

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 567**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/435** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2005** **E 12193759 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 2561872**

54 Título: **Compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos y 3,5,7-trisustituidos y profármacos de los mismos**

30 Prioridad:

**17.12.2004 US 636634 P**

**17.12.2004 US 636633 P**

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

**26.12.2014**

73 Titular/es:

**ANADYS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**1 DNA Way**

**South San Francisco, CA 94080 , US**

72 Inventor/es:

**WEBBER, STEPHEN, E.;**

**HALEY, GREGORY, J.;**

**LENNOX, JOSEPH, R.;**

**XIANG, ALAN, XIN y**

**RUEDEN, ERIK, J.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 525 567 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos y 3,5,7-trisustituidos y profármacos de los mismos

## Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos y 3,5,7-trisustituidos y a profármacos de los mismos que tienen actividad inmunomoduladora. La invención también se refiere al uso terapéutico o profiláctico de tales compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, administrando cantidades eficaces de tales compuestos y profármacos.

## 10 Antecedentes de la invención

- Las últimas décadas han visto expandirse esfuerzos significativos en la exploración de posibles usos terapéuticos de análogos de guanina y nucleósidos de los mismos. Actualmente están comercializándose varios análogos de nucleósido como fármacos antivirales, incluyendo inhibidores de transcriptasa inversa del VIH tales como AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC y el análogo de nucleósido de guanosina abacavir. Sin limitarse a ninguna teoría particular, los
- 15 análogos de nucleósido pueden proporcionar beneficios inhibiendo directamente el patógeno o tumor, mediante estimulación de funciones inmunitarias del huésped o alguna combinación de estos u otros mecanismos.

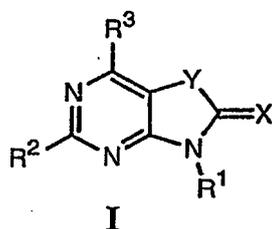
- Uno de los análogos de guanosina estudiados con actividad inmunomoduladora demostrada es 5-amino-3-(β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7(3H,6H)diona(7-tia-8-oxoguanosina). Por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.041.542 concedida a Robins *et al.* se da a conocer que determinados nucleósidos de pirimido[4,5-d]pirimidina son eficaces en el tratamiento contra L1210 en ratones BDF1. Además, en las patentes
- 20 estadounidenses n.ºs 5.041.426 y 4.880.784 concedidas a Robins *et al.* se dan a conocer 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidinas que demuestran inmunoactividad significativa, incluyendo proliferación de células de bazo murinas y actividad *in vivo* contra el virus del bosque de Semliki. Varias publicaciones también han descrito derivados distintos de glicosilo del resto tiazolo[4,5-d]pirimidina. Véanse, por ejemplo, las patentes
- 25 estadounidenses n.ºs 5.994.321 y 5.446.045; Revankar *et al.*, J. Het. Chem., 30, 1341-49 (1993); Lewis *et al.*, J. Het. Chem., 32, 547-56 (1995).

## Sumario de la invención

- La presente invención describe compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos y 3,5,7-trisustituidos novedosos según las reivindicaciones 1-6, profármacos farmacéuticamente activos, metabolitos
- 30 farmacéuticamente activos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inmunomoduladores.

En otra realización, la presente invención abarca el uso según las reivindicaciones 7-10 para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención.

- 35 En el presente documento se dan a conocer compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos y 3,5,7-trisustituidos de fórmula I



en la que

X es O o S,

- 40 Y es O o S,

R<sup>1</sup> es H, alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo,

R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHR<sup>5</sup>, -N=CHNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>3</sup> es H, Cl, Br u OR<sup>8</sup>,

R<sup>4</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> u -O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>),

R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o junto con nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

R<sup>8</sup> es -CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

5 R<sup>9</sup> es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> u OR<sup>5</sup>,

R<sup>10</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> u OR<sup>5</sup>,

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o -C(O)R<sup>4</sup>,

en la que cuando X es O, Y es S y R<sup>3</sup> es H, Cl, Br u OR<sup>8</sup>, R<sup>1</sup> no es H o β-D-ribosa o ésteres de la misma,

10 en la que los restos alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

hidrógeno,

alcanoílo,

alquilamina,

amino,

15 arilo, cicloalquilo, heterociclilo,

azido,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en la que cada uno de los cuales puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos,

carboxilo,

20 ciano,

halo,

hidroxilo,

mercapto,

nitro,

25 tioalquilo,

-N=N-NH<sub>2</sub>,

30 -C(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)<sub>2</sub>-(aril), -C(O)<sub>2</sub>-(cicloalquil), -C(O)<sub>2</sub>-(heterociclil), -O-(haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)dialquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-amino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-alquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-amino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-alquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-dialquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-dialquilamino, -O-arilo, -O-heterociclilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(aril), -NHC(O)-(cicloalquil), -NHC(O)-(heterociclil), -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)dialquilamina, NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)amino, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O) alquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)dialquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)N(H)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-amino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-alquilamino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-dialquilamino, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S-(heterociclil), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(aril), -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-amino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-alquilamino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-dialquilamino, -NHS(O)<sub>2</sub>-(cicloalquil), -NHS(O)<sub>2</sub>-(heterociclil), -NHS(O)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)(aril), -NHS(O)(cicloalquil), -NHS(O)(heterociclil),

40 -NHS(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(aril), -NHS(cicloalquil) y -NH-S-(heterociclil),  
en la que cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar además opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de

amino,

alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con

ciano,

halo y

5 nitro

o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

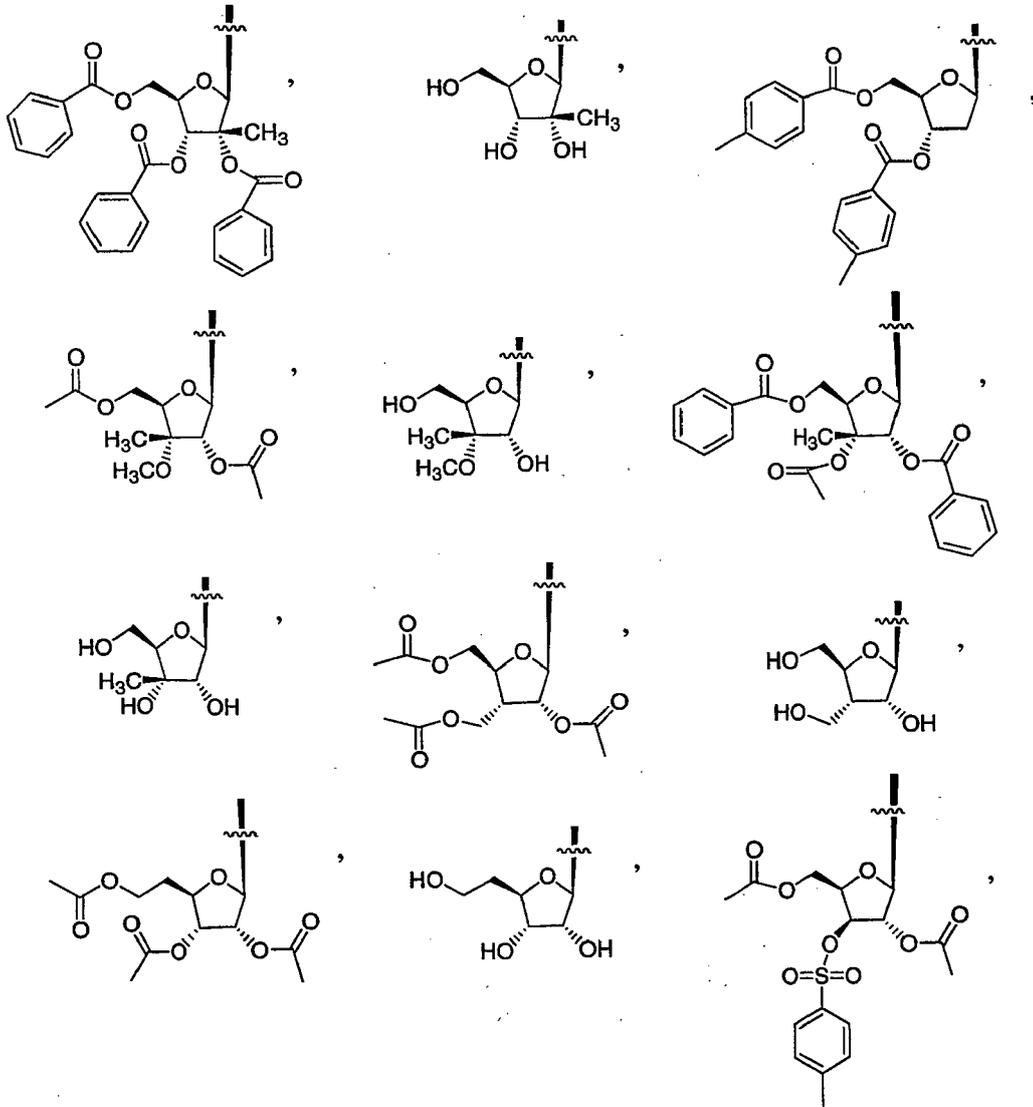
La fórmula I abarca los compuestos 22, 23, 29, 30, 75, 76, 79 de la invención.

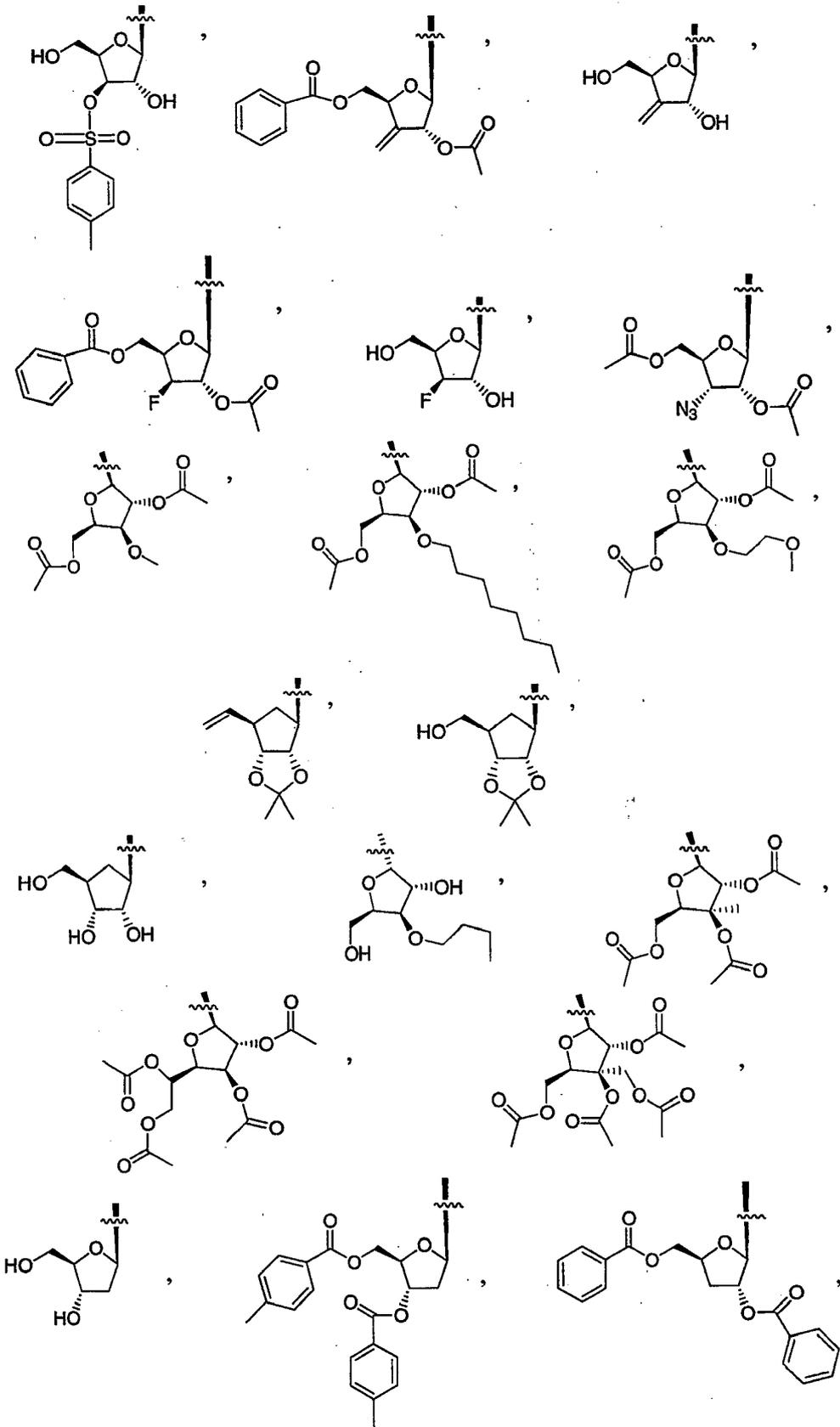
En el presente documento, se da a conocer la fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>.

En el presente documento, se da a conocer la fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es H.

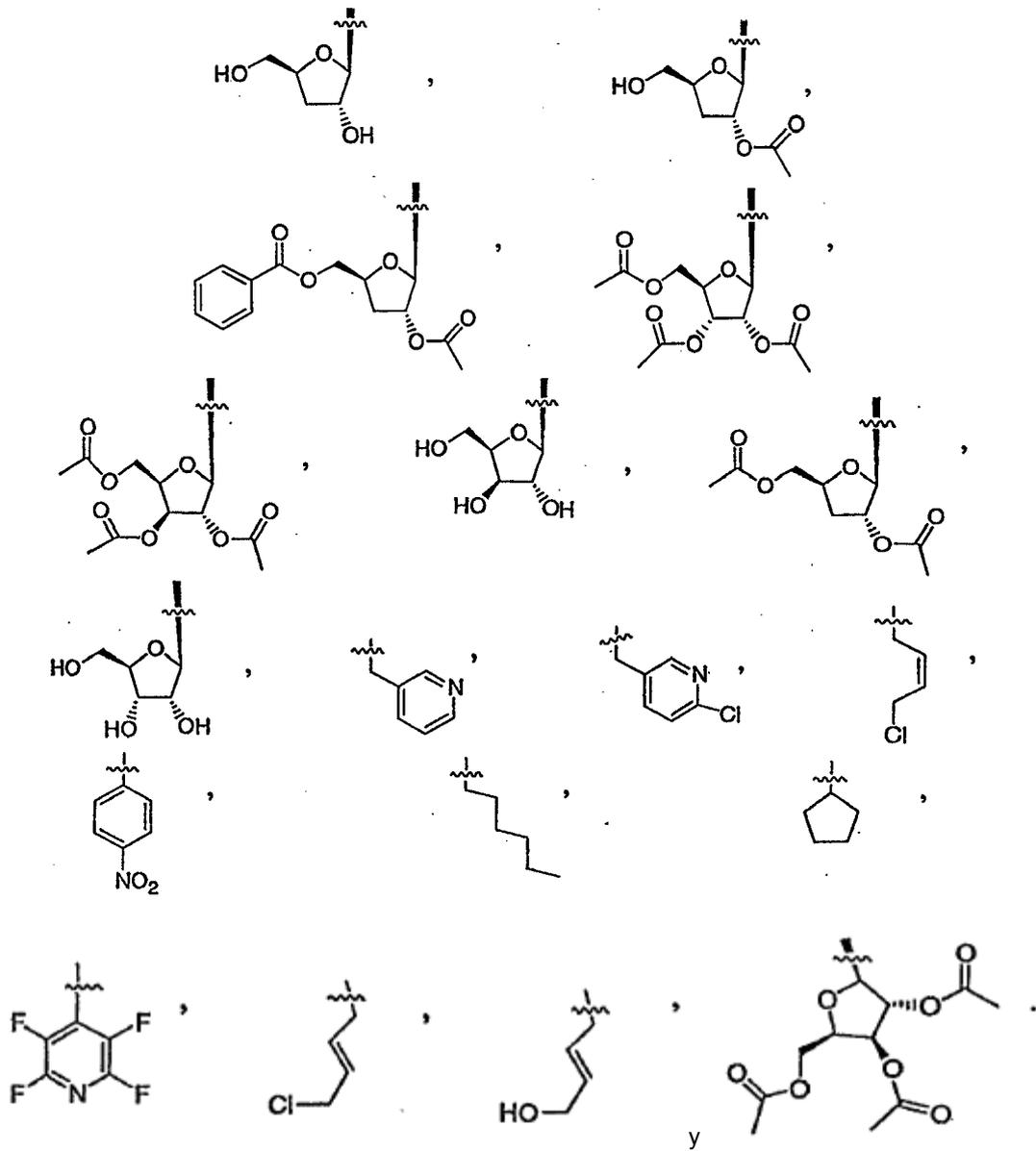
10 En el presente documento, se da a conocer la fórmula I, en la que X es O e Y es S.

En el presente documento, se da a conocer la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> se selecciona de

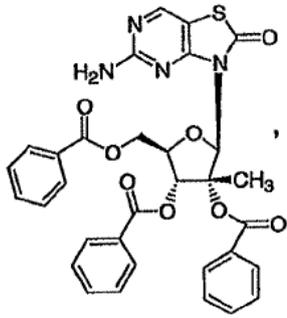




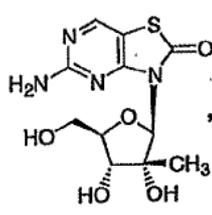
5



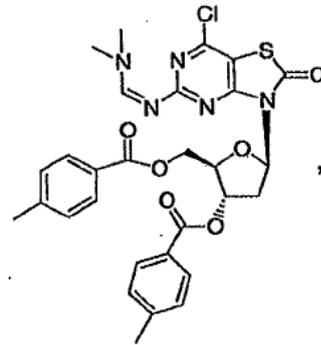
En el presente documento se dan a conocer compuestos de fórmula I seleccionados de



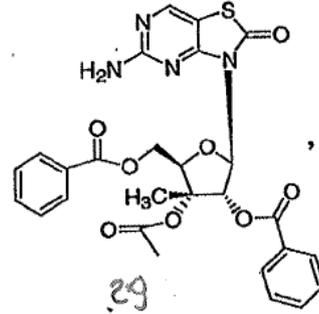
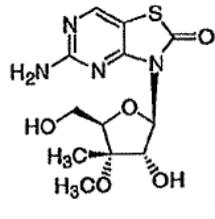
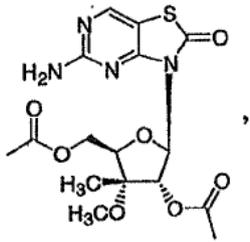
22

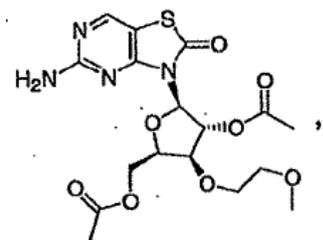
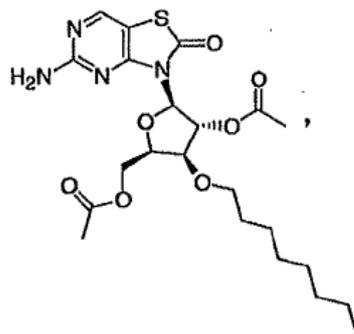
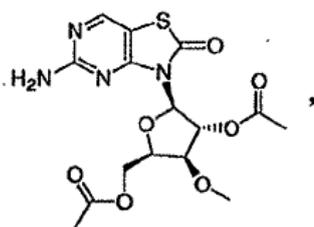
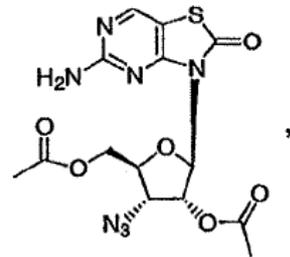
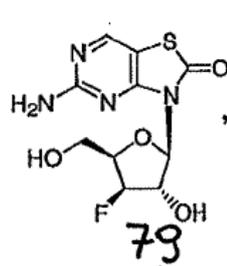
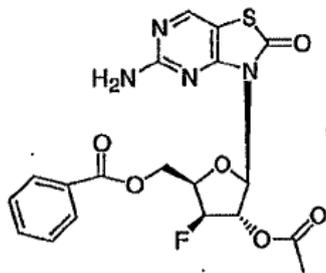
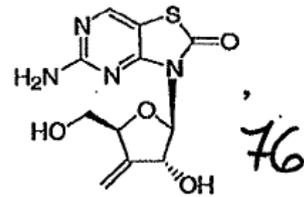
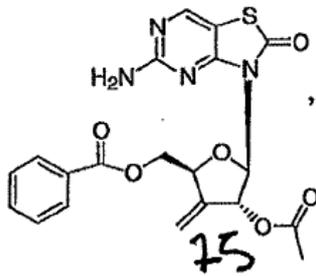
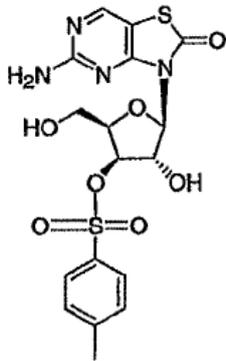
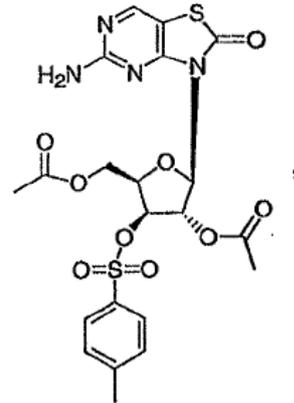
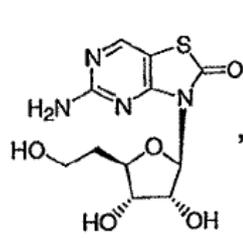
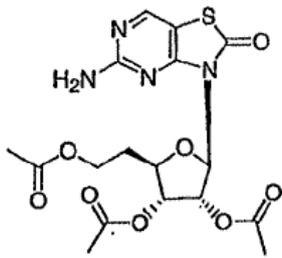
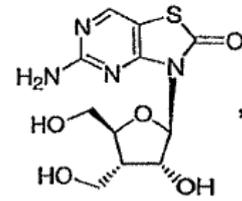
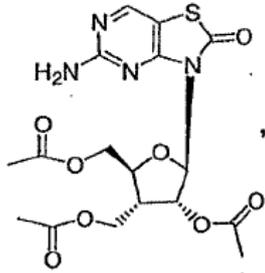
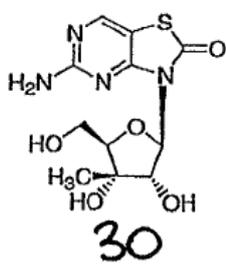


23

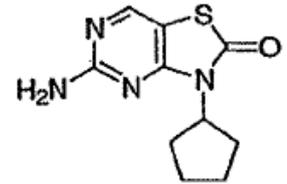
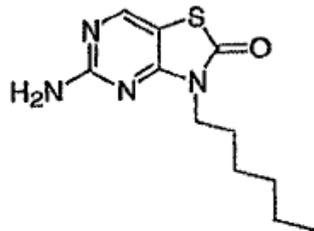
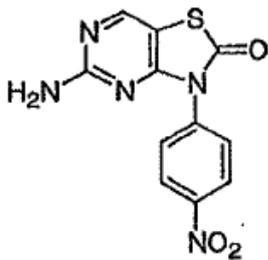
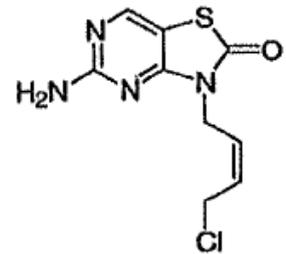
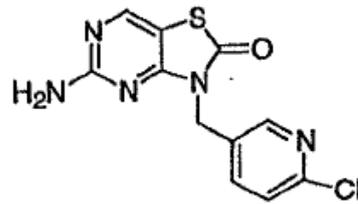
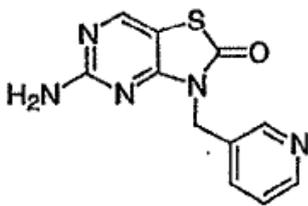
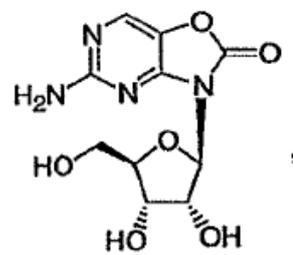
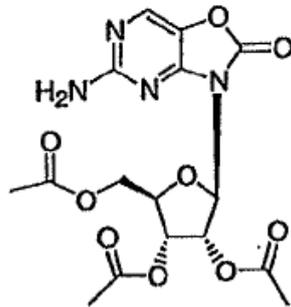
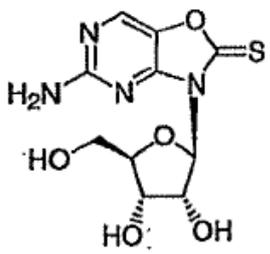
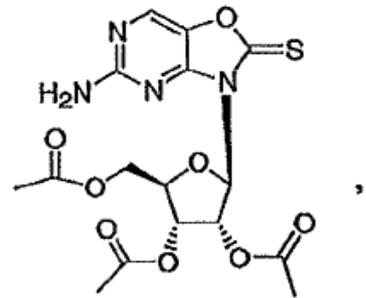
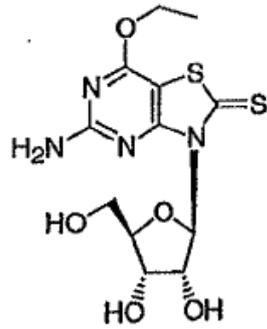
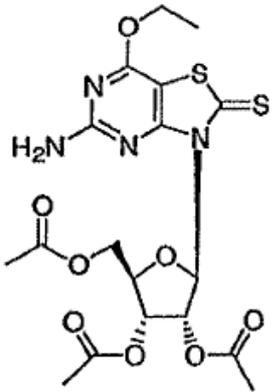
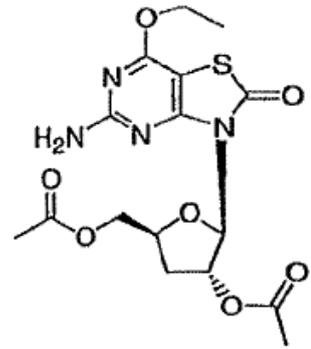
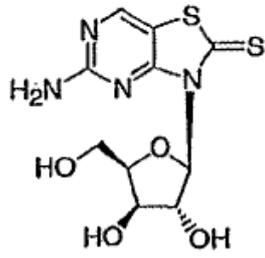
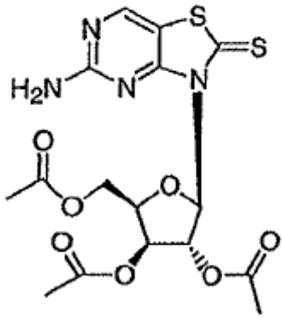


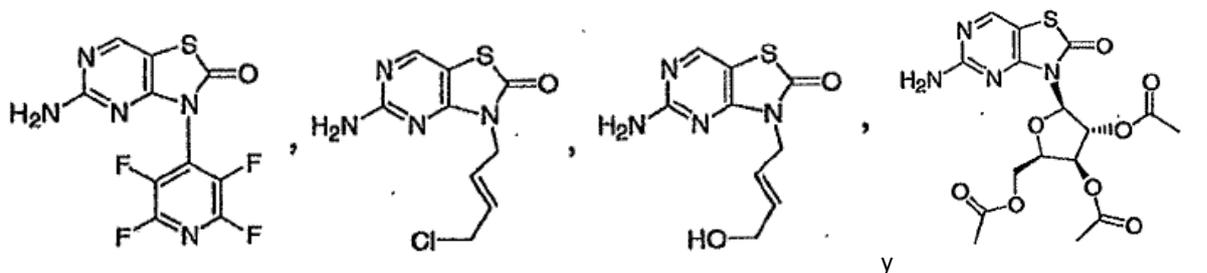
29





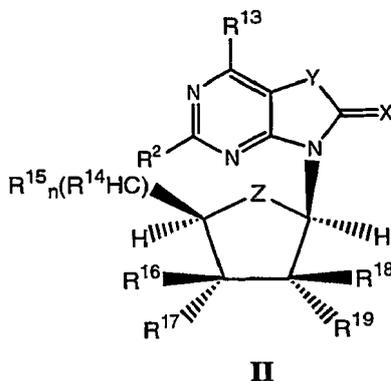






y en los que los compuestos 22, 23, 29, 30, 75, 76 y 79 son compuestos de la invención.

