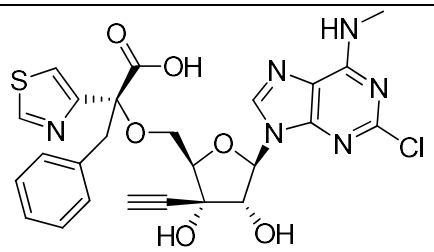
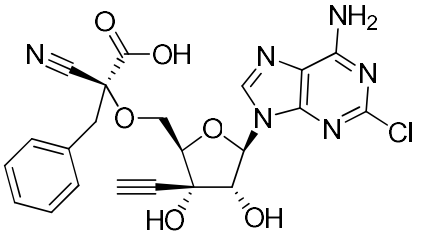
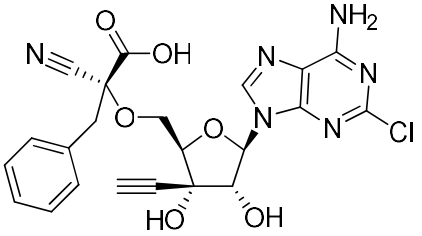
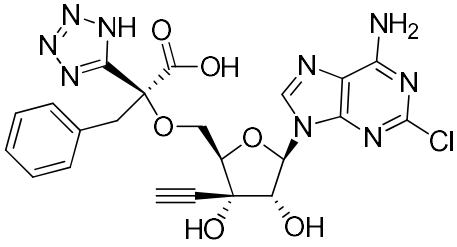
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
164		ND	261
165		ND	45
166		ND	145
167		ND	139

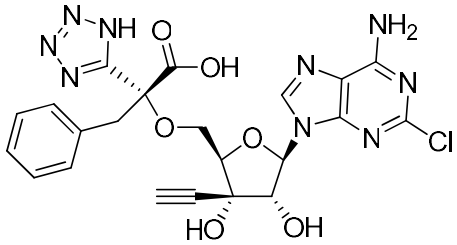
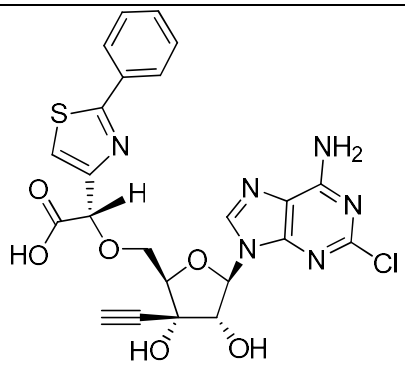
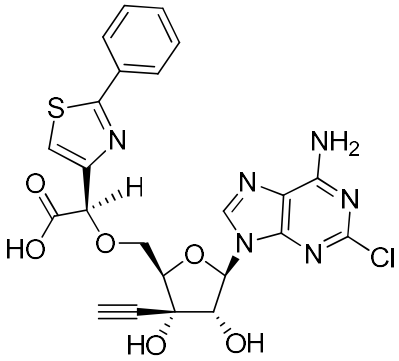
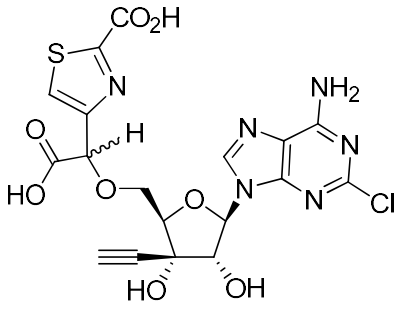
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
168		ND	14
169		ND	162
170		ND	8
171		ND	96
172		ND	6