En el presente documento se dan a conocer compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituídos y 3,5,7-trisustituídos de fórmula II



5

en la que

X es O o S,

Y es O o S,

Z es O o CH<sub>2</sub>,

10 R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHR<sup>5</sup>, -N=CHNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>4</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> u -O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>),

R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o junto con nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

15 R<sup>13</sup> es OH o SH,

R<sup>14</sup> es H, -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-alquilo C<sub>1-18</sub>,

R<sup>15</sup> es OH, alquenilo, -OC(O)-alquilo C<sub>1-18</sub>, -OC(O)arilo u -OC(O)heterociclilo,

20 R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, y R<sup>19</sup> son independientemente H, halo, N<sub>3</sub>, alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>20</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)-alquilo C<sub>1-18</sub>, -OC(O)arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son un alquenilo, o R<sup>17</sup> y R<sup>19</sup> se combinan entre sí para formar un anillo dioxol,

R<sup>20</sup> es H o alquilo,

m es 0 ó 1,

n es 1 ó 2,

en la que si R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>, entonces debe estar presente uno de los siguientes:

25 Z es CH<sub>2</sub>;

o bien n es 2 o bien m es 1;

## ES 2 525 567 T3

al menos uno de R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> es halo, N<sub>3</sub>, alquilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>20</sup> en el que m es 1, y en la que si R<sup>17</sup> es N<sub>3</sub>, entonces R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> no son H, y en la que si R<sup>17</sup> es OH y R<sup>16</sup> y R<sup>19</sup> son H, entonces R<sup>18</sup> no es F; o

R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son un alquenoilo,

5 en la que los restos alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

hidrógeno,

alcanoílo,

alquilamina,

amino,

10 arilo, cicloalquilo, heterociclilo,

azido,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en la que cada uno de los cuales puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos,

carboxilo,

15 ciano,

halo,

hidroxilo,

mercapto,

nitro,

20 tioalquilo,

-N=N-NH<sub>2</sub>,

25 -C(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)<sub>2</sub>-(aril), -C(O)<sub>2</sub>-(cicloalquil), -C(O)<sub>2</sub>-(heterociclil), -O-(haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)dialquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-amino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-alquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-amino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-dialquilamino, -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-dialquilamino, -O-arilo, -O-heterociclilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquenoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(aril), -NHC(O)-(cicloalquil), -NHC(O)-(heterociclil), -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)dialquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)amino, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)alquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)dialquilamina, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)N(H)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-amino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-alquilamino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)-dialquilamino, -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-(heterociclil), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(aril), -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-amino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilamino, -NH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-dialquilamino, -NHS(O)<sub>2</sub>-(cicloalquil), -NHS(O)<sub>2</sub>-(heterociclil), -NHS(O)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)(aril), -NHS(O)(cicloalquil), -NHS(O)(heterociclil),

35 -NHS(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(aril), -NHS(cicloalquil) y -NH-S-(heterociclil),  
en la que cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar además opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de

amino,

alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

40 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con

ciano,

halo y

nitro,

45 o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

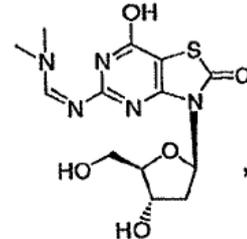
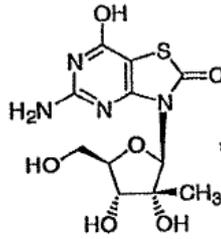
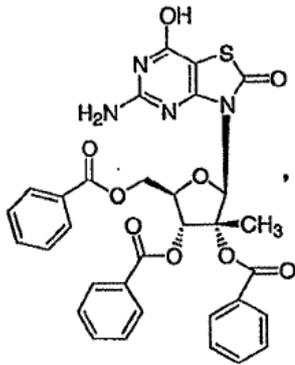
La fórmula II abarca los compuestos 117, 132, 147 y 153 de la invención.

En el presente documento se da a conocer la fórmula II, en la que  $R^2$  es  $NH_2$ .

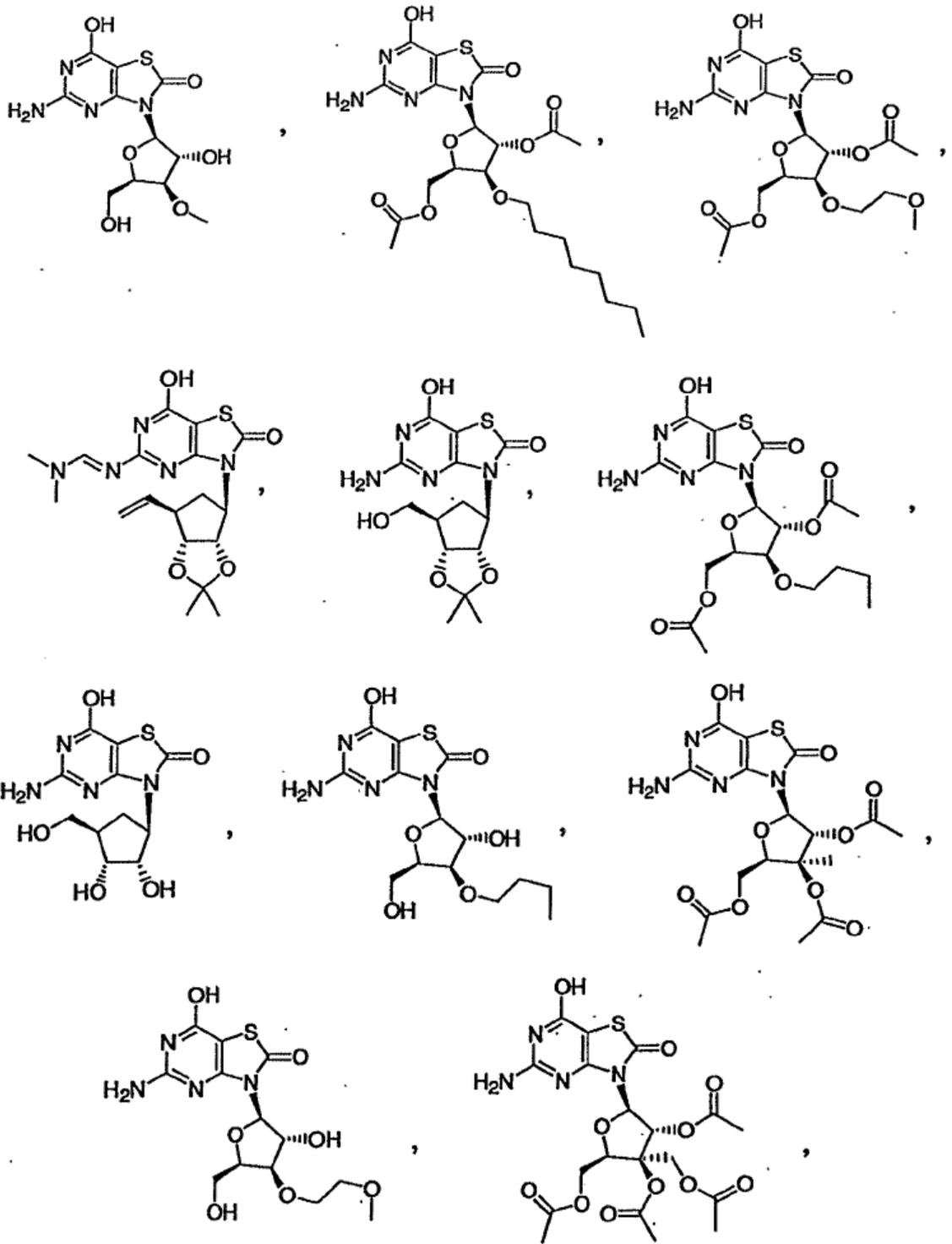
En el presente documento se da a conocer la fórmula II, en la que  $R^{13}$  es OH.

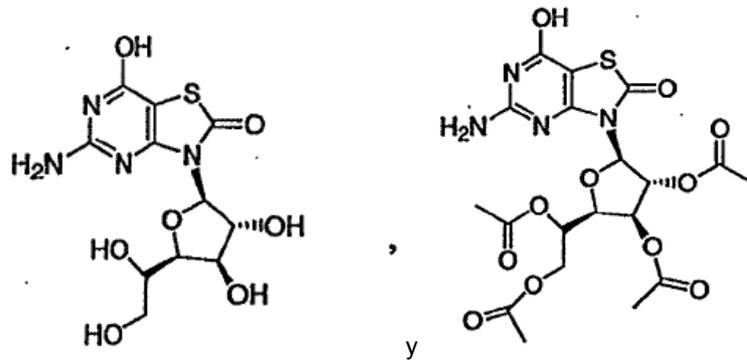
En el presente documento se da a conocer la fórmula II, en la que X es O e Y es S.

5 En el presente documento se dan a conocer compuestos de fórmula II seleccionados de



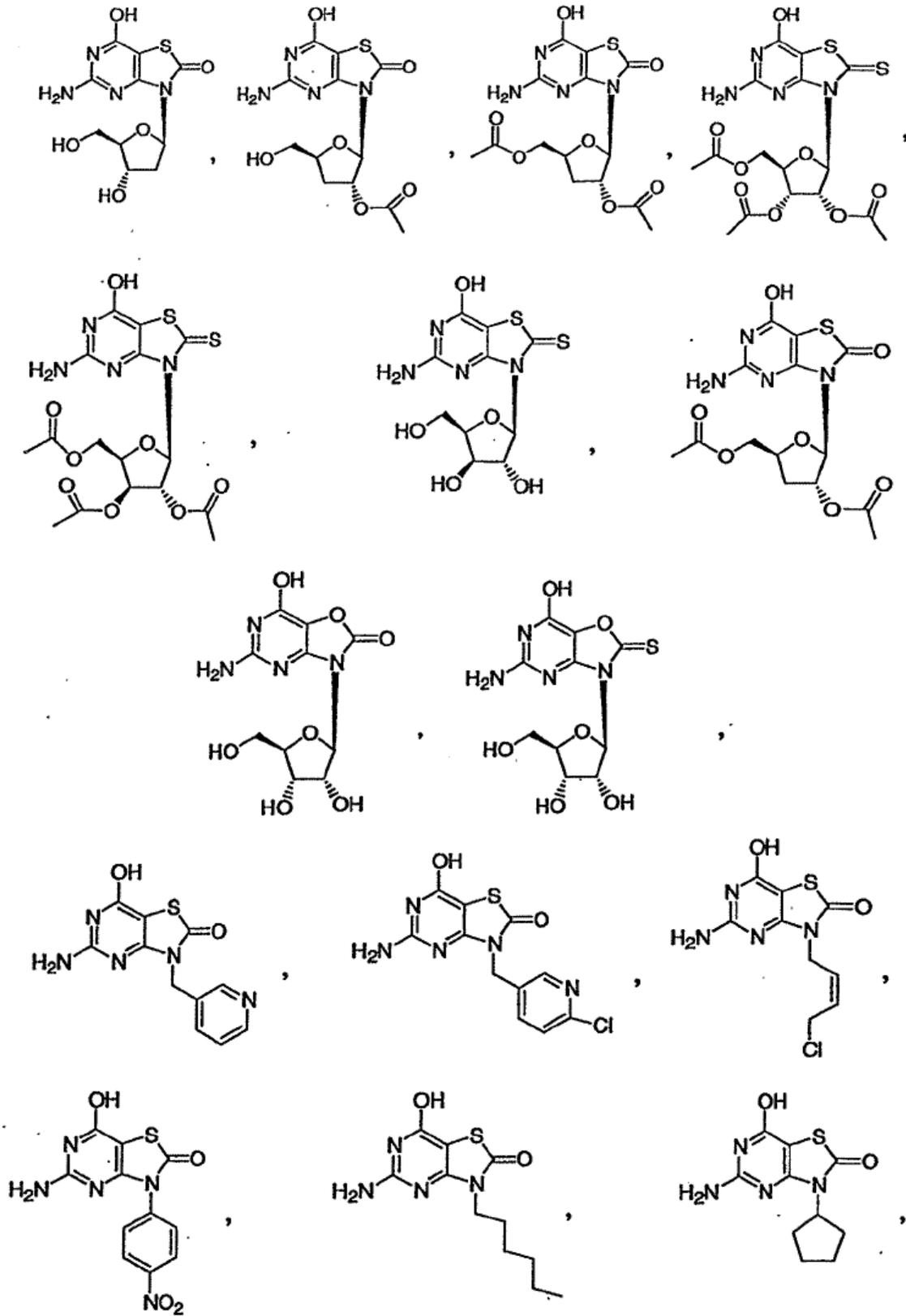


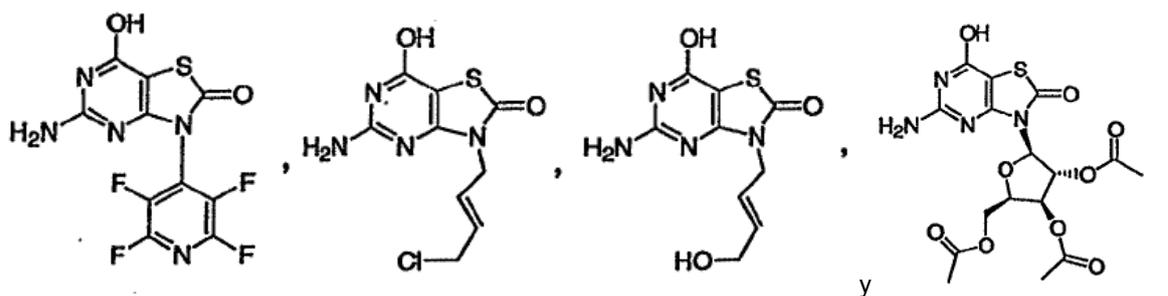




en los que los compuestos 117', 132', 147' y 153' son compuestos de la invención.

En el presente documento se dan a conocer compuestos de 3H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituídos y 3,5,7-trisustituídos seleccionados de





La invención también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención o metabolitos de compuestos de la invención. También se describen métodos ventajosos de preparación de los compuestos de la invención.

5 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención son útiles como potenciadores del sistema inmunitario y tienen determinadas propiedades en el sistema inmunitario incluyendo modulación, mitogenicidad, aumento y/o potenciación o son productos intermedios para compuestos que tienen esas propiedades. Se espera que los compuestos expresen efectos sobre al menos los linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, células dendríticas o linfocitos del sistema inmunitario de un huésped. Debido a estas propiedades son  
10 útiles como agentes antivirales y antitumorales o como productos intermedios para agentes antivirales y antitumorales. Pueden usarse para tratar a un huésped afectado sirviendo como principios activos de composiciones farmacéuticas adecuadas.

Se usan profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención para tratar la gama completa de enfermedades virales en mamíferos, incluyendo seres humanos, administrando al mamífero una  
15 cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos. Las enfermedades virales que se contempla que se traten con compuestos de la invención incluyen infecciones agudas y crónicas provocadas por virus tanto de ARN como de ADN. Sin limitar de ninguna manera la gama de infecciones virales que pueden tratarse, los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de infecciones provocadas por adenovirus, citomegalovirus, virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB),  
20 flavivirus incluyendo virus de la fiebre amarilla y virus de la hepatitis C (VHC), herpes simple de tipo 1 y 2, herpes zoster, virus del herpes humano 6, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus influenza A, virus influenza B, sarampión, virus parainfluenza, poliovirus, poxvirus (incluyendo virus de la viruela y de la viruela de los simios), rinovirus, virus sincitial respiratorio (VSR), múltiples familias de virus que provocan fiebres hemorrágicas, incluyendo los Arenavirus (LCM, virus de Junín, virus Machupo, virus Guanarito y fiebre de Lassa), los Bunyavirus (hantavirus y fiebre del valle del Rift) y Filovirus (Ébola y virus Marburgo), una gama de encefalitis virales incluyendo virus del Nilo occidental, virus de LaCrosse, virus de la encefalitis de California, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus del bosque de Kysanur y virus transmitidos por garrapatas tales como virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

30 Se usan profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias en mamíferos administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos. Se contempla que puede tratarse la gama completa de microorganismos patógenos mediante los compuestos de la presente invención, incluyendo sin limitación los organismos que son resistentes a antibióticos. La capacidad de los compuestos de activar múltiples componentes del sistema inmunitario supera los mecanismos de resistencia que se encuentra comúnmente que reducen la sensibilidad a antibióticos, y por tanto el tratamiento de infecciones en un mamífero provocadas por tales microorganismos resistentes mediante profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención es una utilidad particular de la presente invención.  
35

En otro aspecto de la invención, se usan profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención para tratar tumores en mamíferos administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos. Los tumores o cánceres que se contempla que van a tratarse incluyen, pero no se limitan a, los provocados por virus, y el efecto puede implicar inhibir la transformación de células infectadas por virus a un estado neoplásico, inhibir la propagación de virus de células transformadas a otras células normales y/o detener el crecimiento de células transformadas por virus. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles contra un  
40 amplio espectro de tumores incluyendo, pero sin limitarse a, carcinomas, sarcomas y leucemias. En tal clase se incluyen carcinomas de mama, colon, vejiga, pulmón, próstata, estómago y páncreas y leucemias linfoblástica y mieloide.

Otro aspecto de la invención se refiere a, un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de un producto farmacéutico que  
45 contiene un compuesto de la invención. En este aspecto el efecto puede referirse a la modulación de alguna parte del sistema inmunitario del mamífero, especialmente la modulación de actividades citocinas de Th1 y Th2,  
50

incluyendo, pero sin limitarse a, la familia de las interleucinas, por ejemplo, de IL-1 a IL-12, y otras citocinas tales como TNF alfa, e interferones incluyendo interferón alfa, interferón beta e interferón gamma, y sus efectores aguas abajo. Cuando se produce modulación de citocinas Th1 y Th2, se contempla que la modulación puede incluir la estimulación tanto de Th1 como de Th2, la supresión tanto de Th1 como de Th2, la estimulación o bien de Th1 o bien de Th2, y supresión de la otra, o una modulación bimodal en la que se produce un efecto sobre los niveles de Th1/Th2 (tal como supresión generalizada) a una alta concentración, mientras que se produce otro efecto (tal como estimulación o bien de Th1 o bien de Th2 y supresión del otro) a una concentración inferior.

En otro aspecto de la invención, se administran composiciones farmacéuticas que contienen un profármaco de fórmula I, compuesto de fórmula II o el compuesto de la invención en una dosis terapéuticamente eficaz a un mamífero que está recibiendo fármacos antiinfecciosos no incluidos en los compuestos de la invención. Preferiblemente los compuesto de la invención se administran en una dosis terapéuticamente eficaz con fármaco(s) antiinfeccioso(s) que actúa(n) directamente sobre el agente infeccioso para inhibir el crecimiento de, o destruir, el agente infeccioso.

En otro aspecto, la invención abarca compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de infección por virus de la hepatitis C en un mamífero que lo necesita, preferiblemente en un ser humano que lo necesita

En otro aspecto, la invención abarca compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de infección por virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un profármaco de fórmula I, compuesto de fórmula II u otro compuesto de la invención y un excipiente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención abarca compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de infección por virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional, preferiblemente un agente antiviral o agente antitumoral adicional según sea apropiado para el uso previsto.

En un aspecto preferido de la invención, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 22, 23, 29, 30, 75, 76 o 79 proporciona una mejora de la disponibilidad oral y administración como inmunomodulador. En otro aspecto preferido de la invención, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 22, 23, 29, 30, 75, 76 o 79 proporciona enmascarar la estructura activa a medida que el agente pasa a través del tejido linfóide que recubre el estómago, minimizando así la activación de este tejido y permitiendo una tolerancia oral mejorada.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un gráfico de pg/ml de IFN- $\alpha$  inducido en CMSP humanas a partir del compuesto 134 frente a pg/ml de IFN- $\alpha$  inducido por una concentración idéntica de isatoribina.

La figura 2 muestra un gráfico de pg/ml de IFN- $\alpha$  inducido en CMSP humanas a partir del compuesto 122 frente a pg/ml de IFN- $\alpha$  inducido por una concentración idéntica de isatoribina.

#### Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

Cuando se usan los siguientes términos en esta memoria descriptiva, se usan tal como se define a continuación:

Los términos “comprender” e “incluir” se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitativo.

El término “pirimidina” se refiere a heterociclos monocíclicos nitrogenados.

El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos (incluyendo restos espirocíclicos y bicíclicos en puente y condensados) o una combinación de los restos anteriores. Para que un grupo alquilo tenga restos cíclicos, el grupo debe tener al menos tres átomos de carbono.

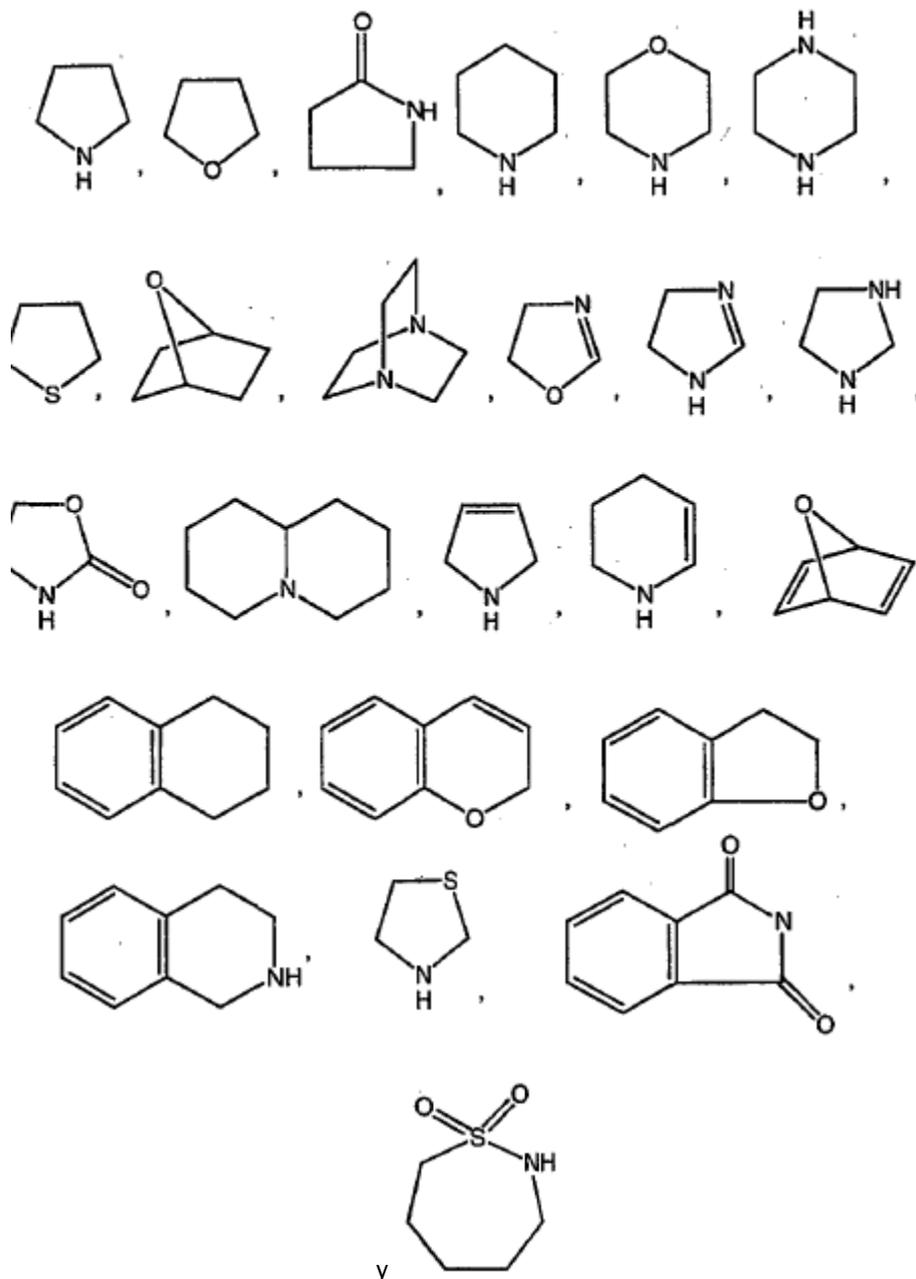
El término “alqueno”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en los que alquilo es tal como se definió anteriormente y que incluyen isómeros E y Z de dicho resto alqueno.

El término “alquino”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

El término “alcoilo”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos O-alquilo en los que alquilo es tal como se definió anteriormente.

El término “Me” significa metilo, “Et” significa etilo, “Ac” significa acetilo, “Bz” significa benzoilo y “Tol” significa toluilo.





El término “inmunomodulador” se refiere a productos naturales o sintéticos que pueden modificar el sistema inmunitario normal o aberrante mediante estimulación o supresión.

- 5 El término “prevenir” se refiere a la capacidad de un compuesto o una composición de la invención para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en pacientes en los que se diagnostica que tienen la enfermedad o que corren el riesgo de desarrollar tal enfermedad. El término también abarca prevenir la progresión adicional de la enfermedad en pacientes que ya padecen o que tienen síntomas de tal enfermedad.

- 10 El término “paciente” o “sujeto” significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc.) o un mamífero, incluyendo animales y mamíferos quiméricos y transgénicos. En el tratamiento o la prevención de infección por VHC, el término “paciente” o “sujeto” significa preferiblemente un mono o un ser humano, lo más preferiblemente un ser humano. En una realización específica el paciente o sujeto está infectado por el, o expuesto al, virus de la hepatitis C. En determinadas realizaciones, el paciente es un paciente humano lactante (0-2 años de edad), niño (2-17 años de edad), adolescente (12-17 años de edad), adulto (18 años de edad y más) o geriátrico (70 años de edad y más). Además, el paciente incluye pacientes inmunocomprometidos tales como pacientes positivos para el VIH, pacientes con cáncer, pacientes que se someten a inmunoterapia o quimioterapia. En una realización particular, el paciente es un individuo sano, es decir, no presenta síntomas de otras infecciones virales.

El término una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto de la invención suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o la prevención de enfermedad viral, para retrasar o minimizar los síntomas asociados con la infección viral o enfermedad inducida por virus o para curar o mejorar la enfermedad o infección o la causa de la misma. En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico *in vivo*. Usado en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término abarca preferiblemente una cantidad no tóxica que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o potencia la eficacia terapéutica de, o proporciona sinergia con, otro agente terapéutico.

El término una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro principio activo suficiente para dar como resultado la prevención de la infección, recurrencia o propagación de infección viral. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse a una cantidad suficiente para prevenir la infección inicial o la recurrencia o propagación de la infección o una enfermedad asociada con la infección. Usado en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término abarca preferiblemente una cantidad no tóxica que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de, o proporciona sinergia con, otro agente profiláctico o terapéutico.

El término “en combinación” se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico simultánea o secuencialmente y de una manera que sus efectos respectivos son aditivos o sinérgicos.

El término “tratar” se refiere a:

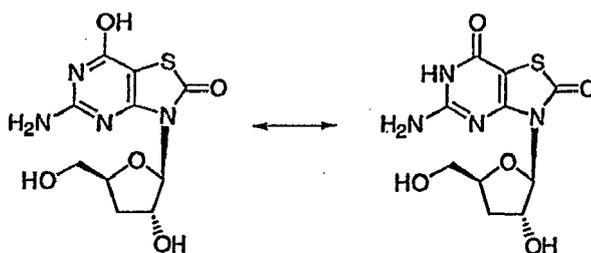
(i) prevenir que se produzca una enfermedad, trastorno o estado en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado, pero al que aún no se le ha diagnosticado que lo tiene;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado, es decir, detener su desarrollo; y

(iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado.

Los términos “ $\alpha$ ” y “ $\beta$ ” indican la configuración estereoquímica específica de un sustituyente en un átomo de carbono asimétrico en una estructura química tal como se dibuja.

Los compuestos de la invención pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Aunque los dibujos de fórmulas no pueden representar expresamente todas las formas tautoméricas posibles, debe entenderse que se pretende que representen cualquier forma tautomérica del compuesto representado y no deben limitarse simplemente a una forma de compuesto específica representada por los dibujos de fórmulas. Por ejemplo, para la fórmula II se entiende que independientemente de si los sustituyentes se muestran o no en su forma de enol o de ceto, representan el mismo compuesto (tal como se muestra en el ejemplo a continuación).



Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros individuales (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos de tales estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se usan en forma ópticamente pura.

Tal como entienden generalmente los expertos en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (es decir, un átomo de carbono asimétrico) es uno que consiste esencialmente en uno de los dos enantiómeros posibles (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que es ópticamente pura en al menos el 90%, es decir, una forma que contiene al menos el 90% de un isómero individual (exceso enantiomérico (“e.e.”) o exceso diastereomérico (“d.e.”) del 80%), más preferiblemente al menos el 95% (e.e. o d.e. del 90%), incluso más preferiblemente al menos el 97,5% (e.e. o d.e. del 95%) y lo más preferiblemente al menos el 99% (e.e. o d.e. del 98%).

Adicionalmente, se pretende que los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención cubran formas solvatadas así como no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, la fórmula I incluye compuestos de la estructura indicada en formas tanto hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de

solvatos incluyen las estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Además de los compuestos de la invención, la invención incluye metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y metabolitos.

5 “Un profármaco farmacéuticamente aceptable” es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto antes de mostrar su(s) efecto(s) farmacológico(s). Normalmente, el profármaco se formula con el/los objetivo(s) de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o disminuir los efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad). El profármaco puede prepararse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, 1, 172-178, 949-982 (1995). Véase también Bertolini *et al.*, J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, *et al.*, J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear *et al.*, J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000); Spraul *et al.*, J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992); y Prox *et al.*, Xenobiol., 3, 103-112 (1992).

Se pretende que “un metabolito farmacéuticamente activo” signifique un producto farmacológicamente activo producido mediante metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o sal del mismo. Tras entrar en el organismo, la mayoría de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que habitualmente afectan a la polaridad de los compuestos de la invención, alteran la manera en la que tales fármacos se distribuyen en el, y se excretan del, organismo. Sin embargo, en algunos casos, se requiere el metabolismo de un fármaco para su efecto terapéutico. Por ejemplo, los fármacos anticancerígenos de la clase de antimetabolitos deben convertirse en sus formas activas tras haberse transportado al interior de una célula cancerosa.

Dado que la mayoría de los fármacos experimentan transformación metabólica de alguna clase, las reacciones bioquímicas que desempeñan un papel en el metabolismo de fármacos pueden ser numerosas y diversas. El sitio principal del metabolismo de fármacos es el hígado, aunque también pueden participar otros órganos.

Un rasgo característico de muchas de estas transformaciones es que los productos metabólicos, o “metabolitos”, son más polares que los fármacos originales, aunque algunas veces un fármaco polar proporciona un producto menos polar. Las sustancias con altos coeficientes de reparto en lípidos/agua, que pasan fácilmente a través de membranas, también se difunden fácilmente de vuelta desde la orina tubular a través de las células de los túbulos renales al interior del plasma. Por tanto, tales sustancias tienden a tener un bajo aclaramiento renal y una larga permanencia en el organismo. Si un fármaco se metaboliza para dar un compuesto más polar, uno con un coeficiente de reparto inferior, su reabsorción tubular se reducirá enormemente. Además, los mecanismos secretores específicos para aniones y cationes en los túbulos renales proximales y en las células hepáticas parenquimales actúan sobre sustancias altamente polares.

Como ejemplo específico, tanto fenacetina (acetofenetidina) como acetanilida son agentes antipiréticos y analgésicos leves, pero se transforman dentro del organismo en un metabolito más polar y más eficaz, p-hidroxiacetanilida (acetaminofén), que actualmente se usa ampliamente. Cuando se administra una dosis de acetanilida a una persona, los metabolitos sucesivos alcanzan máximos y mínimos en el plasma secuencialmente. Durante la primera hora, acetanilida es el principal componente en el plasma. En la segunda hora, a medida que el nivel de acetanilida disminuye, la concentración del metabolito acetaminofén alcanza un máximo. Finalmente, tras algunas horas, el componente principal en el plasma es un metabolito adicional que es inerte y puede excretarse del organismo. Por tanto, las concentraciones en plasma de uno o más metabolitos, así como del propio fármaco, pueden ser farmacológicamente importantes.

Se pretende que “una sal farmacéuticamente aceptable” signifique una sal que conserva la eficacia biológica de los ácidos y las bases libres del compuesto especificado y que no es indeseable desde el punto de vista biológico o de otro modo. Un compuesto de la invención puede presentar un grupo suficientemente ácido, uno suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales como sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos y las sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y las fórmulas especificadas.

## COMPUESTO PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

La presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita.

La presente invención proporciona además compuestos para su uso usados en una cantidad terapéuticamente eficaz o combinación de tales compuestos que van a administrarse en el torrente sanguíneo de un paciente en el tratamiento y/o la prevención de infecciones por virus de la hepatitis C.

Sin embargo, la magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un profármaco de fórmula I, compuesto de fórmula II o un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en la prevención o el tratamiento agudo o crónico de una infección variará con la naturaleza y la intensidad de la infección y la vía por la que se administra el principio activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de dosificación, también variará según la infección que va a tratarse, la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados con debida consideración de tales factores.

Los compuestos para su uso de la presente invención son particularmente bien adecuados para pacientes humanos. En particular, los compuestos para su uso y las dosis de la presente invención pueden ser útiles para pacientes inmunocomprometidos incluyendo, pero sin limitarse a, pacientes con cáncer, pacientes con infección por VIH y pacientes con una enfermedad inmunodegenerativa. Además, los compuestos para su uso pueden ser útiles para pacientes inmunocomprometidos actualmente en un estado de remisión. Los métodos y las dosis de la presente invención también son útiles para pacientes que se someten a otros tratamientos antivirales. Los compuestos para su uso en la prevención son particularmente útiles para pacientes que corren el riesgo de infección viral. Estos pacientes incluyen, pero no se limitan a, profesionales de la atención sanitaria, por ejemplo, médicos, enfermeras, cuidadores de centros de cuidados intensivos; personal militar; profesores; trabajadores de asistencia infantil; pacientes que viajan a, o viven en, instalaciones en el extranjero, en particular instalaciones en el tercer mundo incluyendo trabajadores de asistencia social, misioneros y diplomáticos en el extranjero. Finalmente, los compuestos para su uso y las composiciones incluyen compuestos para su uso en el tratamiento de pacientes que no responden al tratamiento o pacientes resistentes al tratamiento tales como resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, etc.

### Dosis

La toxicidad y la eficacia de los compuestos de la invención pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la  $DL_{50}$  (la dosis letal para el 50% de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón  $DL_{50}/DE_{50}$ .

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación de los compuestos para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la  $DE_{50}$  con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración usada. Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular.

Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentraciones en plasma circulantes que incluye la  $CI_{50}$  (es decir, la concentración del compuesto de prueba que alcanza la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) tal como se determina en cultivo celular; alternatively, la dosis de los compuestos puede formularse en modelos animales para alcanzar un intervalo de concentraciones en plasma circulantes del compuesto que corresponde a la concentración requerida para alcanzar una magnitud de respuesta fijada. Tal información puede usarse para determinar con mayor precisión dosis útiles en seres humanos. Pueden medirse niveles en plasma, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los protocolos y las composiciones de la invención se someten a prueba preferiblemente *in vitro*, y después *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* que pueden usarse para determinar si la administración de un protocolo terapéutico específico está indicada, incluyen ensayos de cultivo celular *in vitro* en los que se exponen al ligando células que son sensibles a los efectos de profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención y se mide la magnitud de respuesta mediante una técnica apropiada. Entonces se evalúa la valoración de los compuestos con respecto a la potencia del compuesto y el grado de conversión entre el profármaco de fórmula I y el compuesto original de fórmula II. Pueden someterse a prueba compuestos para su uso de la invención en sistemas de modelo animal adecuados antes de realizar pruebas en seres humanos, incluyendo, pero sin limitarse a, ratas, ratones, pollo, vacas, monos, conejos, hámsteres, etc. Entonces pueden usarse los compuestos en los ensayos clínicos apropiados.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un profármaco de fórmula I, compuesto de fórmula II o el compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en la prevención o el tratamiento agudo o crónico de una infección o un estado variará con la naturaleza y la intensidad de la infección, y la vía por la que se administra el principio activo. La dosis, y quizás la frecuencia de dosificación, también variará según la infección que va a tratarse, la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados con debida consideración de tales factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que va a usarse y del peso y el estado del paciente. Además, la dosis puede diferir para diversos compuestos particulares de la invención; pueden predecirse dosis adecuadas basándose en las mediciones *in vitro* mencionadas anteriormente y basándose en estudios con animales, de tal manera que dosis menores serán adecuadas para aquellos compuestos que muestren eficacia a concentraciones inferiores a otros compuestos cuando se miden en los sistemas descritos o a los que se hace referencia en el presente documento. En general, la dosis al día está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 15 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos con infección por virus de la hepatitis C, se administran de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g al día en aproximadamente de una a cuatro divisiones al día, preferiblemente de 100 mg a 12 g al día, más preferiblemente desde 100 mg hasta 8000 mg al día.

Adicionalmente, la dosis diaria recomendada puede administrarse en ciclos como agentes individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en una única dosis o en dosis divididas por igual. En una realización relacionada, la dosis diaria recomendada puede administrarse una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se administran para proporcionar la distribución sistémica del compuesto dentro del paciente. En una realización relacionada, los compuestos de la invención se administran para producir un efecto sistémico en el organismo.

En otra realización los compuestos de la invención se administran mediante administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica los compuestos de la invención se administran mediante administración mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica adicional, los compuestos de la invención se administran mediante administración oral. En una realización específica adicional, los compuestos de la invención no se administran mediante administración oral.

Diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes infecciones, tal como sabrán fácilmente los expertos habituales en la técnica. De manera similar, las cantidades suficientes para tratar o prevenir tales infecciones, pero insuficientes para provocar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con terapias convencionales también quedan abarcadas por las cantidades de dosificación y los calendarios de frecuencia de dosificación descritos anteriormente.

#### Terapia de combinación

Los compuestos para su uso de la invención se administran además con un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico distinto de un compuesto de la invención). En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, agentes antieméticos, antidepresivos y agentes

antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, agentes anticancerígenos, agentes inmunomoduladores,  $\beta$ -interferones, agentes alquilantes, hormonas o citocinas. En una realización preferida la invención abarca la administración de un agente terapéutico adicional que es específico para VHC o demuestra actividad anti-VHC.

5 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con antibióticos. Por ejemplo, pueden formularse con un macrólido (por ejemplo, tobramicina (Tobi®)), una cefalosporina (por ejemplo, cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprozil (Cefzil®), cefaclor (Ceclor®), cefixima (Suprax®) o cefadroxilo (Duricef®)), una claritromicina (por ejemplo, claritromicina (Biaxin®)), una eritromicina (por ejemplo, eritromicina (EMycin®)), una penicilina (por ejemplo, penicilina V (V-Cillin K® o Pen Vee K®)) o una quinolona (por ejemplo, ofloxacina (Floxin®), ciprofloxacina (Cipro®) o norfloxacina (Noroxin®)), antibióticos de aminoglicósido (por ejemplo, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, neomicina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomocina), antibióticos de anfenicol (por ejemplo, azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (por ejemplo, rifamida y rifampina), carbacefem (por ejemplo, loracarbef), carbapenem (por ejemplo, biapenem e imipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, ceftiofano, cefpimizol, cefpiramida y cefpiroma), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam y tigemonam), oxacefem (por ejemplo, flomoxef y moxalactam), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamecilina, yodhidrato de penetamato, penicilina o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepiciclina y fencihicilina potásica), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprima), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y análogos de las mismas (por ejemplo, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina y grepagloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil-sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina y sulfacitina), sulfonas (por ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona sódica y solasulfona), cicloserina, mupirocina y tuberina.

10 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención también pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y mezclas de los mismos.

15 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un antidepresivo. Los antidepresivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalpino, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptán, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropion, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fentantol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozana, piberalina, prolintano, pirsuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirina, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

20 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, intratecal, flucitosina, miconazol, butoconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, ciclopirox, econazol, haloprogina, naftifina, terbinafina, undecilenato y griseofulvina.

25 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios útiles incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida; antagonistas de leucotrieno incluyendo, pero sin limitarse a, zileutón, aurotioglucosa, aurotiomalato de sodio y auranofina; esteroides incluyendo, pero sin limitarse a, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona,

derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, triamcinolona acetonido, diacetato de triamcinolona y triamcinolona hexacetono; y otros agentes antiinflamatorios incluyendo, pero sin limitarse a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzobromarona.

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con otro agente antiviral. Los agentes antivirales útiles incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos y análogos de nucleósido. Los agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a, zidovudina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, viramidina y ribavirina, así como foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, los alfa-interferones; beta-interferones; adefovir, clevadina, entecavir, pleconaril.

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente inmunomodulador. Los agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato de mofetilo, rapamicina (sirolimus), mizoribina, desoxispergualina, brequinar, malononitriloamidas (por ejemplo, leflunomida), moduladores de receptores de células T y moduladores de receptores de citocinas, agentes miméticos peptídicos y anticuerpos (por ejemplo, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fv, ScFv, Fab o F(ab)<sub>2</sub> o fragmentos de unión a epítipo), moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico antisentido y hélices triples), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores de receptores de células T incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-receptores de células T (por ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (por ejemplo, cMT412 (Boeringer), IDEC-CE9.1® (IDEC y SKB), AcM 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti-CD5 (por ejemplo, un inmunocombinado anti-CD5 unido a ricina), anticuerpos anti-CD7 (por ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales anti-ligando CD40 (por ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, CAMPATH 1H (Illex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (por ejemplo, Xanelim (Genentech)) y anticuerpos anti-B7 (por ejemplo, IDEC-114 (IDEC)) y CTLA4-inmunoglobulina. Los ejemplos de moduladores de receptores de citocinas incluyen, pero no se limitan a, receptores de citocinas solubles (por ejemplo, el dominio extracelular de un receptor de TNF- $\alpha$  o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 $\beta$  o un fragmento del mismo y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento del mismo), citocinas o fragmentos de las mismas (por ejemplo, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ , interferón (IFN)- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$  y GM-CSF), anticuerpos anti-receptores de citocinas (por ejemplo, anticuerpos anti-receptor de IFN, anticuerpos anti-receptor de IL-2 (por ejemplo, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos anti-receptor de IL-4, anticuerpos anti-receptor de IL-6, anticuerpos anti-receptor de IL-10 y anticuerpos anti-receptor de IL-12), anticuerpos anti-citocina (por ejemplo, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , anticuerpos anti-IL-1 $\beta$ , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (por ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos anti-IL-12).

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe enzimas virales, incluyendo, pero sin limitarse a, inhibidores de proteasa del VHC, tales como BILN 2061 e inhibidores de polimerasa NS5b tales como NM107 y su profármaco NM283 (Idenix Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA).

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la polimerasa del VHC tal como los descritos en Wu, *Curr Drug Targets Infect. Disord.* 2003; 3(3): 207-19 o en combinación con compuestos que inhiben la función helicasa del virus tales como los descritos en Bretner M, *et al Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2003; 22(5-8): 1531, o con inhibidores de otras dianas específicas del VHC tales como los descritos en Zhang X. *IDrugs.* 2002; 5(2):154-8.

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la replicación viral.

Los profármacos de fórmula I y compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con citocina. Los ejemplos de citocinas incluyen, pero no se limitan a, interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-9 (IL-9), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15), interleucina 18 (IL-18), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina (Epo), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), prolactina e interferón (IFN), por ejemplo, IFN-alfa e IFN-gamma).

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con hormonas. Los ejemplos de hormonas incluyen, pero no se limitan a, hormona liberadora de la hormona leutinizante (LHRH), hormona del crecimiento (HC), hormona liberadora de la hormona del

crecimiento, ACTH, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, factores liberadores hipotalámicos, insulina, glucagón, encefalinas, vasopresina, calcitonina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, opioides sintéticos y naturales, hormonas estimulantes del tiroides de tipo insulina y endorfinas.

5 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con  $\beta$ -interferones que incluyen, pero no se limitan a, interferón beta-1a, interferón beta-1b.

Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con  $\alpha$ -interferones que incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-1, interferón alfa-2a (Roferon), interferón alfa-2b, intron, Peg-Intron, Pegasys, interferón consenso (Infergen) y albuferón.

10 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un potenciador de la absorción, particularmente aquellos que seleccionan como diana el sistema linfático, incluyendo, pero sin limitarse a, glicocolato de sodio; caprato de sodio; N-lauril- $\gamma$ -D-maltopiranosido; EDTA; micelas mixtas; y los notificados en Muranishi Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 7-1-33, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. También pueden usarse otros  
15 potenciadores de la absorción conocidos. Por tanto, la invención también abarca una composición farmacéutica que comprende uno o más profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención y uno o más potenciadores de la absorción.

20 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente alquilante. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, triazenos, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, hexametilmelanina, tiotepa, busulfano, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

25 Los profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, más preferiblemente, de manera sinérgica. En una realización preferida, se administra una composición que comprende un compuesto de la invención de manera simultánea con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o en una composición diferente de la que comprende los compuestos de la invención. En otra realización, se administra un compuesto de la invención antes o después que la administración de otro agente terapéutico. En una realización separada, se  
30 administra un compuesto de la invención a un paciente que no se ha sometido anteriormente y no está sometiéndose actualmente a tratamiento con otro agente terapéutico, particularmente un agente antiviral.

En una realización, los compuestos para su uso en un tratamiento se administran sin un agente terapéutico adicional.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

35 La invención también abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria individuales que comprenden un compuesto de la invención, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención también comprenden normalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. También se  
40 contemplan formas de dosificación estériles.

En una realización alternativa, una composición farmacéutica abarcada por esta realización incluye un compuesto de la invención, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los indicados anteriormente.

45 La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la invención variarán normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los principios activos que comprende  
50 que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las que variarán de una a otra las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención les resultarán fácilmente evidentes a los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990). Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a:  
55 comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; cachets; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite-en-agua o

emulsiones líquidas de agua-en-aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

- 5 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más portadores, excipientes o diluyentes. Los expertos en la técnica de farmacia conocen bien los excipientes adecuados, y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la manera en la que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de dosificación.

- 15 Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, al 5%) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como medio de estimulación del almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como el término de caducidad o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drugs Stability: Principles & Practice*, 2ª. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede tener gran importancia ya que habitualmente se encuentra humedad ambiental y/o humedad durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención usando componentes anhidros o con bajo contenido en humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental.

- 25 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de tal manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y envases de tipo blíster en tiras.
- 30 La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un principio activo. Tales compuestos, que se denominan "estabilizantes" en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH o tampones de sal.

- 35 Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la que va a administrarse a pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención que comprenden compuestos de la invención, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprenden de 0,1 mg a 1500 mg por unidad para proporcionar dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg al día.

#### Formas de dosificación orales

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación diferenciadas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos y pueden prepararse mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase de manera general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

- 45 Se preparan formas de dosificación orales típicas de la invención combinando el/los principio(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

- 55 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, pueden recubrirse comprimidos mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, se preparan composiciones farmacéuticas

y formas de dosificación mezclando de manera uniforme e íntima los principios activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después conformando el producto para dar la presentación deseada si es necesario.

5 Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo. Pueden prepararse comprimidos preparados mediante compresión comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, n.<sup>os</sup> 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga en composiciones farmacéuticas de la invención está normalmente presente en desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

15 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o con bajo contenido en humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y almidón 1500 LM.

20 En las composiciones de la invención se usan disgregantes para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante, que no es ni demasiado grande ni demasiado pequeña como para alterar de manera perjudicial la liberación de los principios activos, para formar formas de dosificación orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación y los expertos habituales en la técnica pueden distinguirla fácilmente. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

25 Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

30 Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. En caso de que se usen, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

#### Formas de dosificación de liberación retardada

35 Pueden administrarse principios activos de la invención mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que conocen bien los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup>: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento como referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos,

recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Pueden seleccionarse fácilmente formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, para su uso con los principios activos de la invención. Por tanto, la invención abarca formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la que se obtiene mediante sus equivalentes no controlados. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de principio activo para curar o controlar el estado en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen prolongación de la actividad del fármaco, reducción de la frecuencia de dosificación y aumento del cumplimiento del paciente. Además, pueden usarse formulaciones de liberación controlada para afectar al tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de manera gradual y continua las demás cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la cantidad de fármaco que está metabolizándose y excretándose del organismo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua u otros compuestos o condiciones fisiológicas.

#### Formas de dosificación parenterales

Pueden administrarse formas de dosificación parenterales a pacientes mediante diversas vías incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Dado que su administración normalmente supera las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos que pueden reconstituirse), suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los expertos en la técnica conocen bien vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo. También pueden incorporarse compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos dados a conocer en el presente documento en las formas de dosificación parenterales de la invención.

#### Formas de dosificación transdérmicas

Las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches "de tipo depósito" o "de tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse puestos durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmicas y tópicas abarcadas por esta invención y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos. Dependiendo del tejido específico que va a tratarse, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en el suministro de los principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquil-sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

También puede ajustarse el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se

5 aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, para mejorar la administración de uno o más principios activos. De manera similar, puede ajustarse la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos para mejorar la administración. Con respecto a esto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

#### Formas de dosificación tópicas

10 Las formas de dosificación tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, cremas, lociones, pomadas, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985).

15 Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmicas y tópicas abarcadas por esta invención y dependen del tejido al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos.

20 Dependiendo del tejido específico que va a tratarse, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en el suministro los principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquil-sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

#### Formas de dosificación mucosas

30 Las formas de dosificación mucosas de la invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones oftálmicas, pulverizaciones y aerosoles, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Pueden formularse formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad bucal como enjuagues bucales o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un portador. En otra realización, el aerosol está libre de portadores.