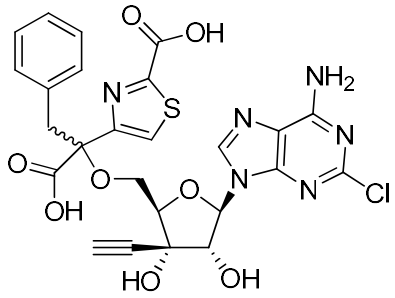
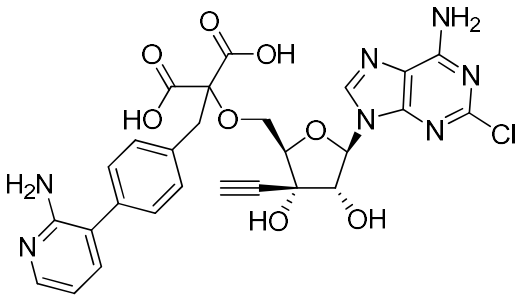
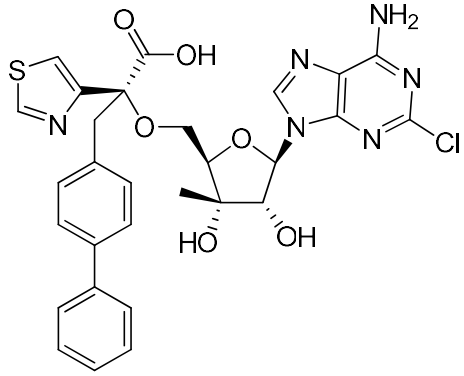
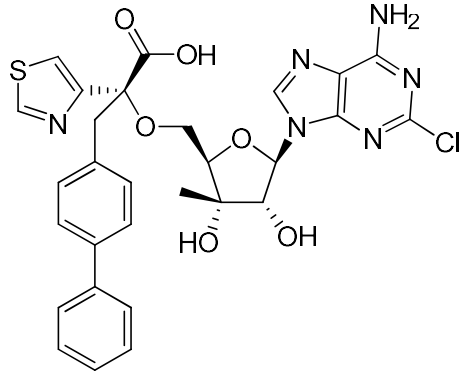
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
173		ND	112
174		ND	17
175		ND	1
176		ND	5

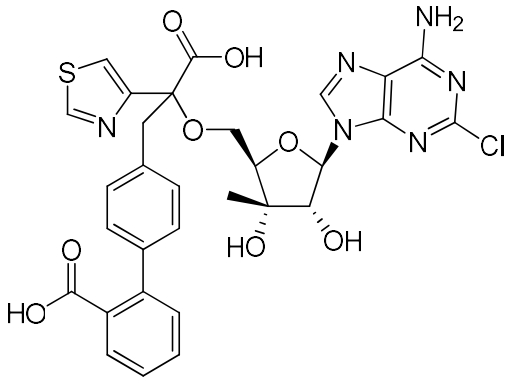
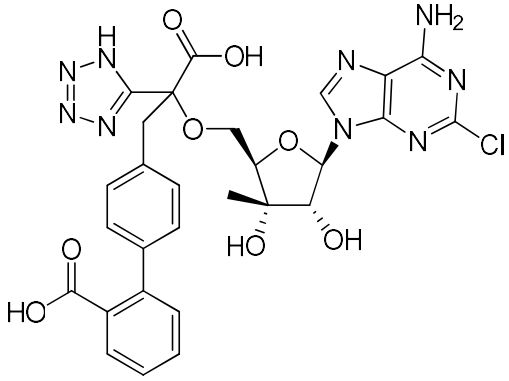
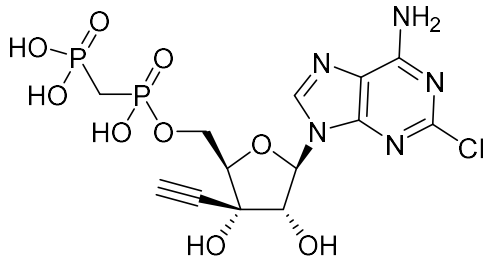
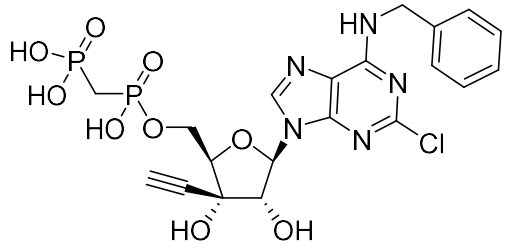
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
177		ND	ND
178		ND	ND
179		320	ND
180		9	ND
181		21	ND

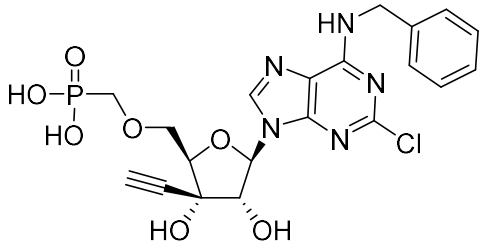
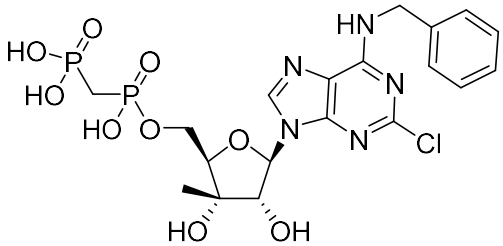
N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
182		24	ND
183		56	ND
184		102	ND
185		11748	ND
186		8833	ND