35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al pulmón mediante inhalación. Para la administración mediante inhalación, un compuesto de la invención puede administrarse convenientemente al pulmón mediante varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, puede usarse un inhalador de dosis medidas ("MDI") que usa cartuchos que contienen un propelente adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado para administrar un compuesto directamente al pulmón. Hay dispositivos MDI disponibles de varios proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

40 Alternativamente, puede usarse un inhalador de polvo seco (DPI) para administrar un compuesto de la invención al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh *et al.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, que se incorpora en el presente documento como referencia). Los dispositivos DPI usan normalmente un mecanismo tal como una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que el paciente puede entonces inhalar. Los dispositivos DPI también se conocen bien en la técnica y pueden adquirirse de varios vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema de DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Hay dispositivos MDDPI disponibles de empresas tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse 45 cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

50 Otro tipo de dispositivo que puede usarse para administrar un compuesto de la invención al pulmón es un dispositivo de pulverización líquida suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverización líquida usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para proporcionar un aerosol de formulaciones de fármaco 55 líquidas que entonces puede inhalarse directamente al interior del pulmón.

En una realización preferida, se usa un dispositivo nebulizador para administrar un compuesto de la invención al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquidas usando, por ejemplo, energía de ultrasonidos para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase por ejemplo, Verschoyle

5 *et al.*, British J. Cancer, 1999, 80, Sup. 2, 96, que se incorpora en el presente documento como referencia). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véase, Armer *et al.*, patente estadounidense n.º 5.954.047; van der Linden *et al.*, patente estadounidense n.º 5.950.619; van der Linden *et al.*, patente estadounidense n.º 5.970.974, que se incorporan en el presente documento como referencia), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

10 En una realización particularmente preferida, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico (“EHD”) para administrar compuestos de la invención al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para proporcionar aerosoles de disoluciones o suspensiones de fármaco líquidas (véase, por ejemplo, Noakes *et al.*, patente estadounidense n.º 4.765.539; Coffee, patente estadounidense n.º, 4.962.885; Coffee, solicitud PCT, WO 94/12285; Coffee, solicitud PCT, WO 94/14543; Coffee, solicitud PCT, WO 95/26234, Coffee, solicitud PCT, WO 95/26235, Coffee, solicitud PCT, WO 95/32807, que se incorporan en el presente documento como referencia). Las propiedades electroquímicas de la formulación pueden ser parámetros importantes de optimizar cuando se administra este fármaco al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y tal optimización la realiza de manera rutinaria un experto en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD administran de manera más eficaz fármacos al pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes. El experto en la técnica conocerá otros métodos de administración intrapulmonar de los compuestos de la invención y están dentro del alcance de la invención.

15 Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización líquida y dispositivos de aerosol EHD incluirán normalmente un compuesto de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el portador farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades de aerosol de la disolución o suspensión del compuesto. Preferiblemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la técnica conocen otros métodos de formular disoluciones o suspensiones de fármaco líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol (véase, por ejemplo, Biesalski, patentes estadounidenses n.ºs 5.112.598; Biesalski, 5.556.611, que se incorporan en el presente documento como referencia). También puede formularse un compuesto en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, también puede formularse un compuesto de la invención como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

25 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar los compuestos de la invención. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald *et al.*, Surgery, 1980, 88, 507; Saudek *et al.*, N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, FL. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy *et al.*, Science, 1985, 228, 190; During *et al.*, Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71, 105). En aún otra realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada en la proximidad de la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriendo por tanto sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, citado anteriormente, vol. 2, págs. 115 (1984)). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada (véase, por ejemplo Langer, Science, 1990, 249, 1527).

30 Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación mucosas abarcadas por esta invención y dependen del sitio o método particular mediante el cual se administrará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. En la técnica se conocen bien ejemplos de tales componentes adicionales. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

35 También puede ajustarse el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, para mejorar la administración de uno o más principios activos. De manera similar, puede ajustarse la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad, para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios

activos para mejorar la administración. Con respecto a esto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

## 5 KITS

La invención proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de la invención útil para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C. En otras realizaciones, la invención proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de la invención útil para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la hepatitis C y uno o más recipientes que comprenden un agente terapéutico adicional, incluyendo, pero sin limitarse a, los indicados anteriormente, en particular un agente antiviral, un interferón, un agente que inhibe enzimas virales o un agente que inhibe la replicación viral, preferiblemente el agente terapéutico adicional es específico para VHC o demuestra actividad anti-VHC.

La invención también proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden uno o más de los componentes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente asociado con tal(es) recipiente(s) puede haber una notificación en la forma recomendada por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia para la fabricación, el uso o la venta para la administración a seres humanos.

Los agentes de la invención pueden prepararse usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis tal como se proporcionan a continuación, empleando las técnicas generales conocidas en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La síntesis de compuestos no mostrados a modo de ejemplo según la invención puede realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en el presente documento o conocidas de manera general en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

### Preparación de compuestos

En los esquemas sintéticos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados centígrados y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd. y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) de Aldrich en frascos Sure Seal y se usaron tal como se recibieron. A menos que se indique lo contrario, los siguientes disolventes y reactivos se destilaron bajo una capa de nitrógeno seco. THF y Et<sub>2</sub>O se destilaron en Na-benzofenona-cetilo; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, diisopropilamina, piridina y Et<sub>3</sub>N se destilaron en CaH<sub>2</sub>; MeCN se destiló en primer lugar en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, después en CaH<sub>2</sub>; MeOH se destiló en Mg; PhMe, EtOAc e i-PrOAc se destilaron en CaH<sub>2</sub>; TFAA se purificó mediante simple destilación atmosférica bajo argón seco.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de argón a una temperatura ambiental (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. Los artículos de vidrio se secaron en horno y/o se secaron por calor. Las reacciones se sometieron a ensayo mediante CCF y se terminaron según se juzgó mediante el consumo del material de partida. Se realizó cromatografía en capa fina (CCF) analítica con placas de 0,2 mm de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> con refuerzo de aluminio (EM Science) y se visualizaron con luz UV (254 nm) seguido por calentamiento con ácido fosfomolibdico etanólico comercial. Se realizó cromatografía en capa fina (CCF) preparativa con placas de 1,0 mm de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> con refuerzo de aluminio (EM Science) y se visualizaron con luz UV (254 nm).

Normalmente se realizaron tratamientos finales duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y después lavando con las disoluciones acuosas indicadas usando el 25% en volumen del volumen de extracción a menos que se indique lo contrario. Se secaron las disoluciones de producto sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y/o Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro antes de la filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida en un evaporador rotativo y se indicó que los disolventes se eliminaron a vacío. Se completó la cromatografía en columna a presión positiva usando gel de sílice de 230-400 de malla o alúmina neutra de 50-200 de malla. Se realizó la hidrogenólisis a la presión indicada en los ejemplos o a presión ambiental.

Se registraron espectros de <sup>1</sup>H-RMN en un instrumento Varian Mercury-VX400 que funcionaba a 400 MHz y se registraron espectros de <sup>13</sup>C-RMN funcionando a 75 MHz. Se obtuvieron los espectros de RMN como disoluciones en CDCl<sub>3</sub> (notificado en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,27 ppm y 77,00 ppm), CD<sub>3</sub>OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), DMSO-d<sub>6</sub> o tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando era apropiado. Se usaron otros disolventes de RMN según fue necesario. Cuando se notifican multiplicidades de picos, se usan las siguientes

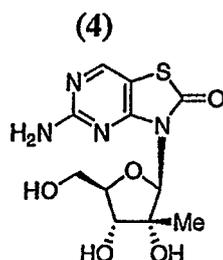
abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilita, se notifican en hercios (Hz).

Se registraron espectros de infrarrojos (IR) en un espectrómetro FT-IR como aceites puros, como pastillas de KBr o como disoluciones en CDCl<sub>3</sub>, y cuando se facilitan se notifican en números de onda (cm<sup>-1</sup>). Los espectros de masas notificados son (+)-ES CL/EM realizados por el Departamento de química analítica de Anadys Pharmaceuticals, Inc. Se realizaron análisis elementales por Atlantic Microlab, Inc. en Norcross, GA. Se determinaron puntos de fusión (pf) en un aparato capilar abierto y no se corrigieron.

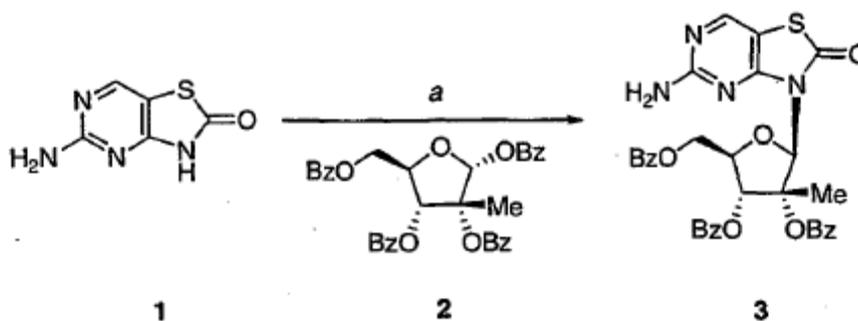
Las rutas sintéticas descritas y los procedimientos experimentales usan muchas abreviaturas químicas comunes, THF (tetrahidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), EtOAc (acetato de etilo), DMSO (di-metil-sulfóxido), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (4-(dicianometileno)-2-metil-6-(4-dimetilamino-estiril)-4H-pirano), MCPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), TFAA (anhídrido trifluoroacético), pyBOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), DIEA (diisopropiletilamina), BOC (terc-butoxicarbonilo), 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano), IPA (alcohol isopropílico), TEA (triethylamina), DCE (1,2-dicloroetano), PPTS (p-toluenosulfonato de piridinio), DEAD (azodicarboxilato de dietilo), PS (soportado en polímero), HF (fluoruro de hidrógeno), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), Val (valina), Phe (fenil-alanina), HPLC (cromatografía de líquidos a alta presión), CCF (cromatografía en capa fina), Bz (benzoilo), Ac (acetilo), Tol (toluilo), Me (metilo) y similares.

#### Ejemplo comparativo 1

#### 5-Amino-3-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona



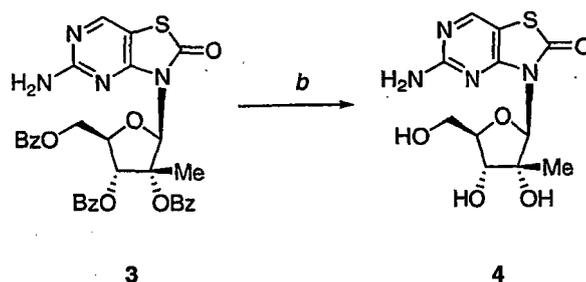
Etapa 1) Preparación de 5-amino-3-(2'-C-metil-2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (3)



a. BSA, MeCN, ta; TMSOTf, 80°C, 67%

A una mezcla heterogénea de heterociclo 1 (168 mg, 1,00 mmol) y perbenzoil-ribose 2 [preparada según el método de Wolfe *et al.* J. Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759] (522 mg, 0,90 mmol) en MeCN anhidro (10 ml) se le añadió BSA (742 μl, 3,00 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min tras lo cual se añadió TMSOTf (333 μl, 1,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a 65°C, después durante 3 h a 90°C. Entonces se enfrió la mezcla hasta ta, se diluyó con DCM (150 ml) y se repartió con tampón a pH 7 (100 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (3 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. Se diluyó el filtrado transparente con EtOAc (200 ml), se filtró a través de un lecho corto de SiO<sub>2</sub>, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (el 10-40% de EtOAc-DCM), proporcionando 380 mg (67%) de nucleósido 3 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 7,85-8,02 (m, 6H), 7,46-7,97 (m, 7H), 7,35 (t, J = 8,06, 2H), 6,96 (s a, 2H), 6,77 (s a, 1H), 4,54-4,82 (m, 4H), 1,77 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 627.

Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-(2'-C-metil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (4)



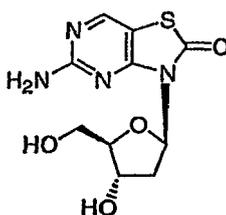
b.  $K_2CO_3$ , MeOH, 10%.

A una suspensión de nucleósido 3 (380 mg, 0,606 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (17 mg, 0,12 mmol) a ta. Se agitó la mezcla resultante durante 18 h a ta tras lo cual se trató con HOAc (15  $\mu$ l, 0,25 mmol), se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC (MeCN- $H_2O$ ), proporcionando 20 mg (10%) del compuesto del título 4 como un sólido blanco tras liofilización:  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  8,33 (s, 1H), 6,86 (s a, 2H), 6,09 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,55 (t, J = 5,87, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,61 (s a, 2H), 1,04 (s, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 315. Análisis calculado para  $C_{11}H_{14}N_4O_5S \cdot H_2O$ : C, 39,75; H, 4,85; N, 16,86; S, 9,65. Hallado: C, 40,23; H, 4,76; N, 16,64; S, 9,45.

#### Ejemplo comparativo 2

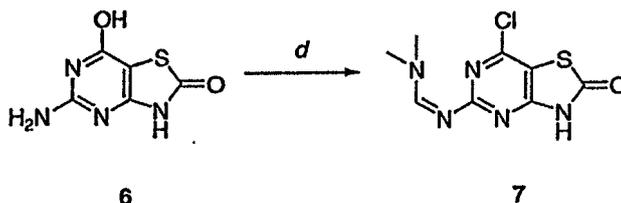
5-Amino-3-(2'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona

(10)



10

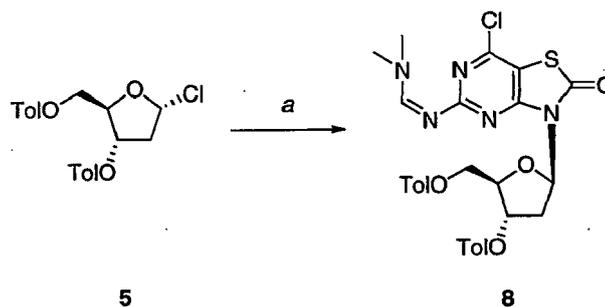
Etapa 1) Preparación de N'-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina (7)



d.  $SOCl_2$ , DMF.

A una suspensión de 5-amino-7-hidroxi-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (10,0 g, 53,7 mmol) en MeCN (200 ml) a 0°C se le añadió  $SOCl_2$  (20,0 ml, 274 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición a lo largo de 20 min. Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta ta, después se sumergió en un baño de aceite a 60°C en el que se agitó durante 48 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se vertió lentamente en 300 g de hielo triturado en 300 ml de agua que contenía  $NaHCO_3$  (46 g, 548 mmol). Se extrajo la mezcla acuosa con el 20% de IPA-DCM (3 x 500 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron hasta obtener un residuo que se trituró con EtOAc para proporcionar 6,33 g (46%) de cloroamidina 7 como un sólido de color tostado:  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (s, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 258.

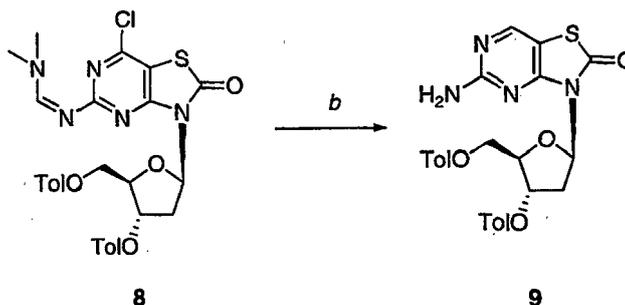
Etapa 2) Preparación de N'-(7-cloro-2-oxo-3-[2'-desoxi-3',5'-di-O-(p-toluoil)- $\beta$ -D-ribofuranosil]-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-formamidina (8)



a. **6**, NaH, MeCN, 90%.

A una suspensión de heterociclo **7** (1,79 g, 6,94 mmol) en MeCN anhidro (90 ml) a t.a. se le añadió NaH al 95% (183 mg, 7,63 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min tras lo cual se añadió cloro-azúcar **5** (2,70 g, 6,94 mmol) [adquirido de Berry & Associates, Inc., Dexter, MI]. Se calentó la mezcla de reacción hasta 55°C, se agitó durante 1 h, se enfrió, se concentró y después se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 5-10% de EtOAc-DCM) proporcionando 3,8 g (90%) de nucleósido **8** como un material sólido que puede purificarse adicionalmente mediante trituración en MeOH: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,83 (ABq, J<sub>AB</sub> = 8,19, Δ<sub>VAB</sub> = 38,53, 4H), 7,28 (ABq, J<sub>AB</sub> = 8,19, Δ<sub>VAB</sub> = 36,13, 4H), 6,56 (dd, J = 8,19, 5,07, 1H), 5,76-5,80 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,45-4,50 (m, 2H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

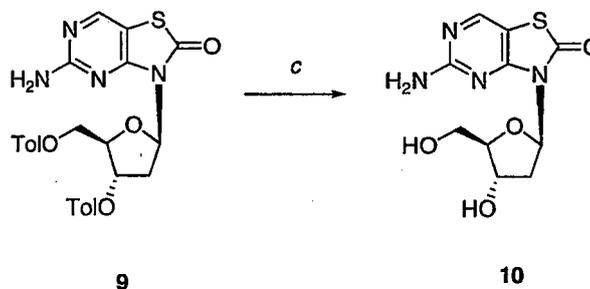
10 *Etapa 3) Preparación de 5-amino-3-(2',3'-di-O-(p-toluoil)-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (9)*



b. Zn-Cu, HOAc, 67%.

A una disolución de cloroaril-nucleósido **8** (924 mg, 1,47 mmol) en ácido acético (10,4 ml) a t.a. se le añadió el par Zn-Cu (1,54 g, 11,9 mmol). Se agitó vigorosamente la suspensión resultante a temperatura ambiental durante 3,5 h, se filtró a través de Celite y después se concentró hasta obtener un material sólido que se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 0-10% de EtOAc-CHCl<sub>3</sub>) proporcionando 520 mg (67%) de compuesto **9** como un sólido de color tostado: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,85 (ABq, J<sub>AB</sub> = 8,4, Δ<sub>VAB</sub> = 17,6, 4H), 7,30 (ABq, J<sub>AB</sub> = 8,4, Δ<sub>VAB</sub> = 27,1, 4H), 6,87 (s, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

*Etapa 4) Preparación de 5-amino-3-(2'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (10)*



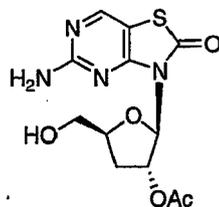
c. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 46%.

A una suspensión de diéster **9** (300 mg, 0,577 mmol) de la etapa 3 (anterior) en MeOH (20 ml) a ta se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (188 mg, 1,36 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 8 h tras lo cual se extinguió con HOAc (164 μl, 2,86 mmol), después se concentró y se sometió a HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O, TFA) para proporcionar 75 mg (46%) del compuesto del título **10** como un sólido blanco (sal de TFA) tras liofilización: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1H),

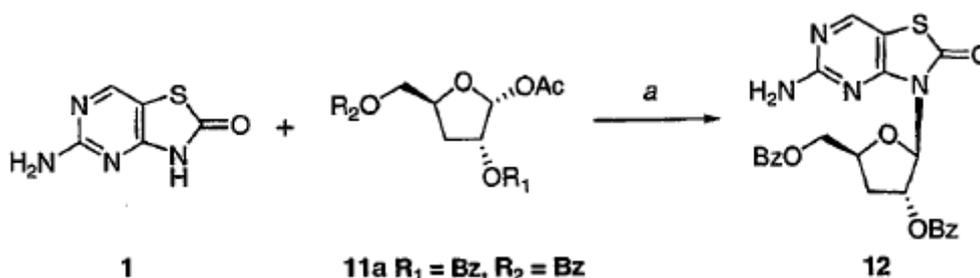
7,15 (s a, 2H), 6,33 (t,  $J = 7,0$ , 1H), 4,33 (s a, 1H), 3,72-3,73 (m, 1H), 3,39-3,56 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H);  $[M+H]^+$   $m/z$  285. Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_4S \cdot C_2HF_3O_2$ : C, 36,18; H, 3,29; N, 14,31; S, 8,05. Hallado: C, 36,28; H, 3,35; N, 13,96; S, 8,05.

## Ejemplo comparativo 3

5 **5-Amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (15)**



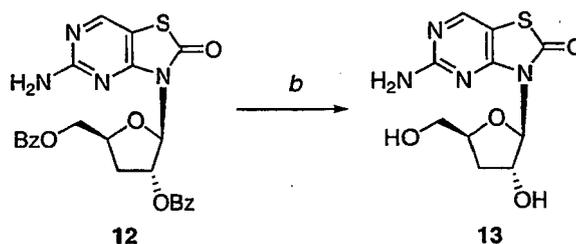
Etapa 1) Preparación de 5-amino-3-(2',5'-di-O-benzoil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (12)



10 a. 11a, BSA, MeCN, t.a.; TMSOTf, 80°C, 78%

A una mezcla heterogénea de heterociclo 1 (25,0 g, 0,149 mol) y desoxirribofuranosa 11a (47,0 g, 0,122 mol) [puede prepararse a partir del metil-ribofuranósido correspondiente (Walton, *et al.* J. Med. Chem, 1965, 8, 659-663) mediante el método de Valdivia, *et al.* Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6511-6514] en MeCN anhidro (640 ml) a TA se le añadió gota a gota mediante embudo de adición BSA (113 ml, 0,458 mol) a lo largo de 20 min. Se trató la suspensión resultante gota a gota con TMSOTf (41,5 ml, 0,229 mol) a t.a. a lo largo de 20 min, tras lo cual se volvió casi homogénea. Se calentó la mezcla a reflujo (T interna de 83°C) y se agitó durante 8 h, después se enfrió hasta ta y se concentró hasta obtener un residuo oleoso mediante evaporación rotativa. Se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml) y se enfrió hasta 10°C momento en el que se trató lentamente con tampón fosfato a pH 7 1 M (400 ml), manteniendo la temperatura interna inferior a 35°C. Tras completarse la adición de tampón, se ajustó el pH de la mezcla a 7,0 con  $K_2HPO_4$  sólido y se continuó la agitación vigorosa durante 1 h. Se añadió Celite (25 g) y se agitó la mezcla durante 30 min adicionales. La filtración de la mezcla trifásica a través de un lecho corto de Celite proporcionó dos fases claras. Se saturó la fase acuosa con NaCl sólido, después se extrajo con EtOAc (4 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y carbón (1 g) y después se filtraron a través de un lecho corto de  $SiO_2$ . Se concentró el filtrado ámbar transparente hasta sequedad, tras lo cual había precipitado un heterociclo sólido. Se llevó el residuo a DCM, se trató con una pequeña cantidad de  $MgSO_4$  y después se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado transparente y se secó adicionalmente a alto vacío a 35°C para proporcionar una espuma crujiente de color tostado (69,5 g). Someter esta espuma sólida a cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , el 5-40% de EtOAc-hexanos) proporcionó 46,3 g (77%) de nucleósido 12 como una espuma sólida de color beis claro:  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,93-8,01 (m, 4H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 4H), 6,94 (s, 2H), 6,09 (d,  $J = 1,9$ , 1H), 6,00 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 4,64-4,69 (m, 1H), 4,57 (dd,  $J = 12,1, 2,7$ , 1H), 4,36 (dd,  $J = 12,1, 5,8$ , 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,32 (dd,  $J = 14,0, 5,8$ , 1H);  $[M+H]^+$   $m/z$  493.

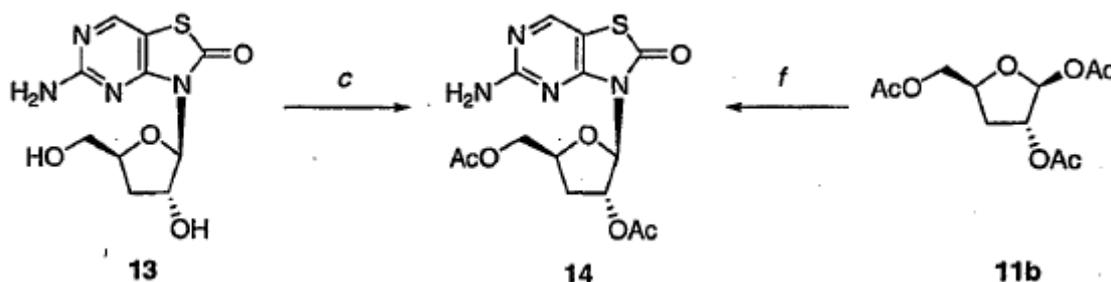
Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-(3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (13)



b.  $K_2CO_3$ , MeOH, 78%.

5 A una mezcla heterogénea de dibenzoato 12 (46,3 g, 94,0 mmol) y MeOH anhidro (1,0 l) se le añadió  $K_2CO_3$  (2,59 g, 18,8 mmol) a ta. La mezcla se volvió homogénea en el plazo de 30 min, después de nuevo heterogénea en el plazo de 3 h. Se añadió MeOH adicional (100 ml) para aumentar la fluidez y se agitó la mezcla de reacción durante un total de 24 h. Se trató la suspensión con HOAc (2,26 ml, 39,5 mmol) y después se concentró a 45°C tras lo cual se enfrió, después se trituró con EtOH (200 ml) y éter (1800 ml) durante 1 h. Se filtró el material sólido, se lavó con éter (3 x 250 ml), se secó al aire y después se lavó con agua (2 x 250 ml), proporcionando 19,47 g (78%) de diol 13 como un sólido blanco que se secó a vacío y se recrystalizó en agua:  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,8$ , 1H), 4,13-4,20 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 2,31 (ddd,  $J = 16,0$ , 9,4, 7,0, 1H), 1,81 (ddd,  $J = 12,5$ , 5,8, 2,3, 1H);  $[M+H]^+$  m/z 285. Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_4S$ : C, 42,25; H, 4,25; N, 19,71; S, 11,28. Hallado: C, 42,36; H, 4,32; N, 19,72; S, 11,23.

Etapa 3) Preparación de 5-amino-3-(2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (14)

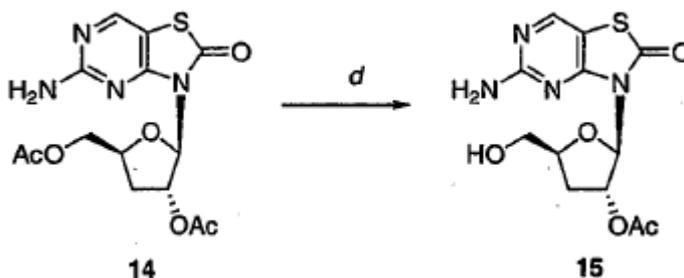


c.  $Ac_2O$ ,  $Et_3N$ , DMAP, MeCN, f. 1, BSA, MeCN, t.a.; TMSOTf, 80°C

15 A una suspensión de diol 13 (8,00 g, 28,1 mmol),  $Et_3N$  (11,8 ml, 84,4 mmol) y DMAP (344 mg, 2,81 mmol) en MeCN anhidro (190 ml) a 0°C se le añadió gota a gota  $Ac_2O$  (5,44 ml, 57,7 mmol). se calentó lentamente la mezcla resultante, que se volvió homogénea en el plazo de 1,5 h, hasta t.a. y se agitó durante 18 h tras lo cual se concentró hasta obtener un residuo que se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , el 0-100% de EtOAc-DCM) para proporcionar 8,34 g (80%) de diacetato 14 como una espuma sólida blanca que puede purificarse adicionalmente mediante trituración con éter-hexanos:  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,90 (d,  $J = 1,9$ , 1H), 5,65 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,25 (dd,  $J = 12,1$ , 3,1, 1H), 4,01 (dd,  $J = 11,7$ , 6,6, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,06 (dd,  $J = 13,6$ , 6,2, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 369. Análisis calculado para  $C_{14}H_{16}NaO_6S$ : C, 45,65; H, 4,38; N, 15,21; S, 8,70. Hallado: C, 45,69; H, 4,52; N, 15,02; S, 8,64.

25 Alternativamente puede prepararse diacetato 14 a partir de heterociclo 1 y desoxirribofuranosa 11b [puede prepararse mediante el método de Valdivia, *et al.* Tetrahedron Lett. 2005, 46, 659-663] de una manera similar a la etapa 1 anterior con un rendimiento del 63%.

Etapa 4) Preparación de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (15)

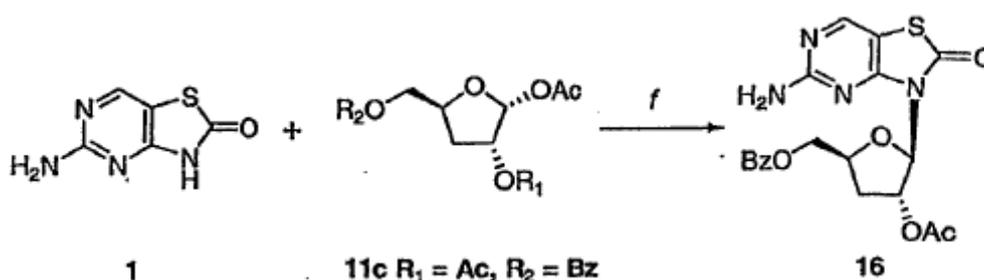


d. *Candida Arctica*, Acetona, tampón a pH 7, 91%

A una suspensión con agitación lenta de diacetato 14 (5,08 g, 13,8 mmol) y resina acrílica de lipasa de *Candida Arctica* (2,50 g) [adquirida de Sigma] en acetona (50 ml) se le añadió tampón fosfato a pH 7 50 mM (250 ml) a ta. Se agitó lentamente la mezcla resultante durante 18 h tras lo cual se filtró, se concentró y se extrajo con EtOAc (4 x 250 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y después se sometieron a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 0-15% de IPA-DCM) para proporcionar 4,11 g (91%) del compuesto del título 15 como un sólido blanco que puede purificarse adicionalmente mediante trituración con éter-hexanos: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,88 (d, J = 2,3, 1H), 5,66 (d, J = 7,8, 1H), 4,76 (t, J = 5,8, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (dd, J = 13,6, 5,8, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 327. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 44,17; H, 4,32; N, 17,17; S, 9,83. Hallado: C, 44,12; H, 4,45; N, 16,88; S, 9,69.

#### Ejemplo comparativo 4

5-Amino-3-(2'-O-acetil-5'-O-benzoil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4, 5-d]pirimidin-2-ona (16)

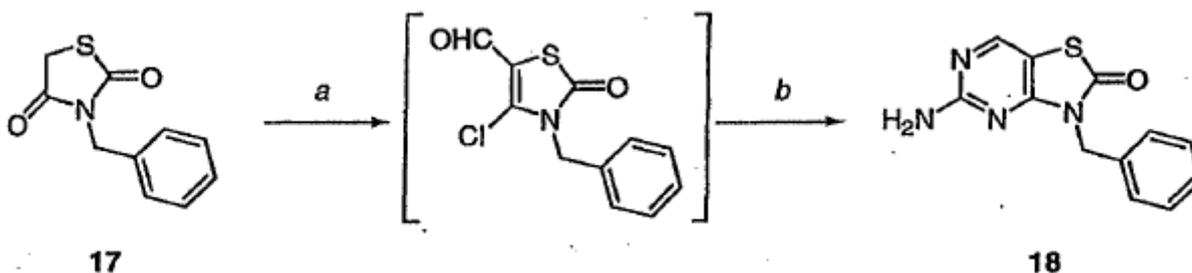


f. 11c, BSA, MeCN, ta; 80°C

A una mezcla heterogénea de heterociclo 1 (106 mg, 0,633 mmol) y desoxirribofuranosa 11c [adquirida de Berry & Associates, Inc., Dexter, MI] (183 mg, 0,57 mmol) en MeCN anhidro (8 ml) se le añadió BSA (464 ul, 1,89 mmol) a t.a. Se sumergió la mezcla resultante en un baño de aceite a 60°C y se agitó durante 4 h. Se concentró la mezcla mediante evaporación rotativa y se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró. Se trituró el material bruto con Et<sub>2</sub>O-EtOAc para proporcionar 132 mg (54%) de un sólido de color blanquecino que se sometió a HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O) para proporcionar una muestra analítica: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 2 H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 5,93 (d, J = 1,8, 1H), 5,72 (dd, J = 5,9, 1,5, 1H), 4,50-4,53 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,0, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 13,2, 5,1, 1H), 2,07 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 431.

#### Ejemplo comparativo 5

5-Amino-3-bencil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (18)



a. POCl<sub>3</sub>, DMF, 90°C. b. Guanidina HCl, NaOMe, MeOH, 19% a lo largo de 2 etapas

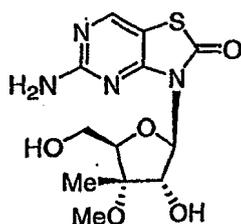
A POCl<sub>3</sub> (8,09 ml, 86,8 mmol) a 0°C se le añadieron consecutivamente 3-bencil-tiazolidin-2,4-diona sólida [preparada según el método de Lo, *et al.* J. Org. Chem. 1957, 999-1001] y DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min, después se transfirió a un baño de aceite a 90°C en el que se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla oscura en hielo (100 g) y agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, después se filtraron a través de Celite, se concentraron, se llevaron a DCM, se filtraron a través de un lecho corto de SiO<sub>2</sub> y finalmente se concentraron hasta obtener un aceite oscuro que se usó sin purificación adicional.

Se añadió clorhidrato de guanidina (8,87 g, 92,8 mmol) como sólido al 25% de NaOMe-MeOH (18 ml, 79,6 mmol) en MeOH (48 ml) a -5°C. Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y después se trató con cloraldehído bruto [anterior] como disolución en MeOH (20 ml). Se colocó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 90°C, se concentró mediante destilación del MeOH a lo largo de 2 h y después se calentó durante 30 min adicionales. Se llevó el residuo a EtOAc (200 ml) y se repartió con HCl 1 N (100 ml). Se trató la fase acuosa con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se repartió con EtOAc (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas de la extracción alcalina sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron hasta obtener un residuo que se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>, el 50-70% EA-DCM), proporcionando 1,4 g (19%) del compuesto del título 18 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 6,83 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 259.

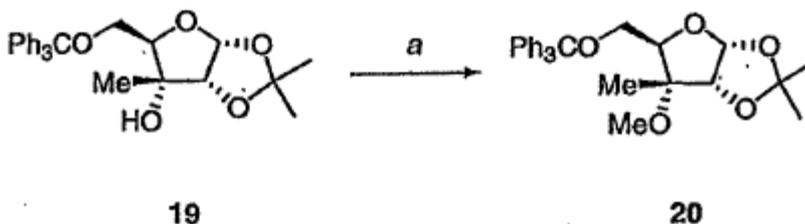
10

## Ejemplo 6

## 5-Amino-3-(3'-3'-C,O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (23)



## Etapa 1) Preparación de 1,2-O-isopropiliden-3-metil-3-O-metil-5-O-tritil-α-D-ribofuranosa (20)



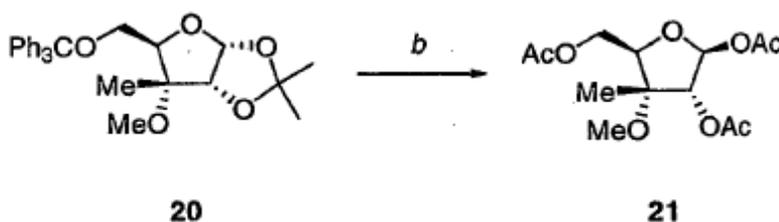
15

a. KH (xs), dioxano, DMF (3:1); MeI, t.a., 72 h, 87%

A una mezcla de alcohol terciario 19 (716 mg, 1,60 mmol) [preparado según el método de Just *et al.* Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9223-9227] en dioxano anhidro (6 ml) se le añadió un exceso de KH (dispersión al 30% en aceite mineral) a t.a. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h y después se trató con MeI (2 ml, 32 mmol), produciendo un precipitado abundante. Se añadió DMF (2 ml) para mantener la mezcla de reacción lo suficientemente fluida para la agitación a lo largo de 72 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se repartió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 10-60% de EtOAc-hexanos), proporcionando 640 mg de metil éter 20 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22-7,35 (m, 15 H), 5,72 (d, J = 2,9, 1H), 4,30 (d, J = 2,9, 1H), 4,07 (dd, J = 7,7, 2,6, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,92-3,05 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

25

## Etapa 2) Preparación de 1,2,5-tetra-O-acetil-3,3-C,O-dimetil-β-D-ribofuranosa (21)

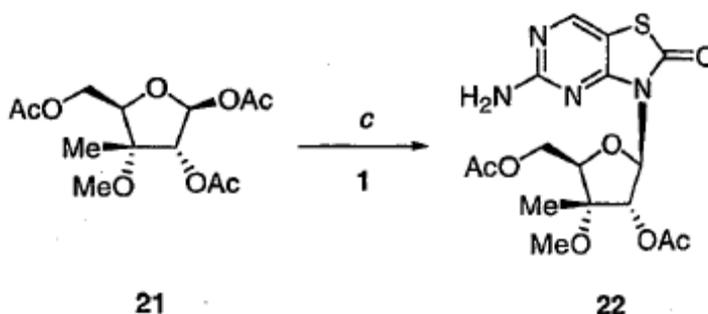
b. HOAc, Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, t.a., 33%

A una disolución de HOAc (50,0 ml) y Ac<sub>2</sub>O (3,83 ml, 40,6 mmol) se le añadió furanosa 20 (3,62 g, 8,11 mmol). A esta disolución incolora se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M en HOAc (0,41 ml, 0,41 mmol), dando como resultado una disolución de color amarillo intenso. Se agitó la disolución a t.a. durante 16 h y después se concentró mediante evaporación rotativa. Se sometió a destilación por azeótropo el exceso de HOAc mediante diversos volúmenes de

30

tolueno. Se disolvió el residuo en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró hasta obtener una mezcla heterogénea oleosa. Se sometió esta mezcla a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 5-35% de EtOAc-hexanos) proporcionando 0,78 g (33%) de triacetato 21 como aceite de color amarillo pálido: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,91 (d, J = 2,0, 1H), 5,07 (d, J = 2,4, 1H), 4,29 (dd, J = 3,2, 12,0, 1H), 4,15 (dd, J = 3,2, 7,2, 1H), 3,96 (dd, J = 6,8, 12,0, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,33 (s, 3H).

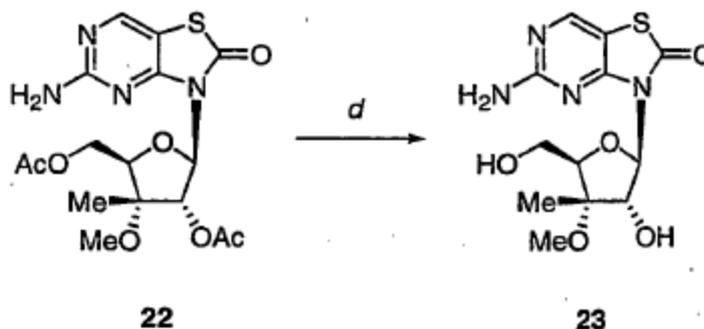
*Etapa 3) Preparación de 5-amino-3-(2',5'-di-O-acetil-3',3'-C,O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (22)*



c. BSA, MeCN, t.a.; TMSOTf, 80°C, 65%

A una mezcla de heterociclo 1 en MeCN anhidro (5,0 ml) se le añadió gota a gota BSA (0,52 ml, 2,11 mmol) a t.a. Se sumergió la mezcla resultante en un baño de aceite a 40°C y se agitó durante 90 min tras lo cual se volvió homogénea. Se añadió furanosa 21 (0,20 g, 0,73 mmol) seguido por TMSOTf (158,4 μl, 0,88 mmol). Después se sumergió la mezcla de reacción en un baño de aceite a 80°C y se calentó durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se repartió entre tampón fosfato a pH 7 1 M (15 ml) y EtOAc (30 ml). Se filtró la emulsión resultante a través de un lecho de Celite proporcionando dos capas diferenciadas. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío hasta obtener un residuo de color marrón anaranjado oscuro. Se sometió este residuo a purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 5-50% de EtOAc-hexanos) proporcionando 0,30 g (59%) de nucleósido 22 como un sólido de color amarillo pálido finamente dividido: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,11 (dd, J = 8,0, 27,6, 2H), 4,3-4,17 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 413.

*Etapa 4) Preparación de 5-amino-3-(3',3'-C,O-dimetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (23)*

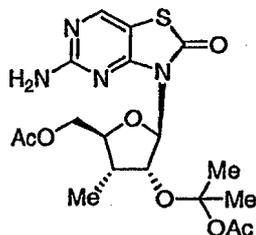


d. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, ta.

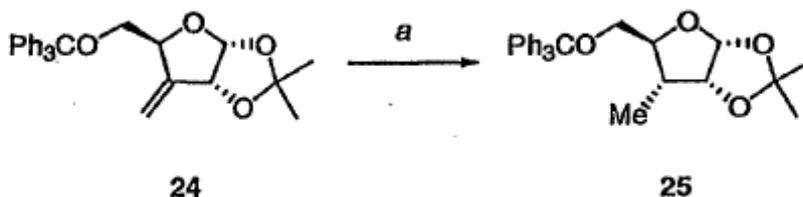
Se disolvió nucleósido 22 (230 mg, 0,56 mmol) en 5,6 ml de MeOH. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (15,4 mg, 0,11 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 16 h. Se añadió HOAc (16,0 μl, 0,28 mmol) y se agitó la reacción durante 30 min y después se concentró mezcla hasta sequedad a vacío. Se trituraron los sólidos amarillos residuales con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml) decantando cuidadosamente los filtrados mediante pipeta. Después se lavó el material sólido con H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml), se aclaró con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml) y se secó a vacío interno durante 24 h para obtener 76,4 mg (42%) de un sólido blanco finamente dividido: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 6,83 (s a, 2H), 5,93 (d, J = 8,58, 1H), 5,24 (d, J = 7,02, 1H), 4,95 (t, J = 7,4, 1H), 4,57 (t, J = 5,46, 1H), 3,95 (t, J = 5,07, 1H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 329.

Ejemplo comparativo 7

## 5-Amino-3-(5'-O-Acetil-2'-O-[2"-O-acetilpropil]-3-metil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (27)



## Etapa 1) Preparación de 1,2-O-isopropilidín-3-metil-5-O-tritil-α-D-ribofuranosa (25)



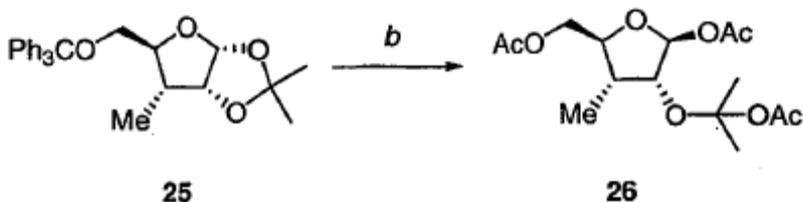
5

a. H<sub>2</sub>, Pd al 5%/C, EtOAc, t.a., 48 h, 6:1 (α/β), 78%.

A una disolución de 24 (2,40 g, 5,60 mmol) [preparado según Bera, *et al.* Helvetica Chimica Acta 2000, 83 (7), 1398-1407] disuelto en EtOAc (50 ml), bajo una capa de N<sub>2</sub>, se le añadió Pd al 5%/C (240 mg). Se cargó el matraz con H<sub>2</sub> a 1 atm y se agitó a t.a. durante 72 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a vacío hasta obtener un aceite incoloro transparente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 0-40% de EtOAc-hexanos) proporcionó 1,88 g de 25 (78%) como una mezcla de isómeros 6:1 (α/β): <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22-7,38 (m, 15H), 7,63 (d, J = 3,2, 1H), 4,53 (t, J = 4,0, 1H), 3,67 (dq, J = 2,8, 1,6, 1H), 3,18 (dd, J = 3,2, 10,4, 1H), 2,99 (dd, J = 5,2, 10,8, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,81 (d, J = 6,8, 3H).

10

## Etapa 2) Preparación de 1,5-di-O-acetil-2-O-(2'-O-acetilpropil)-3-metil-β-D-ribofuranosa (26)



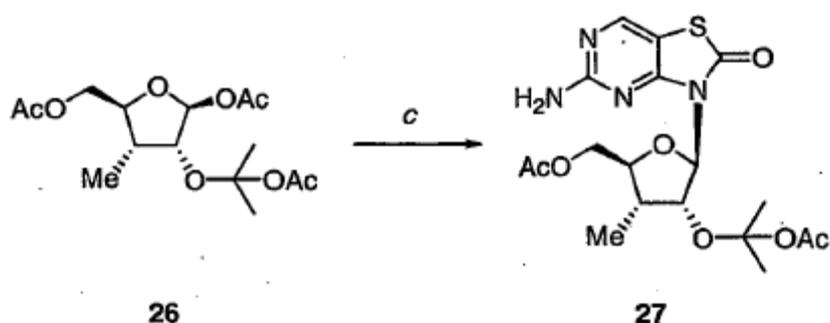
15

b. HOAc, Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, t.a., 19%.

De una manera similar a la etapa 3 del ejemplo 6, se convirtió 25 en 26 con un rendimiento del 19%. Se sometió el residuo bruto a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 2-30% de EtOAc-hexanos) proporcionando una mezcla de anómeros 5:1 (β/α) (contaminada con trifenilmetano) mediante <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,07 (d, J = 2,8, 1H), 5,02 (ddd, J = 6,8, 6,8, 2,8, 1H), 4,25 (dd, J = 12,0, 3,2, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,8, 3H).

20

## Etapa 3) Preparación de 5-amino-3-(5'-O-acetil-2'-O-[2"-O-acetilpropil]-3-metil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (27)

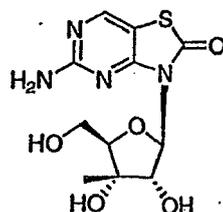


c. BSA, MeCN, t.a.; TMSOTf, 60°C, 11%

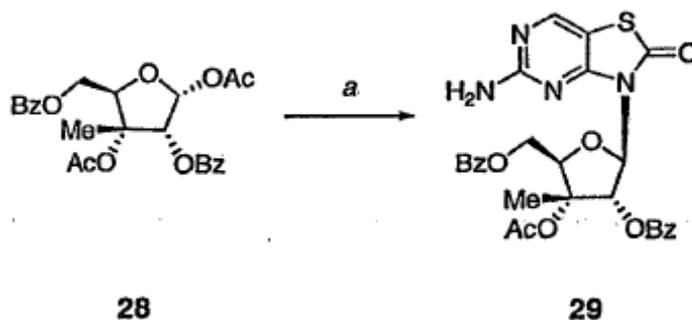
5 A una mezcla del heterociclo 1 en MeCN anhidro (5,0 ml) a t.a. se le añadió gota a gota BSA (0,52 ml, 2,11 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min y después se añadió furanosa 26 (0,20 g, 0,73 mmol) seguido por TMSOTf (158,4  $\mu$ l, 0,88 mmol). Se sumergió la mezcla de reacción en un baño de aceite a 60°C, tras lo cual se volvió una disolución homogénea. Se continuó la agitación durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a., después se repartió entre tampón fosfato a pH 7 1 M y EtOAc. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se separaron las capas diferenciadas. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 5-50% de EtOAc-hexanos), proporcionando 30,0 mg del compuesto del título 27 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,36 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,09 (d, J = 7,2, 1H), 5,16 (t, J = 7,2, 1H), 4,88 (dt, J = 6,4, 3,2 1H), 4,20 (dd, J = 3,2, 12,0, 1H), 4,08 (dd, J = 6,4, 12,0, 1H), 2,28 (dq, J = 6,8, 14, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,8, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 441.

#### Ejemplo 8

#### 5-Amino-3-(3'-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (30)



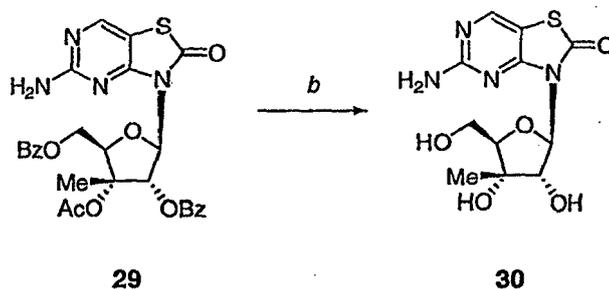
15 Etapa 1) Preparación de 5-amino-3-(3'-O-acetil-2',5'-di-O-benzoil-3'-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (29)



a. Heterociclo 1, BSA, TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 88%

20 Se mezclaron vigorosamente 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (123 mg, 0,733 mmol), 3'-C-metil-ribofuranosa 28 [preparada según el método de Wang *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713] (302 mg, 0,66 mmol), BSA (447 mg, 2,2 mmol) y MeCN (8 ml) durante 30 min hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Después se cargó la reacción con TMSOTf (0,186 ml, 1,1 mmol) y se colocó en un baño de aceite precalentado a 65°C. Tras 3 h se enfrió la reacción hasta t.a. y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa. Se disolvió el sólido resultante en EtOAc (200 ml) y se extrajo mediante NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 40% de EtOAc-CHCl<sub>3</sub>) proporcionando 365 mg (88%) de un sólido de color tostado: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8,38 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,4, 4H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 6,93 (s a, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,43 (d, J = 7,2, 1H), 6,10 (t, J = 9,2, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 565.

## Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-(3'-metil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (30)

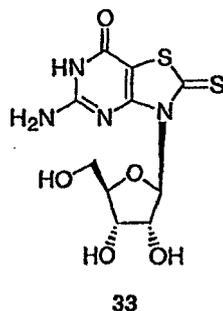


b.  $K_2CO_3$ , MeOH, 66%.

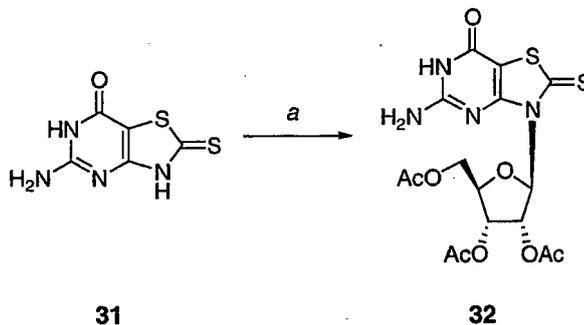
Se disolvió 5-amino-3-(2',5'-di-O-benzoil-3'-O-acetil-3'-C-metil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (365 mg, 0,647 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió  $K_2CO_3$  (17,9 mg, 0,129 mmol) y se agitó la reacción durante 16 h a t.a. Se añadió ácido acético (15,5 mg, 0,258 mmol) y se concentró la reacción mediante evaporación rotativa. Después se sometió el producto bruto a purificación mediante HPLC (MeCN- $H_2O$ ) proporcionando 135 mg (66%) de un material sólido:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,35 (s, 1H), 6,82 (s a, 2H), 5,91 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 5,38 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 4,81 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (t,  $J = 5,6$ , 1H), 3,78 (t,  $J = 5,6$ , 1H), 3,48-3,53 (m, 2H), 1,21 (s, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 315. Análisis calculado para  $C_{11}H_{14}N_4O_5S \cdot 0,5 H_2O$ : C, 40,86; H, 4,68; N, 17,33; S, 9,92. Hallado: C, 40,78; H, 4,90; N, 16,94; S, 9,87.

## Ejemplo comparativo 9

## Preparación de 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (33)



## Etapa 1) Preparación de 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-(6H)-ona (32)

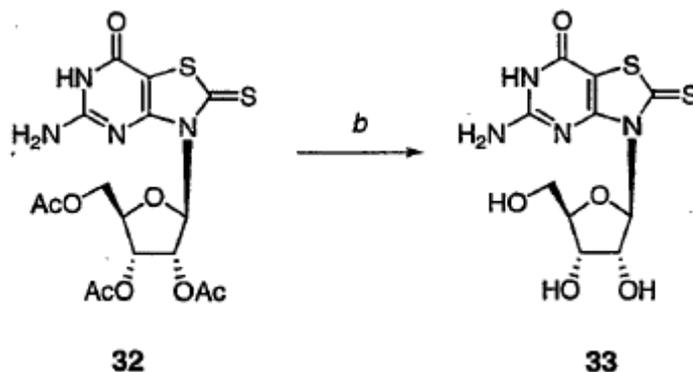


a. BSA, TAR, MeCN, 60° C; TMSOTf, 60° C, 80%.