N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
187		10	ND
188		134	ND
189		1851	ND
190		9316	ND
191		7	ND

N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
192		25	ND
193		263	ND
194		336	ND
195		236	ND

N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
196		82	ND
197		ND	0,73
198		2268	ND
199		5757	ND

N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
200		6091	ND
201		204	ND
202		148	ND
203		4,2	ND

N.º de ejemplo	Compuesto	IC50 de CD73 del Ensayo 1 (nM)	IC50 CD73 del Ensayo 2 (nM)
204		**100**	**ND**
205		**12**	**ND**

Ejemplo 207

Activación de la respuesta inmunitaria dirigida al tumor con inhibidores de CD73

Las células EG7 se implantaron de forma subcutánea en ratones C57BL/6. Se administró el Compuesto 9 (50 mg/kg) o un vehículo de forma oral BID, comenzando el día uno luego del implante (N=10 por grupo). Los tumores se extirparon en el día 14 y se analizaron mediante citometría de flujo. El Compuesto 9 aumentó el % de linfocitos CD8+ de linfocitos CD45+ como se muestra en la **FIG. 1A** (* indica $p < 0,05$). Las células EG7 se implantaron de forma subcutánea en ratones C57BL/6. El anticuerpo anti-CD8 se dosificó i.p. en los días -1, 0, 5 y 10. Se dosificó el Compuesto 9 (50 mg/kg) o el vehículo BID comenzando el día 1. La **FIG.** 1B muestra que la falta de linfocitos T CD8+ invierte la eficacia (**** indica $p<0,0001$ con respecto al Compuesto 9 + anti-CD8). El Compuesto 9 solo mostró más de una reducción de volumen tumoral que la combinación del Compuesto 9 que el anticuerpo anti-CD8.

Ejemplo 208

Inversión de la supresión mediada por AMP de los linfocitos T CD8+ mediante el uso de inhibidores de CD73

Los linfocitos T CD8+ humanos se etiquetaron con CellTrace CFSE y luego se incubaron previamente con un inhibidor de adenosina deaminasa y el Compuesto 9 o el vehículo durante 20 minutos. Se

agregó AMP 20 μM para la evaluación de la proliferación de linfocitos T y la expresión de CD25. Se agregó AMP 10 μM para la evaluación de la producción de citocina. Los linfocitos T se activaron con α-CD3, α-CD28, y hIL2. Luego de 4 días, la proliferación y la expresión de CD25 fueron evaluadas mediante citometría de flujo y los niveles de citocina en el sobrenadante se midieron mediante ELISA. Se determinaron EC_{50} mediante el uso de una ecuación de curva de dosis-respuesta de cuatro parámetros. **La FIG. 2A** representa la EC_{50}=11,6 nM para la proliferación de linfocitos T CD8+. **La FIG. 2B** representa la EC_{50}=9,6 nM para la activación de linfocitos T CD8+. **La FIG. 2C** representa la EC_{50}=4,5 nM para la producción de IFNy. **La FIG. 2D** representa la EC_{50}=5.6 nM para la producción de granzima B.

Ejemplo 209

Selectividad de inhibidores de CD73

Los compuestos de la invención son selectivos para CD73 y no exhiben efectos proliferativos. Mediante el uso del Compuesto 9, la actividad de superficie de células CD39 se evaluó con el uso de K562 que expresaban CD39 humana y Kinasa-Glo. La actividad de ENTPD2 y ENTPD3 humana recombinante se evaluó con el uso de un ensayo verde de malaquita. Cada una de las enzimas CD39, ENTPD2 y ENTPD3 mostraron todas un IC_{50} de >10 000 nM. El Compuesto 9 se analizó en el panel de análisis de seguridad Eurofins y el panel de perfil de cinasa Eurofins Express Discovery. En el panel de seguridad se inhibieron 1/87 objetivos a >50 % a 10 μM del Compuesto 9. La enzima PDE3 fue inhibida a 59 %. En el Panel de cinasa, ninguno de los 45 objetivos fueron inhibidos a >50 %. Adicionalmente, el Compuesto 9 no mostró efectos antiproliferativos contra tres líneas celulares. La viabilidad de células EG7 y A375 tratadas con 100 μM del Compuesto 9 se midió mediante el uso de CellTiter-Glo luego de 3 días. La proliferación de linfocitos T CD8+ humanos se midió mediante citometría de flujo luego 4 días de tratamiento con 100 μM del Compuesto 9 mediante el uso del kit de proliferación de células CellTrace CFSE. **La FIG.** 3A muestra el % de supervivencia celular comparable de células EG7, una línea celular de linfoma de linfocitos T de ratón. **La FIG. 3B** muestra el % comparable de supervivencia celular de células A375, una línea celular de melanoma humano. **La FIG. 3C** muestra el % comparable de células divididas de linfocitos T CD8+ humanos.