Se combinaron heterociclo 31 [preparado según el método de Robins *et al.* J. Med. Chem. 1990, 33, 407-415] (150 mg, 0,75 mmol), TAR (214 mg, 0,675 mmol), MeCN (10 ml) y BSA (0,55 ml, 2,25 mmol) y se calentaron durante 1 h a 60°C. Después se cargó la reacción con TMSOTf (250 mg, 1,13 mmol) y se agitó durante 16 h a 60°C. Se concentró la mezcla mediante evaporación rotativa y se disolvió el sólido bruto en EtOAc (20 ml). Después se extrajo esta fase orgánica con  $NaHCO_3$  acuoso saturado (2 x 10 ml) y se concentró hasta sequedad mediante evaporación rotativa. La trituración del residuo con Et $_2$ O (10 ml) proporcionó 200 mg (80%) de un material sólido que se purificó adicionalmente mediante HPLC (MeCN- $H_2O$ ) para generar una muestra analíticamente pura:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,54 (s, 1 H), 7,04 (s a, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70 (t,  $J = 7,2$ , 1H), 4,42 (dd,  $J = 12,0$ , 3,2, 1H),

4,27 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 459. Análisis calculado para  $C_{16}H_{18}N_4O_8S_2$ : C, 41,92; H, 3,96; N, 12,22; S, 13,99. Hallado: C, 41,78; H, 3,99; N, 12,02; S, 13,72.

*Etapa 2) Preparación de 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-β-D-ribofuranosil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (33)*



5

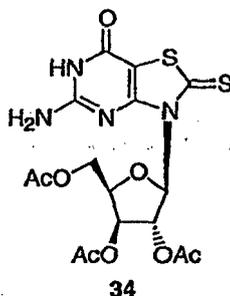
b.  $K_2CO_3$ , MeOH, t.a., 66%

10

Se disolvieron triéster de nucleósido 32 (100 mg, 0,21 mmol) y  $K_2CO_3$  (42,7 mg, 0,31 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitaron durante 16 h a temperatura ambiental. A esta mezcla se le añadió HOAc (37 mg, 0,62 mmol) y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa. Después se sometió el residuo a purificación mediante HPLC (MeCN- $H_2O$ ) proporcionando 47 mg (66%) de un sólido:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,66 (s, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,31 (d, J = 5,2, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,27 (d, J = 8,0, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,52 (m, 1H);  $[M+H]^+$  m/z 333. Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_5S_2 \cdot 0,5 TFA \cdot 0,75 H_2O \cdot 0,25 MeCN$ : C, 33,43; H, 3,60; N, 14,41. Hallado: C, 33,11; H, 3,73; N, 14,80.

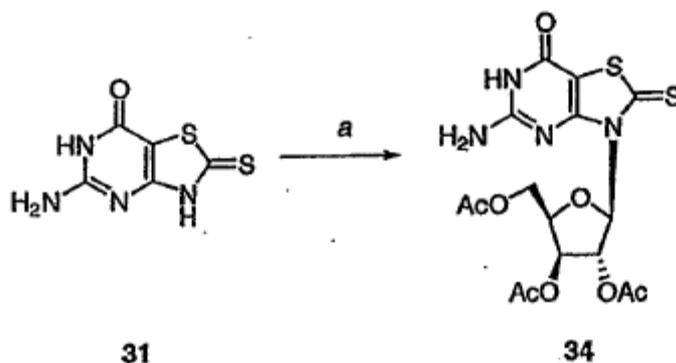
#### Ejemplo comparativo 10

*5-Amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-xilofuranosil)thiazolo[4,5-d]pirimidin-7-(6H)-ona (34)*



15

*Preparación de 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-(2,3,5')-tri-O-acetil-β-D-xilofuranosil)thiazolo[4,5-d]pirimidin-7-(6H)-ona (34)*



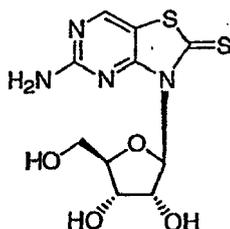
a. BSA, tetraacetilxilofuranosa, MeCN, 60°C, 30 min; TMSOtf, 4 h, 15%.

20 Se calientan heterociclo 31 (265,3 mg, 1,33 mmol), tetraacetilxilofuranosa (380 mg, 1,19 mmol), BSA (1,26 ml, 5,32 mmol) y MeCN (10 ml) hasta 60°C durante 30 minutos. Después se cargó la reacción con TMSOtf (0,36 ml,

2,0 mmol). Tras 4 h se sometió la reacción a tratamiento final eliminando el disolvente mediante vacío rotativo y llevando el sólido bruto a acetato de etilo (15 ml). Después se extrajo esta fase orgánica con bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 ml). Se concentró la fase orgánica y se trituró el sólido bruto en EtOAc-hexanos 1:1. Se recogió el sólido y se sometió a purificación mediante HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O) proporcionando 40 mg (15%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,45 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,49-6,58 (m, 1H), 6,35-6,49 (m, 1H), 5,58 (d, J = 5,6, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 2,11 (m, 3H), 1,99 (m, 3H), 1,98 (m, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 459. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: C, 41,92; H, 3,96; N, 12,22; S, 13,99. Hallado: C, 42,14; H, 3,99; N, 12,11; S, 14,01.

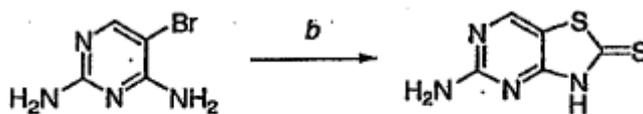
#### Ejemplo comparativo 11

#### 5-Amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-tiona (39)



39

#### Etapa 1) Preparación de 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-tiona (37)



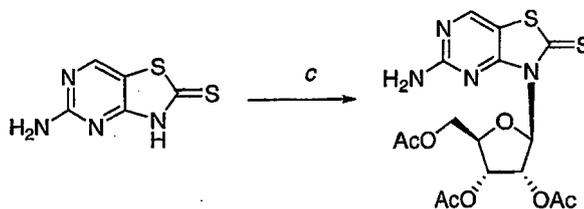
36

37

b. Sal de potasio del ácido O-etilxántico, DMF, 30%

Se calentaron 5-bromo-pirimidin-2,4-diamina (2,0 g, 10,58 mmol) [preparada de una manera similar a English *et al* J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 453-458] y sal de potasio del ácido O-etilxántico (3,39 g, 21,16 mmol) en DMF (25 ml) hasta 140°C. Tras 5 h se enfrió la reacción hasta temperatura ambiental y se añadieron 25 ml de agua. Después se ajustó el pH a 5,0 usando HCl 1 N. Se formó un precipitado rojo y se recogió mediante filtración proporcionando 900 mg (30%) de un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13,85 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 6,90 (s 2H).

#### Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-tiona (38)



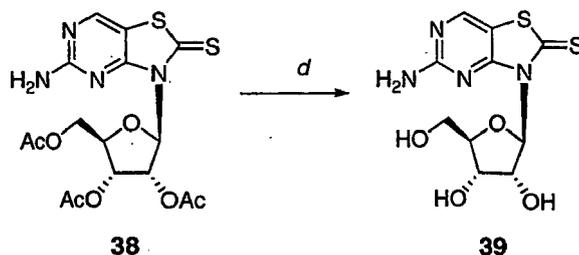
37

38

c. TAR, BSA, CH<sub>3</sub>CN, TMSOTf, 57%.

Se calentaron 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-tiona (250 mg, 1,36 mmol), TAR (389 mg, 1,22 mmol) y BSA (1,0 ml, 4,08 mmol) hasta 60°C en acetonitrilo (10 ml). Tras 30 minutos se cargó la reacción con TMSOTf (0,37 ml, 2,04 mmol) y se dejó avanzar la reacción durante 16 h. Después se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa y se redisolvió el producto bruto en EtOAc (15 ml). Se extrajo la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso concentrado (2 x 10 ml). Después se concentró de nuevo la fase orgánica y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 5% de MeOH-EtOAc) proporcionando 301 mg (57%) de sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 7,08 (s a, 2H), 6,65 (s 1H), 6,12 (m, 1H), 5,79 (t, J = 8,0, 1H), 4,43 (dd, J = 12,0, 3,6, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 11,6, 6,8, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 443.

## Etapa 3) Preparación de 5-amino-3-β-D-ribofuranosil-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-tiona (39)

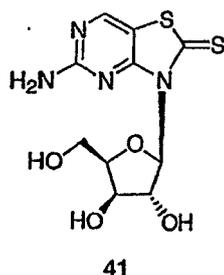


d.  $K_2CO_3$ , MeOH, 74%.

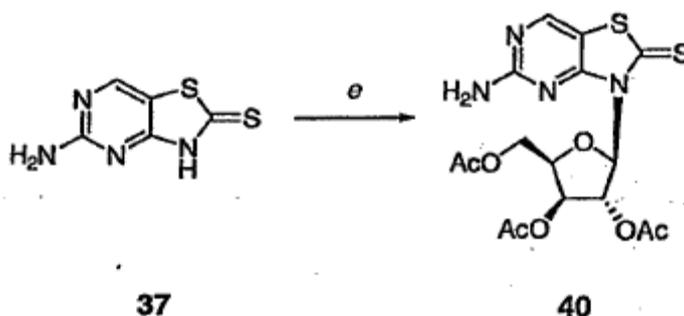
Se disolvió 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-tiona (202 mg, 0,46 mmol) en MeOH (5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (18,9 mg, 0,14 mmol). Tras 1 h se añadió ácido acético (21 mg, 0,28 mmol) y se concentró la reacción mediante evaporación rotativa. Después se sometió el sólido bruto a purificación mediante HPLC (MeCN- $H_2O$ ) proporcionando 108 mg (74%) de sólido blanco:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,45 (s, 1H), 6,96 (s a, 2H), 6,53 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 5,33 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,03 (m, 1H), 4,86 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 4,67 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 4,33 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,53 (m, 1H). Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_4S_2 \cdot 0,35 H_2O$ : C, 37,22; H, 3,97; N, 17,36; S, 19,87. Hallado: C, 37,64; H, 3,87; N, 17,02; S, 19,39.

## Ejemplo comparativo 12

## 5-Amino-3-β-D-xilofuranosil-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-tiona (41)



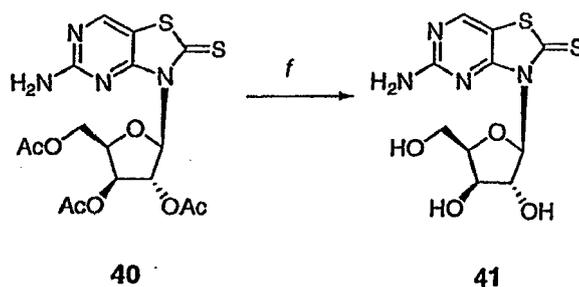
## Etapa 1) Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-tiona (40)



e. Tetraacetilxilofuranosa, BSA, MeCN, TMSOTf, 13%

Se calentaron 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-tiona (237 mg, 1,28 mmol), tetra-acetilxilosa (370 mg, 1,16 mmol) y BSA (1,25 ml, 5,12 mmol) en MeCN (10 ml) hasta 60°C durante 30 min. A esto se le añadió TMSOTf (347  $\mu$ l, 1,92 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 16 h, tras lo cual se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa y se redisolvió el sólido bruto en EtOAc (15 ml). Después se extrajo esta fase orgánica con  $NaHCO_3$  concentrado (2 x 10 ml) y después se concentró hasta obtener un residuo sólido que se sometió a cromatografía ultrarrápida (el 0-100% de EtOAc- $CHCl_3$ ) proporcionando 67 mg (13%) de sólido de color tostado:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,67 (d,  $J = 4,0$ , 1H), 6,49 (t,  $J = 2,0$ , 1H), 5,62 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,21 (m a, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,94 (s, 3H);  $[M+H]^+$  m/z 443.

## Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-β-D-xilofuranosil-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-tiona (41)

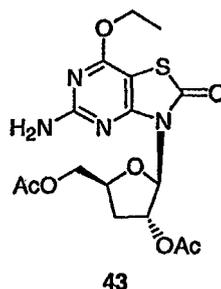


*f.*  $K_2CO_3$ , MeOH, 62%.

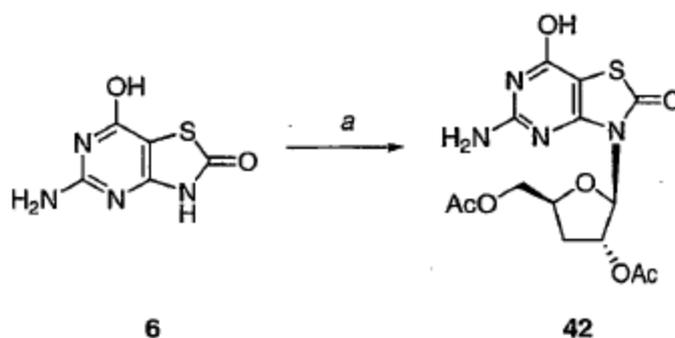
Se disuelve 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-(2,3,5-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)tiазоло[4,5-d]pirimidin-7-tiona (65 mg, 0,14 mmol) en MeOH (5 ml). A esto se le añadió  $K_2CO_3$  (19 mg, 0,137 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 3 h tras lo cual se extinguió con HOAc (140  $\mu$ l, 2,4 mmol) y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa. Se sometió el producto bruto a purificación mediante HPLC (MeCN- $H_2O$ ) proporcionando 30 mg (62%) de sólido blanco:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,50 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,45 (d, J = 5,2, 1H), 5,67 (d, J = 8,0, 1H), 5,49 (d, J = 8,4, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,49 (t, J = 5,2, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 2H). Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_4O_4S_2 \cdot 0,4H_2O$ : C, 37,12; H, 3,99; N, 17,32; S, 19,82. Hallado: C, 37,53; H, 3,80; N, 17,04; S, 19,42.

#### Ejemplo comparativo 13

10 5-Amino-7-etoxi-3-(2,5'-di-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (43)



*Etapa 1) Preparación de 5-amino-7-hidroxi-3-(2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (42)*

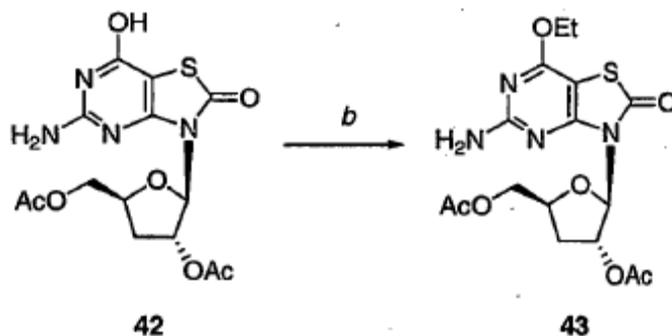


15 a. 1,2,5-tri-O-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosa, BSA, MeCN, 40°C; TMSOTf, 80°C

A una mezcla de heterociclo 6 (4,60 g, 25,00 mmol) en MeCN anhidro (83,0 ml) se le añadió gota a gota BSA (15,28 ml, 62,49 mmol). Después se sumergió la reacción en un baño de aceite a 40°C y se agitó durante 90 min y se añadió 1,2,5-tri-O-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosa (5,42 g, 20,80 mmol) seguido por TMSOTf (5,65 ml, 31,24 mmol). Se sumergió la mezcla espesa resultante en un baño de aceite a 80°C tras lo cual se aclaró la mezcla hasta obtener una disolución homogénea tras 15 min. Se agitó la reacción durante 2 h a 80°C, se enfrió hasta ta y después se repartió entre tampón fosfato a pH 7 1 M (50 ml) y EtOAc (100 ml). Se filtró la emulsión resultante a través de un lecho de Celite proporcionando dos capas diferenciadas que se separaron. Se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se sometió este residuo a cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , el 0-6% de MeOH-DCM) proporcionando 3,41 g (43%) de nucleósido 42 como un sólido de color amarillo pálido

finamente dividido:  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,22 (s, 1H), 6,95 (s a, 2H), 5,79 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 5,59 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 4,20-4,34 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J = 3,2, 12,0$ , 1H), 3,99 (dd,  $J = 6,4, 11,6$ , 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  385. Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ : C, 43,75; H, 4,20; N, 14,58; S, 8,34. Hallado: C, 43,64; H, 4,31; N, 14,37; S, 8,19.

- 5 *Etapa 1) Preparación de 5-amino-7-etoxi-3-(2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (43)*

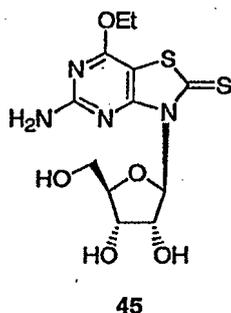


b. EtOH, S-TPP, DEAD, THF, t.a., 20%.

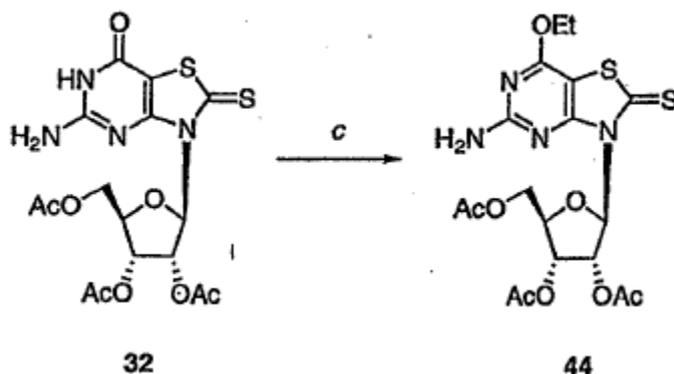
- 10 A una disolución de 42 (99 mg, 0,26 mmol) disuelto en THF anhidro (5,5 ml) se le añadió resina de  $\text{PPh}_3$  S-TPP (0,36 g, 0,77 mmol, 2,15 mmol/g). Se enfrió la mezcla hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió EtOH (30,1  $\mu\text{l}$ , 0,52 mmol) seguido por DEAD (176,0  $\mu\text{l}$ , 0,39 mmol). Se retiró la mezcla de reacción del baño de hielo y se calentó hasta t.a. tras lo cual se agitó durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío hasta obtener un residuo que se sometió a varios pasos de purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , elución con MeOH al 2% / el 0-40% de EtOAc en hexanos) proporcionando 0,22 mg de 43 (20%):  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,95 (s a, 2H), 5,87 (d,  $J = 2,4$ , 1H), 5,64 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 4,39 (q,  $J = 6,8$ , 2H), 4,32-4,4 (m, 1H), 4,25 (dd,  $J = 3,2, 11,6$ , 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  413.

#### Ejemplo comparativo 14

5-Amino-7-etoxi-3-( $\beta$ -D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-2-tioxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (45)



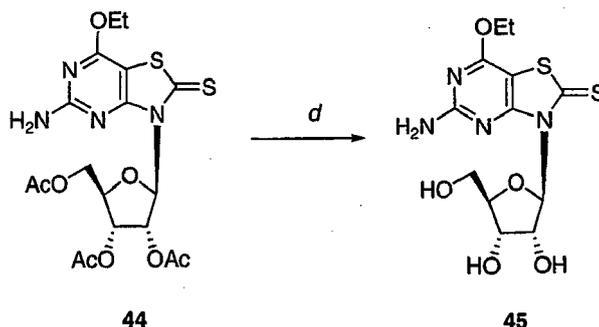
- 20 *Etapa 1) Preparación de 5-amino-7-etoxi-3-(2',3',5'-tri-O-acetil-beta-D-ribofuranosil)-2,3-dihidro-2-tioxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (44)*



c. S-TPP, etanol, DEAD, THF, 65%.

- 5 Se suspendieron 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-(2,3,5-tri-O-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (250 mg, 0,54 mmol) y resina de  $\text{Ph}_3\text{P}$  S-TPP (753 mg, 1,62 mmol) en THF (15 ml) y se enfriaron hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron secuencialmente alcohol etílico (50  $\mu\text{l}$ , 1,08 mmol) y DEAD (148  $\mu\text{l}$ , 0,82 mmol). Tras 1 h se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se agitó durante 16 h. Después se filtró la mezcla de reacción, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , el 15% de EtOAc- $\text{CHCl}_3$ ), proporcionando 200 mg (65%) de una espuma blanca:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  6,91 (s, 1H), 6,47 (s a, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,62-4,31 (m, 5H), 1,42 (t,  $J = 4,2$ . 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 487.

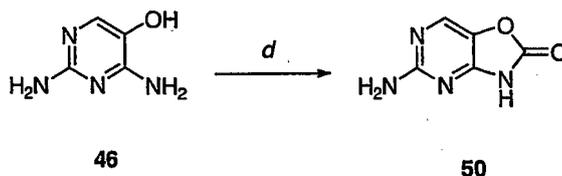
- 10 *Etapa 2) Preparación de 5-amino-7-etoxi-3- $\beta$ -D-ribofuranosil-2,3-dihidro-2-tioxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (45)*



d.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 83%.

- 15 Se suspendieron 5-amino-2,3-dihidro-2-tioxo-3-(2,3,5-tri-O-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)tiазolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-etil éter (180 mg, 0,37 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,8 mg, 0,01 mmol) en MeOH (5 ml). Tras 1 h se añadió ácido acético y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa. Después se sometió el producto bruto a purificación mediante HPLC (MeCN- $\text{H}_2\text{O}$ ) proporcionando 105 mg (83%) de un sólido:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  6,98 (s, 2H), 6,50 (d,  $J = 4,8$ , 1H), 5,32 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 5,01 (s, 1H), 4,85 (d,  $J = 5,6$ , 1H), 4,68 (t,  $J = 5,6$ , 1H), 4,43 (dd,  $J = 13,6$ , 6,8, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,31 (t,  $J = 6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 361.

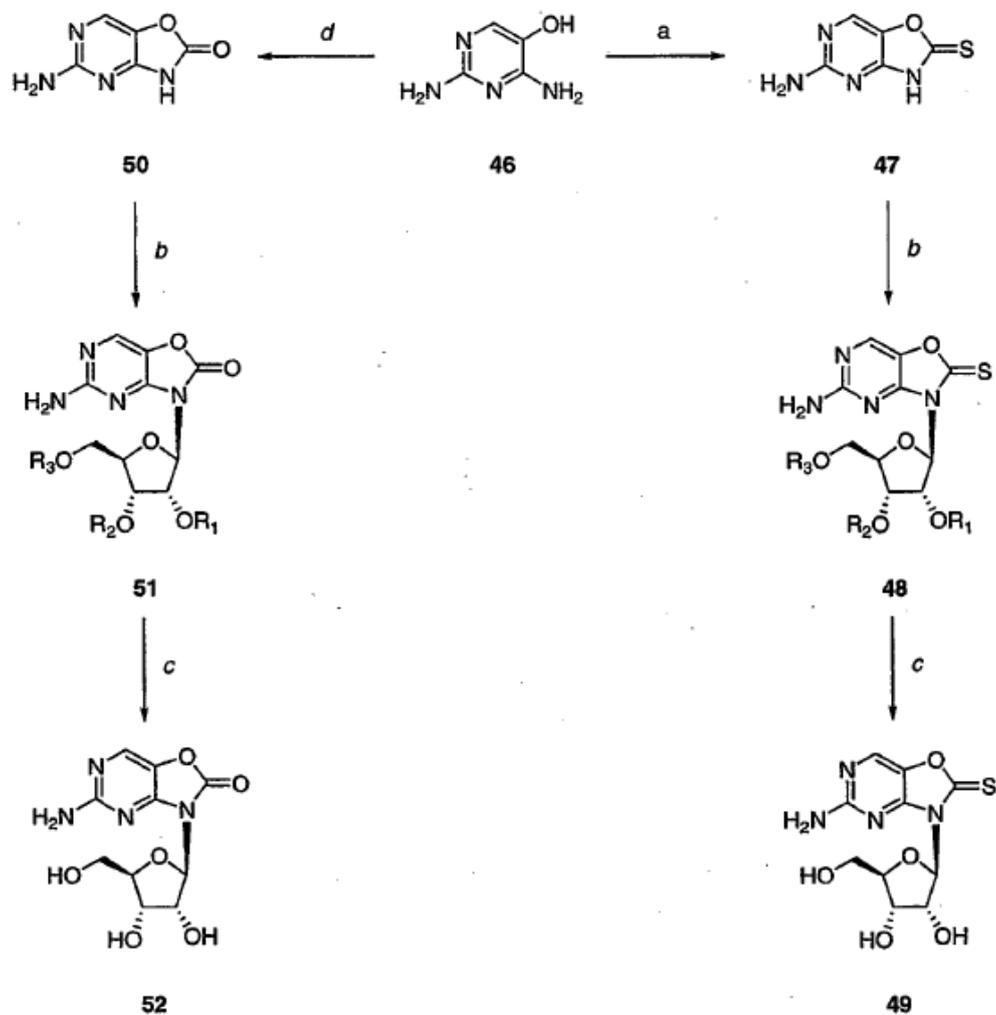
*Preparación de 5-amino-3H-oxazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (50)*



d. NaH,  $\text{Im}_2\text{C}=\text{O}$ , DMF.

- 20 Se suspendió 2,4-diamino-pirimidin-5-ol (500 mg, 3,97 mmol) [preparado según el método de Hull. *J. Chem. Soc.* 1956, 2033-2035] en DMF (10 ml). A esto se le añadieron consecutivamente NaH (86,7 mg, 3,77 mmol) y CDI (707 mg, 4,36 mmol) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiental y después se extinguió con agua (25 ml). Se eliminaron el disolvente y el agua mediante evaporación rotativa y después se trituró el residuo en agua (5 ml). Después se recogió el sólido mediante

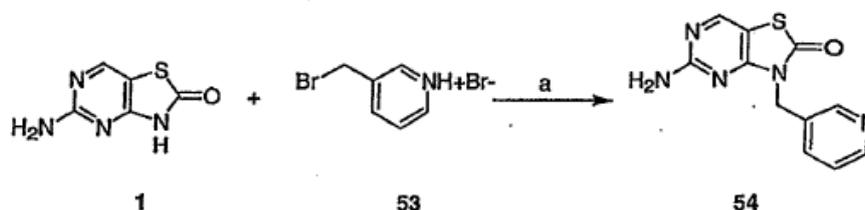
filtración y se secó, proporcionando 230 mg (38%):  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  11,90 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 6,72 (s, 2H); análisis calculado para  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 38,56; H, 2,85; N, 35,98. Hallado: C, 39,01; H, 2,71; N, 35,58;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 153.