Ejemplo 210

Inhibición de CD73

La potencia del Compuesto 9 se evaluó contra células CD73 y SK-MEL-28 que expresan CD73 con el uso de un ensayo verde de malaquita. La inhibición de CD73 en plasma se midió mediante LC/MS para evaluar la conversión de $^{15}N_5$-AMP en $^{15}N_5$-ADO. **La FIG.** 4A indica la inhibición nanomolar de células CD73 de fuentes humanas y de ratón. **La FIG. 4B** representa el IC_{50}=0,17 nM para células CD73 recombinantes humanas. **La FIG. 4C** representa la IC_{50}=0,38 nM para células CD73 en plasma

humano. La inhibición de CD73 en plasma se midió mediante LC/MS para evaluar la conversión de $^{15}N_5$-AMP en $^{15}N_5$-ADO. **La FIG. 4D** representa la IC_{50}=0,21 nM para la superficie celular de CD73 humana.

Ejemplo 211

Farmacodinámicas de la dosificación oral con el inhibidor de CD73

Se administró una dosis única del Compuesto 9 (50 mg/kg) oralmente a ratones y se recolectó el plasma en los momentos indicados. Se midieron los niveles del Compuesto 9 mediante LC/MS. El IC_{50} en plasma de ratón fue de 1 nM como se muestra en la **FIG. 5A.** El plasma se recolectó de los ratones 2 horas luego de la dosis y se le agregó $^{15}N_5$-AMP y un inhibidor de TNAP. Se midieron los niveles de $^{15}N_5$-ADO mediante LC/MS. **La FIG.** 5B representa el 92 % de las células CD73 en plasma de ratón.

Ejemplo 212

Eficacia del agente único de inhibidores de CD73 oralmente dosificados

Los compuestos de la invención muestran efectos antitumorales potentes, evidenciados en la reducción del volumen tumoral en un modelo de ratón. En un modelo, las células EG7 se implantaron de forma subcutánea en ratones C57BL/6. Se administró el Compuesto 9 o un vehículo de forma oral BID, comenzando el día uno luego del implante (N=10 por grupo). **La FIG. 6A** representa la disminución adicional en el volumen tumoral con un aumento en la dosis del Compuesto 9. En otro modelo, las células EG7 se implantaron de forma subcutánea en ratones C57BL/6. Se administró el Compuesto 9 de forma oral BID (100 mg/kg), comenzando el día uno luego del implante (N=10 por grupo). El vehículo se administró oralmente comenzando el día uno luego del implante (N=20) hasta el día cinco luego del implante, momento en el cual los ratones se aleatorizaron según volumen tumoral en dos grupos. El Compuesto 9 (100 mg/kg) o el vehículo se administraron oralmente BID a N=10 por grupo comenzando el día seis luego del implante. **La FIG. 13A** representa la disminución del volumen tumoral con la administración del Compuesto 9 a ratones con los tumores establecidos. **Las FIGS. 13B-D** muestran replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. **La FIG. 13B** es un vehículo. **La FIG. 13C** es la dosificación del Compuesto 9 iniciada en el día 1. **La FIG. 13D** es el Compuesto 9 iniciada en el día 6. En otro modelo, las células CT26 se implantaron de forma subcutánea en ratones Balb/c. Se administraron 100 mg/kg del Compuesto 9 o un vehículo de forma oral BID, comenzando el día uno luego del implante (N=10 por grupo). **La FIG.** 6B representa la disminución del volumen tumoral en comparación con el vehículo. **** indica p<0,0001 con respecto al vehículo; NS indica que no es significativo (ANOVA de doble vía).

Ejemplo 213

Eficacia del inhibidor de CD73 en combinación con agentes inmunooncológicos y quimioterapéuticos.