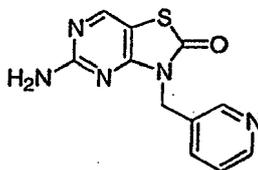
- 5 a.  $\text{NaH}$ ,  $\text{Im}_2\text{C}=\text{S}$ , DMF. b. BSA,  $\beta\text{-D-ribofuranosa}$  apropiada, MeCN, t.a.; TMSOTf,  $80^\circ\text{C}$ . c.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, t.a. d.  $\text{NaH}$ ,  $\text{Im}_2\text{C}=\text{O}$ , DMF.

Se hizo reaccionar la diaminohidroxipirimidina 46 con  $\text{NaH}$  y CDI en DMF para proporcionar heterociclo 50, o con  $\text{NaH}$  y TCDI en DMF para proporcionar heterociclo 57. Ambas aminopirimidinas 57 y 50 pueden someterse independientemente a reacciones de acoplamiento mediadas por BSA-TMSOTf con una  $\beta\text{-D-ribofuranosa}$  apropiadamente seleccionada (en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  pueden ser independientemente acetilo o benzoilo) para dar nucleosidos 48 y 51 respectivamente. La metanolisis alcalina de 48 y 51 debe proporcionar nucleosidos desprotegidos 49 y 52 respectivamente.

Esquema 1



a)  $\text{NaH}$ , DMF, 4h,  $75^\circ\text{C}$

Ejemplo comparativo 15*Preparación de 5-amino-3-piridin-3-ilmetil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (54)***54***Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-piridin-3-ilmetil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (54)*

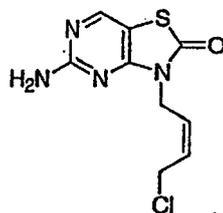
- 5 Se disolvió 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (107 mg, 0,64 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiental. Se añadió hidruro de sodio (30 mg, 1,32 mmol) y se calentó la mezcla hasta 30°C. Se continuó la agitación durante 0,5 h antes de añadir bromhidrato de 3-bromometil-piridina (179 mg, 0,71 mmol). Después se calentó la mezcla hasta 75°C y se dejó agitar durante 4 h. Tras completarse, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, después se concentró. Se añadió agua (12 ml). Se diluyó la mezcla resultante con H<sub>2</sub>O (12 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, el 20-50% de EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para generar 90 mg (54%) de 54 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 3,6, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,04 (s, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 260,1.
- 10

Ejemplo comparativo 16

- 15 *Preparación de 5-amino-3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (55)*

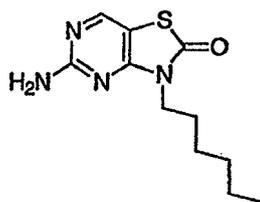
**55***Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (55)*

- De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 111 mg del compuesto del título 55 con un rendimiento del 54% como un sólido naranja: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8, 1H), 7,47 (d, J = 8,0, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,11 (s, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 294,1.
- 20

Ejemplo comparativo 17*Preparación de (Z)-5-amino-3-(4-cloro-2-buten-1-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (56)***56***Etapa 1: Preparación de (Z)-5-amino-3-(4-cloro-2-buten-1-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (56)*

- 25 De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 74 mg del compuesto del título 56 con un rendimiento del 46% como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,0, 2H), 4,27 (d, J = 8,0, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 257,2.

Ejemplo comparativo 18*Preparación de 5-amino-3-hexil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (57)*



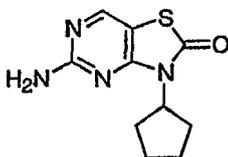
57

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-hexil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (57)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 51 mg del compuesto del título 57 con un rendimiento del 15% como un sólido de color blanquecino:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,82 (t,  $J = 7,2$ , 2H), 1,64 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (t,  $J = 6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  253,1.

Ejemplo comparativo 19

*Preparación de ( $\pm$ )-5-amino-3-ciclopentil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (58)*



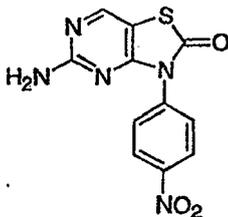
58

*Etapa 1: Preparación de ( $\pm$ )-5-amino-3-ciclopentil-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (58)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 21 mg del compuesto del título 58 con un rendimiento del 5% como un sólido de color amarillo claro:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,66 (m, 4H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  237,0.

Ejemplo comparativo 20

*Preparación de 5-amino-3-(4-nitro-fenil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (59)*



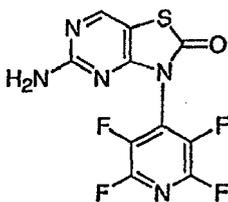
59

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(4-nitro-fenil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (59)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 45 mg del compuesto del título 59 con un rendimiento del 10% como un sólido naranja:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 9,2$ , 2H), 7,99 (d,  $J = 9,2$ , 2H), 5,74 (s, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  290,2.

Ejemplo comparativo 21

*5-Amino-3-(2,3,5,6-tetrafluoro-piridin-4-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (60)*

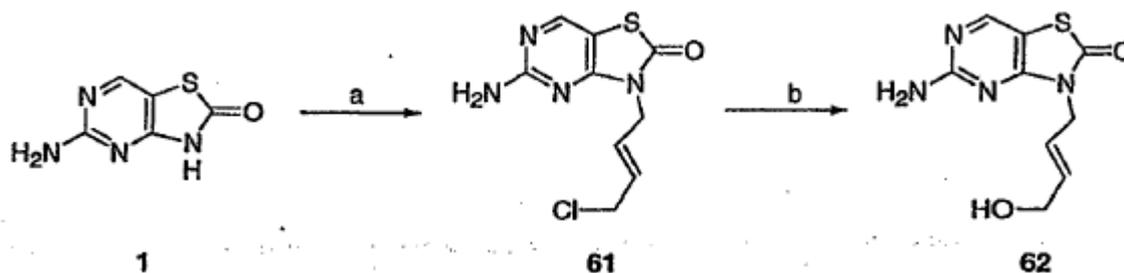


60

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2,3,5,6-tetrafluoro-piridin-4-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (60)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 35 mg del compuesto del título 60 con un rendimiento del 5% como un sólido naranja:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,16(s, 1H), 4,01(s, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  318,4.

Esquema 2



- 5 a) (E)-1,4-dicloro-2-butenol, NaH, DMF  
b) HCl 0,1 M

Ejemplo comparativo 22

*Preparación de (E)-5-amino-3-(4-cloro-2-buten-1-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (62)*

*Etapla 1: Preparación de (E)-5-amino-3-(4-cloro-2-buten-1-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (61).*

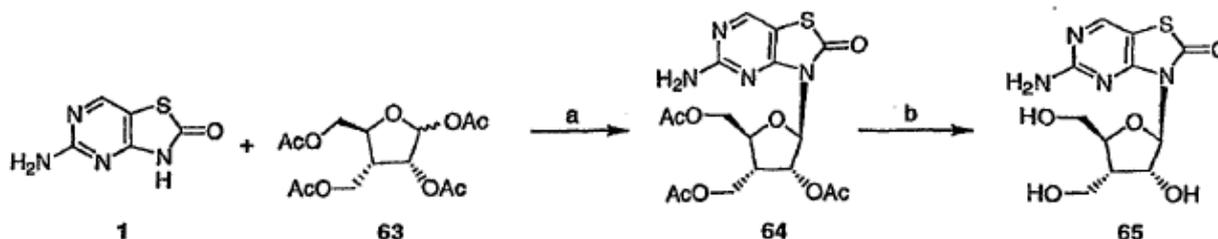
- 10 El compuesto del título 61 puede sintetizarse mediante tratamiento de 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1) en DMF con hidruro de sodio y (E)-1,4-dicloro-2-butenol en diversas condiciones.

*Etapla 2: Preparación de (E)-5-amino-3-(4-hidroxi-2-buten-1-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (62)*

El compuesto del título 62 puede sintetizarse mediante tratamiento de (E)-5-amino-3-(4-cloro-2-buten-1-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (61) con HCl 0,1 M en diversas condiciones.

15

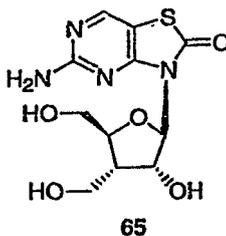
Esquema 3



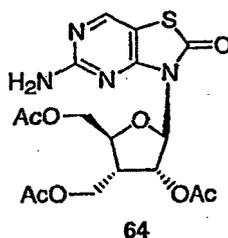
- a) BSA, TMSOTf,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 3-4 h  
b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, t.a., durante la noche

Ejemplo comparativo 23

- 20 *Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-hidroximetil-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (65)*



*Etapla 1: Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-acetoximetil-2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (64)*



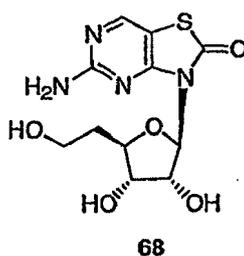
Se disolvió (3S)-3-O-acetoximetil-1,2,5-tri-O-acetil-3-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosa (63) [preparado según el método de Cooperwood *et al.* Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids 2000, 19, 219-236 en el que se preparó el enantiómero del mismo compuesto] (176 mg, 0,53 mmol) en acetonitrilo (7 ml) a temperatura ambiental. Se añadió 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (1) (89 mg, 0,53 mmol), después se agitó la mezcla durante 0,5 h antes de calentarla hasta 40°C. Tras 5 min a 40°C, se añadió BSA (0,39 ml, 1,59 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 0,5 h. Después se calentó la mezcla hasta 80°C. Se añadió TMSOTf (0,14 ml, 0,80 mmol) y se agitó la reacción durante 3-4 horas a 80°C. Tras completarse, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y después se extinguió mediante un tampón a pH 7,0 (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,0 M y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 M, 2 ml). Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, el 0-10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 77 mg (33%) de 64 como un sólido de color amarillo claro en polvo: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,14 (s, 1H), 6,04 (d, J = 1,6, 1H), 5,90 (dd, J = 6,8, 1,6, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,52 (dd, J = 12,0, 2,8, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,18 (s, 9H); [M+H]<sup>+</sup> 441,2; análisis elemental para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S·0,6H<sub>2</sub>O: calculado: C, 45,25; H, 4,74; N, 12,42; S, 7,11; hallado: C, 45,24; H, 4,66; N, 12,02; S, 7,24.

*Etapla 2: Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-hidroximetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (65)*

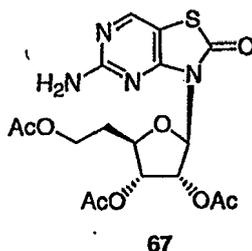
Se disolvió (3'S)-5-amino-3-(3'-acetoximetil-2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 64 (114 mg, 0,28 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiental. Se añadió carbonato de potasio (2 mg, cat.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, se añadió ácido acético (2  $\mu$ l) y se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla, se purificó mediante HPLC, después se trituró mediante EtOAc para proporcionar 79 mg (90%) de 65 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,28 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,00 (m, 1H); [M+H]<sup>+</sup> 315,2; análisis elemental para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O·0,15iPrOH: calculado: C, 41,83; H, 4,84; N, 17,04; S, 9,75; hallado: C, 41,92; H, 4,61; N, 16,89; S, 9,78.

Ejemplo comparativo 24

*Preparación de 5-amino-3-(5'-desoxi-5'-hidroximetil-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (68)*



*Etapla 1: Preparación de 5-amino-3-(5'-O-acetoximetil-2',3'-di-O-acetil-5'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (67)*



De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, se generaron 113 mg del compuesto del título 67 a partir de 5-O-acetoximetil-1,2,3-tri-O-acetil-5-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosa (66) [preparado según el método de Pakulski *et al.* Polish J. Chem. 1995, 69, 912-917] con un rendimiento del 53% como un sólido amarillo pegajoso: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,

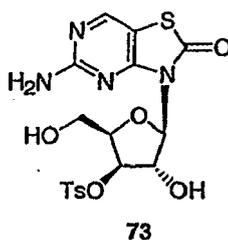
$\text{CDCl}_3$   $\delta$  8,15 (s, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,25 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 6,11 (d,  $J = 4,0$ , 1H), 6,04 (m, 1H), 5,76 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 5,42 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,21 (q,  $J = 5,6$ , 1H), 2,20 (s, 9H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  441,2.

**Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(5'-desoxi-5'-hidroximetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (68)**

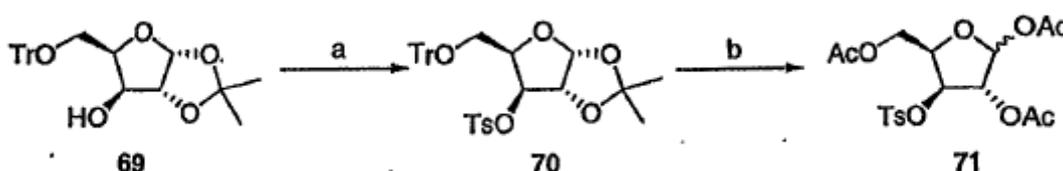
- 5 De una manera similar al ejemplo 23, etapa 2, se generaron 43 mg del compuesto del título 68 con un rendimiento del 71% como un sólido blanco:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,86 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 5,26 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 4,93 (m, 1H), 4,74 (q,  $J = 10,0$ , 4,4, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 1,76 (m, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  315,2; análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}\cdot 0,2\text{iPrOH}$ : calculado: C, 41,77; H, 4,96; N, 16,80; S, 9,61; hallado: C, 41,61; H, 4,85; N, 16,68; S, 9,58.

**Ejemplo comparativo 25**

- 10 **Preparación de 5-amino-3-(3'-desoxi-3'-O-p-toluenosulfonil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-ona (73)**



Esquema 4



a)  $\text{TsCl}$ , py, ta, 24 h

- 15 b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ta, 24 h

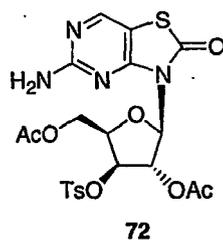
**Etapa 1: Preparación de 1,2-O-isopropilidien-3-O-p-toluenosulfonil-5-O-tritil- $\beta$ -D-xilofuranosa (70)**

- 20 Se disolvió 1,2-O-isopropilidien-5-O-tritil- $\beta$ -D-xilofuranosa (69) [preparado según el método de Johnston *et al.* Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4341-4344] (4,25 g, 9,83 mmol) en piridina (60 ml) a temperatura ambiental. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (2,81 g, 14,74 mmol) a la disolución. Tras 24 h la reacción se había completado, se concentró la mezcla en bruto. Se disolvió el residuo en  $\text{EtOAc}$  (50 ml), se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (25 ml),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, después se concentró. Después se purificó la mezcla mediante cromatografía de ISCO ( $\text{SiO}_2$ , el 2-15% de  $\text{EtOAc}$ -hexano), proporcionando 5,20 g (90%) de 70 como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 6H), 7,23-7,32 (m, 9H), 5,92 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 4,74 (dd,  $J = 11,2$ , 3,6, 2H), 4,19-4,22 (m, 1H), 3,45 (dd,  $J = 10,4$ , 6,4, 1H), 3,05 (q,  $J = 5,2$ , 1H), 2,40 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

**Etapa 2: Preparación de 1,2,5-tri-O-acetil-3-O-p-toluenosulfonil- $\alpha,\beta$ -D-xilofuranosa (71)**

- 30 Se disolvió 1,2-O-isopropilidien-3-O-p-toluenosulfonil-5-O-tritil- $\beta$ -D-xilofuranosa (70) (5,20 g, 8,86 mmol) en  $\text{AcOH}$  (60 ml) a temperatura ambiental. Se añadió anhídrido acético (4,23 ml, 44,71 mmol) gota a gota a la disolución. Se enfrió la mezcla resultante hasta  $0^\circ\text{C}$ , seguido por adición lenta de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M (9,75 ml, 9,75 mmol). Tras 24 h se había completado la reacción, se concentró la mezcla en bruto, después sometió a destilación por azeótropo con tolueno (2 x 20 ml). Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, después se concentró. Después se purificó la mezcla mediante cromatografía de ISCO ( $\text{SiO}_2$ , el 2-40% de  $\text{EtOAc}$ -hexano), proporcionando 3,09 g (81%) de 71 como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (una mezcla de isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ ) 7,80-7,85 (m), 7,37-7,39 (m), 6,36 (d,  $J = 4,4$ ), 6,06 (s), 5,20-5,30 (m), 4,56-4,62 (m), 4,26-4,29 (m), 2,50 (s), 2,06-2,08 (m).

**Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-[2'5'-di-O-acetil-3'-desoxi-3'-O-p-toluenosulfonil- $\beta$ -D-xilofuranosil]-3H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2-ona (72)**



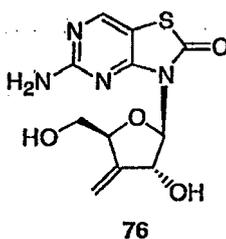
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, se generaron 161 mg del compuesto del título 72 con un rendimiento del 54% como un sólido amarillo esponjoso:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,8$ , 2H), 7,39 (d,  $J = 8,8$ , 2H), 6,18 (d,  $J = 2,8$ , 1H), 5,90 (s a, 2H), 5,77 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 5,01 (dd,  $J = 6,4$ , 5,2, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,04 (s, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  539,3.

*Etapa 4: Preparación de 5-amino-3-[3'-desoxi-3'-O-p-toluenosulfonil-beta-D-xilofuranosil]-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (73)*

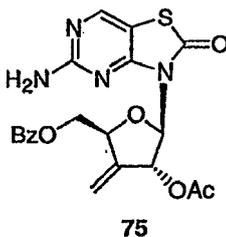
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 2, se generaron 68 mg del compuesto del título 73 con un rendimiento del 61% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,0$ , 2H), 7,48 (d,  $J = 8,0$ , 2H), 6,80 (s, 2H), 5,92 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,71 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 5,20 (m, 1H), 4,89 (q,  $J = 5,6$ , 3,6, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,43 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  455,2; análisis elemental para ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ ): calculado: C, 44,22; H, 4,10; N, 12,14; S, 13,89; hallado: C, 44,45; H, 4,15; N, 12,07; S, 13,71.

#### Ejemplo 26

*Preparación de 5-amino-3-(3'-desoxi-3'-metiliden-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (76)*



*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2'-O-acetil-5'-O-benzoil-3'-desoxi-3'-metiliden-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo [4,5-d]pirimidin-2-ona (75)*



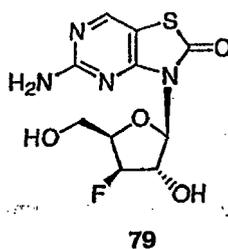
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, se generaron 107 mg del compuesto del título 75 a partir de 1,2-di-O-acetil-5-O-benzoil-3-desoxi-3-metiliden- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosa (74) [preparado según el método de Girardet *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713] con un rendimiento del 85% como un sólido amarillo:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,4$ , 1,2, 2H), 7,57 (tt,  $J = 7,2$ , 1,2, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,2$ , 2H), 6,51 (m, 1H), 6,17 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 5,30 (s, 2H), 5,11 (m, 2H), 4,82 (dd,  $J = 11,6$ , 4,8, 2H), 4,52 (dd,  $J = 11,6$ , 6,8, 1H), 2,14 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,2.

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-desoxi-3'-metiliden-beta-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (76)*

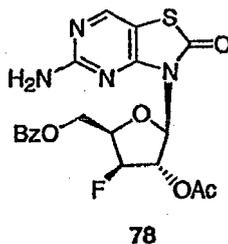
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 2, se generaron 35 mg del compuesto del título 76 con un rendimiento del 35% como un sólido de color blanco grisáceo:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 5,83 (d,  $J = 5,6$ , 1H), 5,74 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 5,51 (m, 2H), 5,19 (d,  $J = 11,2$ , 2H), 4,72 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 4,54 (s a, 2H), 3,85 (s, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  297,2; análisis elemental para ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,25\text{iPrOH}$ ): calculado: C, 44,81; H, 4,61; N, 17,79; S, 10,18; hallado: C, 44,84; H, 4,33; N, 17,76; S, 10,22.

#### Ejemplo 27

*Preparación de (3'R)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-fluoro-beta-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (79)*



Etapa 1: Preparación de (3'R)-5-amino-3-(2'-O-acetil-5'-O-benzoil-3'-desoxi-3'-fluoro-β-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (78)



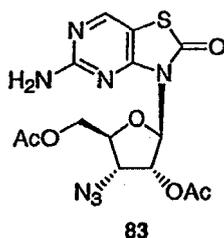
- 5 De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, se generaron 148 mg del compuesto del título 78 a partir de 1,2-di-O-acetil-5-O-benzoil-3-desoxi-3-(R)-fluoro-α,β-D-xilofuranosa (77) [preparado según el método de Gosselin *et al.* Carbohydrate Research 1993, 249, 1-17] con un rendimiento del 56% como un sólido de color amarillo claro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8, 2H), 7,57 (t, J = 7,6, 1H), 7,44 (t, J = 8,0, 2H), 6,29 (ddd, J = 21,2, 4,8, 1,2, 1H), 5,98 (d, J = 4,8, 1H), 5,32 (ddd, J = 52,0, 4,0, 1,2, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 11,2, 4,8, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,00 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 449,3.
- 10

Etapa 2: (3'R)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-fluoro-β-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (79)

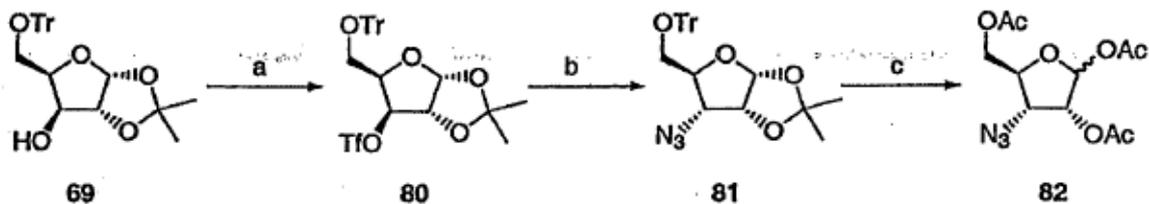
- De una manera similar al ejemplo 23, etapa 2, se generaron 43 mg del compuesto del título 79 con un rendimiento del 56% como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,97 (d, J = 4,8, 1H), 5,73 (d, J = 5,6, 1H), 5,22 (dtd, J = 24,4, 5,6, 2,0, 1H), 5,02 (ddd, J = 52,8, 4,4, 1,6, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,62 (m, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 303,6.
- 15

#### Ejemplo comparativo 28

Preparación de (3'S)-5-amino-3-(2',5'-di-O-acetil-3'-azido-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (83)



#### Esquema 5



- a) Tf<sub>2</sub>O, py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10°C, 0,5 h  
 b) NaN<sub>3</sub>, py, DMF, t.a., 5 d  
 c) Ac<sub>2</sub>O, AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, t.a., 24 h

20

**Etapa 1: Preparación de (3R)-3-azido-3-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5-O-tritil-β-D-ribofuranosa (81)**

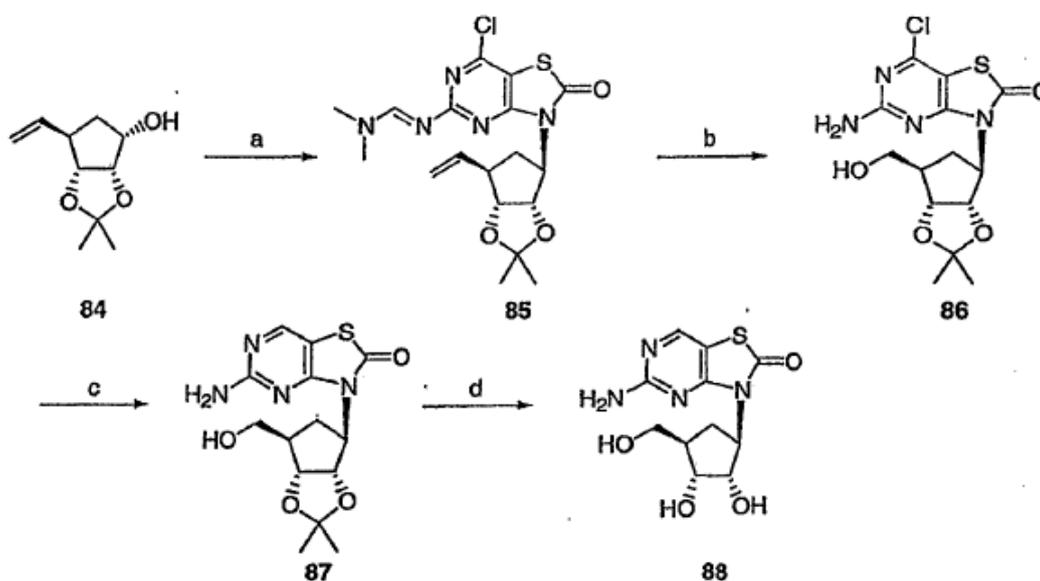
- Se disolvió 1,2-O-isopropiliden-5-O-tritil-β-D-xilofuranosa (69) [preparado según el método de Johnston *et al.* Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4341-4344] (3,28 g, 7,58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) a temperatura ambiental antes de enfriarse hasta -10°C. Se añadió piridina (0,86 ml, 10,61 mmol) a la disolución, seguido por adición lenta de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,53 ml, 9,10 mmol). Tras agitar a -10°C durante 1 h se extinguió la reacción mediante adición lenta de NaHSO<sub>3</sub> al 5% (150 ml) antes de calentarse hasta temperatura ambiente. Después se separaron las fases y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 75 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron. Se sometió el residuo a destilación por azeótropo con tolueno (2 x 10 ml), después se secó a alto vacío para proporcionar triflato 80.
- Se disolvió triflato 80 en DMF (100 ml) a temperatura ambiental. Se añadió piridina (0,92 ml, 11,37 mmol) a la disolución, seguido por adición de azida de sodio (1,97 g, 30,32 mmol). Tras 5 d se había completado la reacción, se concentró la mezcla en bruto. Se disolvió el residuo en EtOAc (60 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Después se purificó la mezcla mediante cromatografía de ISCO (SiO<sub>2</sub>, el 2-15% de EtOAc-hexano), proporcionando 1,80 g (52% para 2 etapas) de 81 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,47 (m, 6H), 7,26-7,32 (m, 6H), 7,24-7,25 (m, 3H), 5,90 (d, J = 3,6, 1H), 4,77 (t, J = 4,4, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 3,66 (q, J = 6,0, 1H), 3,52 (dd, J = 10,4, 3,2, 1H), 3,20 (dd, J = 10,8, 4,0, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

**Etapa 2: Preparación de (3R)-1,2,5-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-α-β-D-ribofuranosa (82)**

- Se disolvió (3R)-3-azido-3-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5-O-tritil-β-D-ribofuranosa (81) (1,20 g, 2,62 mmol) en AcOH (30 ml) a temperatura ambiental. Se añadió anhídrido acético (1,24 ml, 13,10 mmol) gota a gota a la disolución. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C, seguido por adición lenta de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M (2,88 ml, 2,88 mmol). Tras 24 h se había completado la reacción, se concentró la mezcla en bruto, después se sometió a destilación por azeótropo con tolueno (2 x 10 ml). Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Después se purificó la mezcla mediante cromatografía de ISCO (SiO<sub>2</sub>, el 2-40% de EtOAc-hexano), proporcionando 0,66 g (83%) de 82 como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (una mezcla de isómeros α y β) 6,43 (d, J = 4,4), 6,14 (s), 5,34 (d, J = 4,8), 5,21 (dd, J = 7,6), 4,20-4,37 (m), 4,04-4,10 (m), 2,10-2,20 (m).