Las células EG7 se implantaron de forma subcutánea en ratones C57BL/6 para cada experimento. Se

dosificó el anticuerpo anti-PD-L1 (5 mg/kg) i.p. en los días de estudio 3, 5, 7, 9, 11, 13. Se administró el Compuesto 9 (100 mg/kg) o el vehículo BID comenzando un día después del implante. La FIG. **7A** representa la reducción en el volumen tumoral con el agente individual y terapia de combinación. ** indica p<0,01; **** indica p<0,0001 (ANOVA de dos vías). **Las FIGS. 7B-7E** muestran las replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. **La FIG.** 7B es un vehículo, la FIG. 7C es un anticuerpo anti-PD-L1, la FIG. 7D es el Compuesto 9 y la FIG. **7E** es el Compuesto 9 + anti-PD-L1.

Se dosificó oxaliplatino i.p. 6 mg/kg en los días de estudio 7 y 14. Se administró el Compuesto 9 (100 mg/kg) o el vehículo BID comenzando un día después del implante. La FIG. **8A** representa la reducción en el volumen tumoral con el agente individual y terapia de combinación. **** indica p<0,0001 (ANOVA de dos vías). **Las FIGS. 8B-8E** muestran las replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. **La FIG.** 8B es un vehículo, la FIG. **8C** es oxaliplatino, la FIG. 8D es el Compuesto 9 y la FIG. **8E** es el Compuesto 9 + oxaliplatino.

La doxorrubicina se dosificó i.v. 2,5 mg/kg en los días de estudio 7 y 14. Se administró el Compuesto 9 (50 mg/kg) o el vehículo BID comenzando un día después del implante. La FIG. **9A** representa la reducción en el volumen tumoral con el agente individual y terapia de combinación. * indica p<0,05; *** indica p<0,001 (ANOVA de dos vías). **Las FIGS. 9B-9E** muestran las replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. **La FIG.** 9B es un vehículo, la FIG. **9C** es doxorrubicina, la FIG. 9D es el Compuesto 9 y la FIG. **9E** es el Compuesto 9 + doxorrubicina.

Se dosificó docetaxel i.p. 5 mg/kg en los días de estudio, 5, 12 y 19. Se administró el Compuesto 9 (100 mg/kg) o el vehículo BID comenzando un día después del implante. La FIG. **12A** representa la reducción en el volumen tumoral con el agente individual y terapia de combinación. * indica p<0,05; **** indica p<0,0001 (ANOVA de dos vías). **Las FIGS. 12B-10E** muestran las replicaciones individuales de esta medición para cada dosificación. **La FIG.** 12B es un vehículo, la FIG. 12C es docetaxel, la FIG. 12D es el Compuesto 9 y la FIG. **12E** es el Compuesto 9 + docetaxel.

Ejemplo 214

Eficacia del inhibidor de CD73 en múltiples tumores

Se obtuvo suero de Discovery Life Sciences. Se incubó suero de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de ovario, cáncer de mama triple negativo y cáncer de esófago con una dilución en serie del Compuesto 9 en presencia de un inhibidor de TNAP. La conversión de $^{15}N_5$-AMP a $^{15}N_5$-ADO se midió mediante LC/MS. **La FIG.** 10A representa la inhibición subnanomolar de suero de HNSCC. **La FIG.** 10B representa la inhibición subnanomolar de suero de cáncer de ovario. **La FIG.** 10C representa la inhibición subnanomolar de suero de TNBC. **La FIG.** 10D representa la inhibición subnanomolar de suero de cáncer de ovario.

Ejemplo 215

Expresión de CD73 en múltiples tumores humanos

La **FIG. 11** representa los niveles de expresión de ARNm normalizados de CD73 en tejidos tumorales y normales. Los niveles de expresión de CD73 (NT5E) se obtuvieron de las bases de datos de TCGA (tumor) o GTEX (normal) mediante el uso de la plataforma UCSC Xena y se analizó mediante el uso de una prueba t no emparejada. La expresión de CD73 como se mide mediante un Log_2 (Conteo normalizado +1) fue mayor que el vehículo para tumores de células claras de páncreas, de esófago, de estómago, de cabeza y cuello, de colon, de pulmón y de riñón.

Incorporación por referencia

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento se incorporan aquí como referencia en su totalidad, como si cada publicación o patente individual estuviera específicamente e individualmente indicada para ser incorporada como referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones en este documento.

Equivalentes

Aunque se han discutido modalidades específicas de la presente invención, la descripción anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención se harán evidentes para los expertos en la materia luego de la revisión de esta descripción y las reivindicaciones a continuación. El alcance completo de la invención debe determinarse por referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la descripción, junto con tales variaciones.