**Etapa 3: Preparación de (3'R)-5-amino-3-(2',5'-di-O-acetil-3'-azido-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (83)**

- De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, se generaron 288 mg del compuesto del título 83 con un rendimiento del 85% como un sólido naranja: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 6,18 (d, J = 2,4, 1H), 5,95 (dd, J = 6,4, 2,8, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 12,0, 5,2, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,12 (s, 6H); [M+H]<sup>+</sup> 410,4.

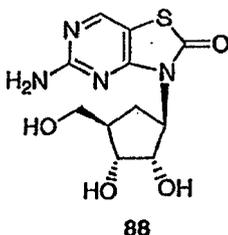
**Esquema 6**

- a) Tf<sub>2</sub>O, py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 0,5 h; base de cloroamidina, NaH, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 50°C, 12 h  
b) NaIO<sub>4</sub>, OsO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O; NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH

c) Zn-Cu, AcOH

d) HCl 2 M, CH<sub>3</sub>OHEjemplo comparativo 29

Preparación de (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-cloro-2-oxo-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-vinil-ciclopentan-1'-il)-2,3-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (88)



88

*Etapa 1: Preparación de (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-cloro-2-oxo-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-vinil-ciclopentan-1'-il)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (85)*

Se disolvió (1R,2S,3R,4R)-2,3-O-isopropiliden-4-vinil-ciclopentan-1-ol (84) [preparado según el método de Yang et al. J. Org. Chem. 2004, 69, 3993-3996] (96 mg, 0,52 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y piridina (10 ml) a temperatura ambiental. Se enfrió la disolución hasta 0°C, seguido por adición lenta de anhídrido trifluorometanosulfónico (115 µl, 0,68 mmol). Tras 0,5 h, se había completado la reacción, se extinguió la reacción con H<sub>2</sub>O (10 ml), después se diluyó adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Tras separar las fases, se lavó adicionalmente la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, después se concentraron. Se usó directamente el aceite amarillento resultante para la siguiente etapa.

Se suspendió el triflato anterior (131 mg, 0,51 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a temperatura ambiental. Se añadió hidruro de sodio (15 mg, 0,62 mmol) a la disolución, seguido por la adición de una disolución de N'-[7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (base de cloroamidina, 160 mg, 0,62 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (8 ml). Se agitó la reacción a 50°C durante 12 h antes de extinguirla mediante adición de H<sub>2</sub>O (5 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 20 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, después se concentraron. Después se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, el 2-20% de EtOAc-hexano), proporcionando 94,8 mg (43%) de 85 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63(s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,09-5,29 (m, 4H), 4,55-4,61 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 424,1.

*Etapa 2: Preparación de (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-amino-7-cloro-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-hidroximetil-ciclopentan-1'-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (86)*

El compuesto del título 86 puede sintetizarse tratando en primer lugar (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-cloro-2-oxo-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-vinil-ciclopentan-1'-il)-2,3-dihidro-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (85) en CH<sub>3</sub>OH y H<sub>2</sub>O con peryodato de sodio y tetraóxido de osmio. Después puede tratarse el producto bruto con borohidruro de sodio en CH<sub>3</sub>OH para proporcionar 86.

*Etapa 3: Preparación de (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-hidroximetil-ciclopentan-1'-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (87)*

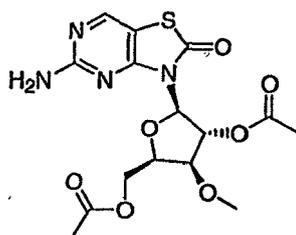
El compuesto del título 87 puede sintetizarse mediante tratamiento de (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-amino-7-cloro-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-hidroximetil-ciclopentan-1'-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (86) en AcOH con par de zinc-cobre en diversas condiciones.

*Etapa 4: Preparación de (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-amino-3-(2',3'-dioxi-4'-hidroximetil-ciclopentan-1'-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (88)*

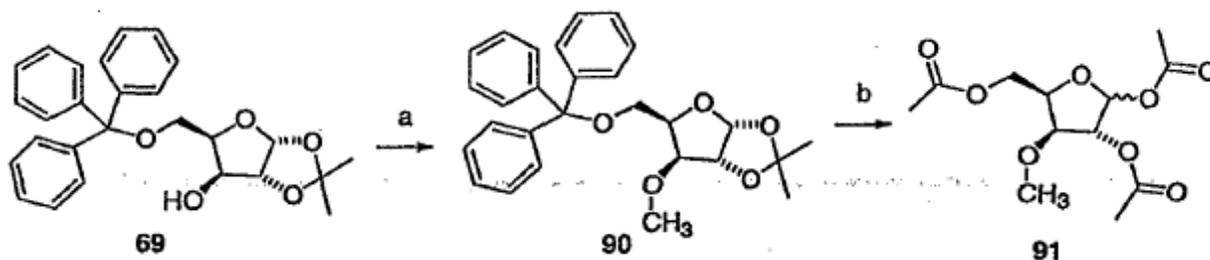
El compuesto del título 88 puede sintetizarse mediante tratamiento de (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-amino-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-hidroximetil-ciclopentan-1'-il)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (87) en CH<sub>3</sub>OH con HCl 2 M en diversas condiciones.

Ejemplo comparativo 30

Preparación de 5-amino-3-(3'-(*R*)-metoxi-β-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (89)



Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-metoxi-D-xilofuranosa (91) en ácido acético, de la siguiente manera:



- 5 a. NaH, THF, CH<sub>3</sub>I      b. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

*Etapa 1: Preparación de 1,2-O-isopropiliden-3-metoxi-5-O-tritil-D-xilofuranosa (90)*

Se mezcló alcohol tritílico 69 (5 g, 11,57 mmol) con yoduro de metilo (2,5 ml, 34,7 mmol) en THF (40 ml). Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (427 mg) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Bajo una corriente lenta de nitrógeno se añadió una mezcla de hidruro de sodio sólido-aceite (1,33 g, NaH al 60%, 34,7 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la reacción durante la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiental. Se vertió cuidadosamente la reacción en una mezcla de cloruro de amonio saturado y hielo y se extrajo tres veces con etil éter. Se combinaron las porciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente para proporcionar 90 como un aceite turbio. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,42 7,42 (m, 6H), 7,26 (m, 9H), 5,85 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,785 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,336 (s, 3H).

*Etapa 2: Mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-metoxi-D-xilofuranosa (91)*

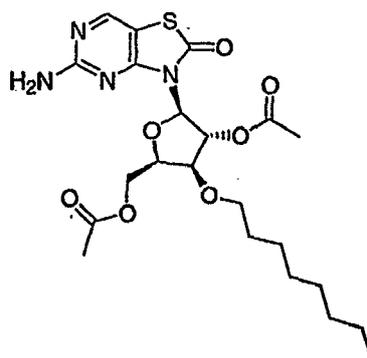
Se disolvió el compuesto de tritilo 90 (6,1 g, 11,57 mmol) en una mezcla de ácido acético (20 ml) y anhídrido acético (10 ml) y se enfrió en un baño de agua fría. Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico en anhídrido acético y ácido acético (0,5 ml de ácido sulfúrico, 2,5 ml de ácido acético, 2,5 ml de anhídrido acético, previamente enfriada en un baño de hielo antes de la adición) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche. Se vertió la reacción sobre 400 g de agua con hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un semisólido. Esto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (10-100%) para dar 91 (1,26 g, 4,34 mmol, 38%) como una mezcla oleosa de anómeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,39 (d, J=4,4 Hz), 6,17 (s), 4,4-4,52 (m), 4,3-4,39 (m), 4,1-4,24 (m), 3,86 (d, J=5,6 Hz), 3,45 (s), 3,41 (s), 2,07-2,16 (m).

*Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(3'-metoxi-beta-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (89)*

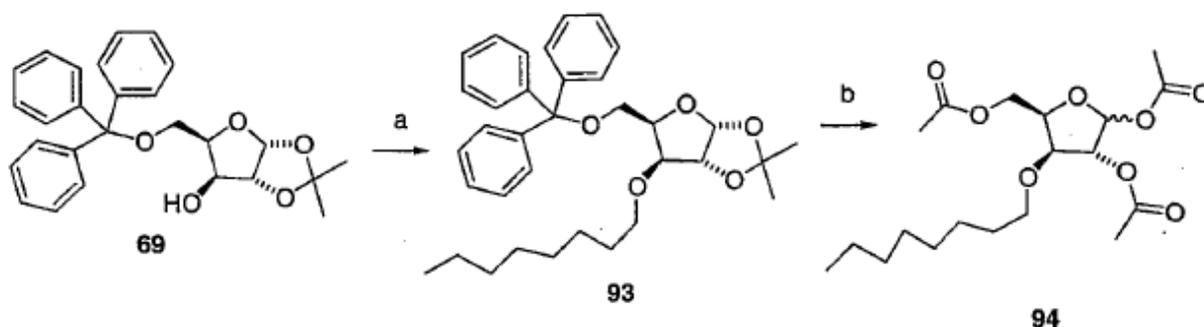
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-metoxi-D-xilofuranosa (91), se proporcionaron 43 mg (6%) de 89 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,01 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 3,36 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 2H), 5,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s a, 2H), 8,35 (s, 1H); EM (ESI) [(M + H)<sup>+</sup>] 399,96. Análisis elemental para (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S·0,5 H<sub>2</sub>O): calculado: C, 44,22; H, 4,70; N, 13,75. Hallado C, 44,27; H, 4,54; N, 13,60.

Ejemplo comparativo 31

*Preparación de 5-amino-3-(3'-octiloxi-beta-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (92)*



Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3(S)-octiloxi-D-xilofuranosa (94) en ácido acético, de la siguiente manera:



- 5 a. NaH, THF, bromuro de octilo b. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

*Etapas 1: Preparación de 1,2-O-isopropiliden-3-octiloxi-5-O-tritilo-D-xilofuranosa (5)*

Se mezcló alcohol tritílico 69 (5 g, 11,57 mmol) con bromuro de octilo (3,99 ml, 23,14 mmol) en THF (40 ml). Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (427 mg) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Bajo una corriente lenta de nitrógeno se añadió una mezcla de hidruro de sodio sólido-aceite (1,33 g, NaH al 60%, 34,7 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiental. Se vertió cuidadosamente la reacción en una mezcla de cloruro de amonio saturado y hielo y se extrajo tres veces con etil éter. Se combinaron las porciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite turbio. Se purificó el aceite mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 gramos usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (1-30%) para dar 93 como un aceite transparente (2,37 g, 4,72 mmol, 41%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,42 (m, 6H), 7,26 (m, 9H), 5,85 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,343 (m, 1H), 3,86 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,54 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (m, 10H), 0,889 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H).

*Etapas 2: Mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-octiloxi-D-xilofuranosa (94) en ácido acético*

Se disolvió el compuesto de tritilo 93 (4,12 g, 7,57 mmol) en una mezcla de ácido acético (35 ml) y anhídrido acético (15 ml) y se enfrió en un baño de agua fría. Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico en anhídrido acético y ácido acético (0,5 ml de ácido sulfúrico, 2 ml de ácido acético, 2 ml de anhídrido acético, previamente enfriada en un baño de hielo antes de la adición) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche. Se vertió la reacción sobre 400 g de agua con hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un semisólido. Esto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (5-60%) para dar 94 (1,12 gramos, 2,88 mmol, 38%) como una mezcla oleosa de anómeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,39 (d,  $J=3,6$  Hz), 6,1 (s), 5,19 (m), 4,46-4,52 (m), 4,31-4,43 (m), 4,11-4,25 (m), 3,93 (m), 3,45-3,68 (m), 3,4-3,46 (m), 2,07-2,1 (m), 1,540 (m), 1,27 (m), 0,882 (t,  $J=6,8$  Hz).

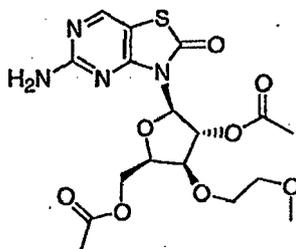
*Etapas 3: Preparación de 5-amino-3-(3'-octiloxi-beta-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (92)*

De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-octiloxi-D-xilofuranosa (94) en ácido acético, se proporcionaron 80 mg (11%) de 92 como un sólido blanco esponjoso: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,84-0,88 (m, 3H), 1,23-1,30 (m, 10H), 1,49-1,52 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 1H), 4,30-4,37 (m, 3H), 5,87 (d,  $J=5,6$ , 1H), 6,12 (dd,  $J=4,4,1,2$  Hz, 1H), 6,85 (s a,

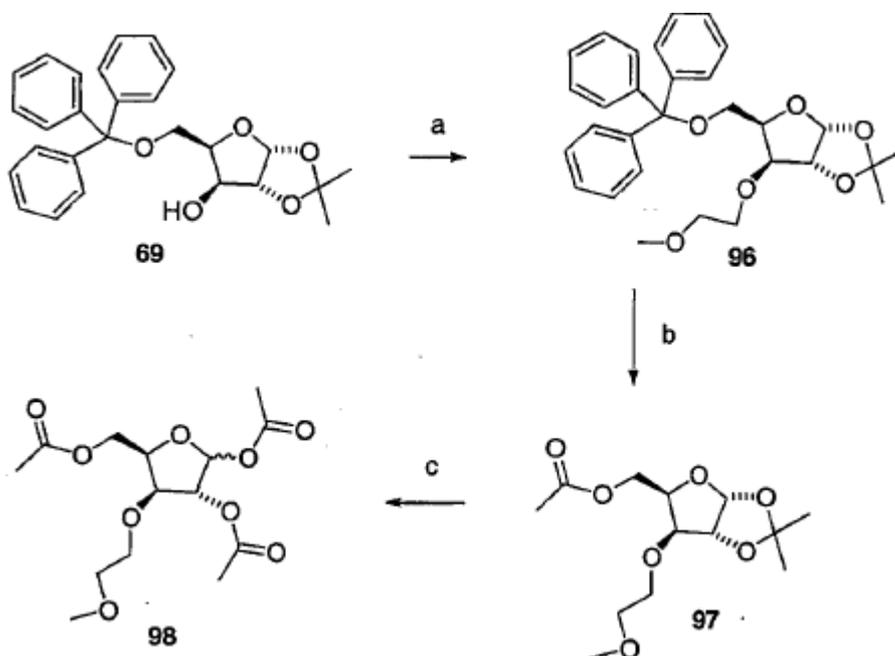
2H), 8,35 (s, 1H); EM (ESI) [(M + H)<sup>+</sup>] hallado 497,40. Análisis elemental para (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S): C, 53,21; H, 6,50; N, 11,28. Hallado C, 53,52; H, 6,49; N, 11,21.

### Ejemplo comparativo 32

Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-(2-metoxi-etoxi), 2',5'-di-O-acetil-β-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (95)



El azúcar requerido, mezcla α y β de 1,2,5-tri-O-acetil-3-(2-metoxi-etoxi)-D-xilofuranosa (98) en ácido acético, de la siguiente manera:



10 a. NaH, THF, 2-bromoetil metil éter      b. Bromuro de acetilo, Ac<sub>2</sub>O      c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH-Ac<sub>2</sub>O

#### Etapa 1: 1,2-O-isopropiliden-3-(2-metoxi-etoxi)-5-O-tritil-D-xilofuranosa (96)

Se mezcló alcohol tritílico 69 (5 gramos, 11,57 mmol) con 2-bromoetil metil éter (2,17 ml, 23,14 mmol) en THF (40 ml). Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (427 mg) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Bajo una corriente lenta de nitrógeno se añadió una mezcla de hidruro de sodio sólido-aceite (1,33 g, NaH al 60%, 34,7 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la reacción durante la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiental. Se vertió cuidadosamente la reacción en una mezcla de cloruro de amonio saturado y hielo y se extrajo tres veces con etil éter. Se combinaron las porciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite turbio. Se purificó el aceite mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (3-30%). Se aisló el producto de éter 96 como un aceite espeso (4,54 g, 9,26 mmol, 80%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (m, 6H), 7,26 (m, 9H), 5,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,326 (s, 3H).

#### Etapa 2: 1,2-O-isopropiliden-3-(2-metoxi-etoxi)-5-O-acetil-D-xilofuranosa (97)

Se disolvió el tritil éter 96 (5,5 g, 11,22 mmol) en anhídrido acético (30 ml) y se añadió bromuro de acetilo (2,0 ml, 22,4 mmol). Tras una hora se filtró la reacción y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo en

hexano (10-100%) para proporcionar 1,54 g (5,31 mmol, 47%) de acetato 97.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,925 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,92 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

**Etapa 3: Mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-(2-metoxi-etoxi)-D-xilofuranosa (98) en ácido acético**

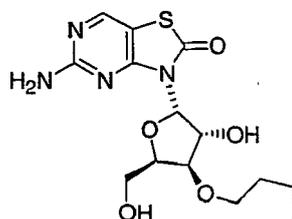
5 Se disolvió el acetato 97 (1,71 gramos, 5,89 mmol) en una mezcla de anhídrido acético y ácido acético (1:4, 30 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una disolución de ácido sulfúrico en ácido acético (125  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en 1,0 ml de anhídrido acético) y se mantuvo la mezcla a  $-10^\circ\text{C}$  durante la noche. Se vertió la disolución fría sobre 80 g de hielo, se dejó reposar durante 20 minutos y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente para obtener 1,94 g de producto bruto. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (10-75%) para proporcionar 760 mg (2,27 mmol, 38%) de 98 como una mezcla de anómeros.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,40 (d,  $J=4,4$  Hz), 6,10 (s), 5,21 (m), 4,47-4,54 (m), 4,33-4,45 (m), 4,16-4,27 (m), 4,03 (m), 3,72-3,85 (m), 3,6-3,7 (m), 3,48-3,54 (m), 3,35-3,48 (m), 2,06-2,11 (m).

15 **Etapa 4: Preparación de 5-amino-3-(3'-(2-metoxi-etoxi), 2',5'-di-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (95)**

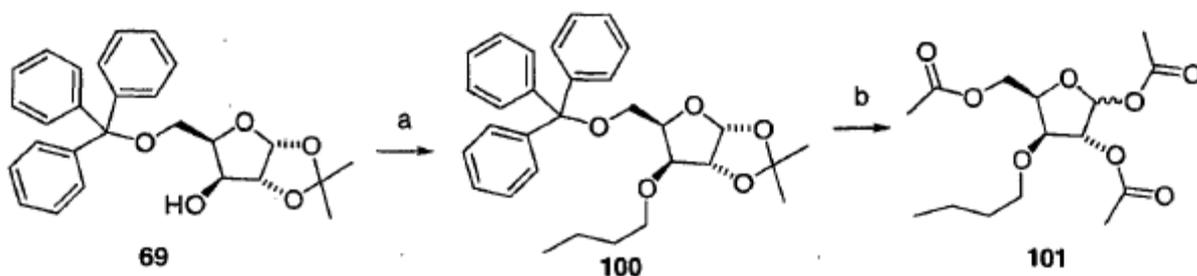
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-(2-metoxi-etoxi)-D-xilofuranosa (98) en ácido acético, se proporcionaron 220 mg (42%) de 95 como un sólido blanco esponjoso:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,04 (d,  $J=8,4$  Hz, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,36-4,43 (m, 3H), 5,88 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 6,18 (dd,  $J=3,6, 2$  Hz, 1H), 6,87 (s a, 2H), 8,38 (s, 1H); EM (ESI)  $[(M+H)^+]$  hallado 443,31. Análisis elemental para ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}\cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}\cdot 0,2 \text{EtOAc}$ ): C, 46,29; H, 5,19; N, 12,13. Hallado C, 46,09; H, 5,25; N, 11,72.

**Ejemplo comparativo 33**

**Preparación de 5-amino-3-(3'-butoxi- $\alpha$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (99)**



25 Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-butoxi-D-xilofuranosa (101) en ácido acético, de la siguiente manera:



a. NaH, TNF, yoduro de n-butilo    b.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , AcOH-Ac<sub>2</sub>O

30 **Etapa 1: Preparación de 1,2-O-isopropiliden-3-butoxi-5-O-acetil-D-xilofuranosa (100)**

Se mezcló alcohol tritílico 69 (5 gramos, 11,57 mmol) con yoduro de n-butilo (2,6 ml, 23,14 mmol) en THF (40 ml). Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (427 mg) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Bajo una corriente lenta de nitrógeno se añadió una mezcla de hidruro de sodio sólido-aceite (1,33 g, NaH al 60%, 34,7 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la reacción durante la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiental. Se vertió cuidadosamente la reacción en una mezcla de cloruro de amonio saturado y hielo y se extrajo tres veces con etil éter. Se combinaron las porciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se

evaporó el disolvente para proporcionar un aceite turbio. Se purificó el aceite mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (1-30%) para dar 100 como un aceite transparente (2,32 g, 4,75 mmol, 41%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (m, 6H), 7,26 (m, 9H), 5,86 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,86 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,54 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,6 Hz, 3H).

*Etapa 2: Preparación de mezcla α y β de 1,2,5-tri-O-acetil-3-butoxi-D-xilofuranosa (101) en ácido acético*

Se disolvió el compuesto de trilito 100 (2,32 g, 4,75 mmol) en el 5% de anhídrido acético en ácido acético (50 ml), se enfrió en un baño de agua fría y se añadieron 0,02 ml de ácido sulfúrico y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiental. Se vertió la mezcla de reacción sobre 150 gramos de hielo y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Se secaron las porciones orgánicas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se llevaron hasta sequedad con tolueno para dar 3,19 g de un semisólido. Esto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 50 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (5-75%) para dar 101 (0,760 g, 2,29 mmol, 48%) como una mezcla oleosa de anómeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,38 (d, J=3,6 Hz), 6,11 (s), 5,2 (m), 4,50 (m), 4,31-4,42 (m), 4,13-4,25 (m), 3,93 (d, J=3,6 Hz), 3,5-3,7 (m), 3,4-3,47 (m), 2,06-2,15 (m), 1,51-1,55 (m), 1,3-1,4 (m), 0,89-0,94 (m).

*Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-(3'-butoxi-2',5'-di-O-acetil-α-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (102)*

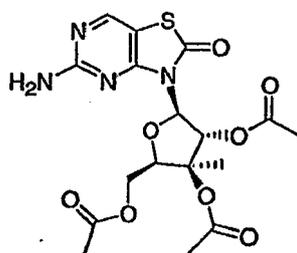
De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando una mezcla α y β de 1,2,5-tri-O-acetil-3-butoxi-D-xilofuranosa (101) en ácido acético, se proporcionaron 40 mg (8%) de 102 como un sólido blanco. Se llevaron en bruto a la etapa 2.

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-butoxi-α-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (99)*

De una manera similar al ejemplo 23, etapa 2, 102 proporcionó 5 mg (15%) de 99 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27-1,32 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H), 3,20 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,72-3,84 (m, 3H), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,74 (t, J=9,2 Hz, 1H), 5,17 (s a, 2H), 5,38 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H); EM (ESI) [(M + H)<sup>+</sup>] hallado 356,80.

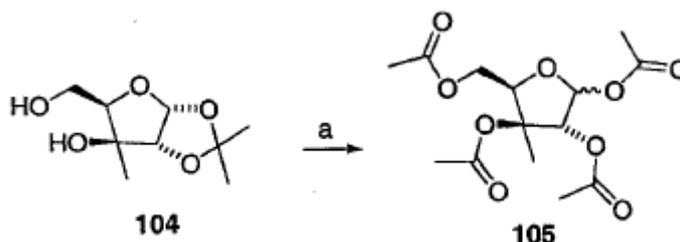
Ejemplo comparativo 34

*Preparación de 5-amino-3-(3'-metil-2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (103)*



**103**

La preparación del azúcar requerido, mezcla α y β de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-3(S)-metil-D-xilofuranosa (105), se preparó de la siguiente manera:



a. i. Ac<sub>2</sub>O, piridina, ii. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Ac<sub>2</sub>O-AcOH

*Etapa 1: Mezcla α y β de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-3-metil-D-xilofuranosa (105)*

Se disolvió el diol 104 [preparado tal como se describe por Lu y Just; Tetrahedron Letters 41 (2000) 9223-9227] (1,69 g, 8,28 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) y se añadió piridina (4,7 ml). Se añadió anhídrido acético (3,9 ml,

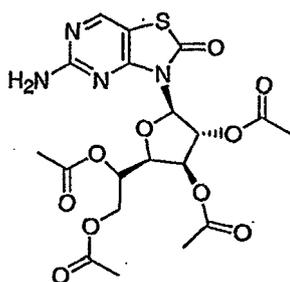
41 mmol) junto con DMAP (50 mg) y se agitó esta mezcla durante la noche a temperatura ambiental. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con cloruro de amonio saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces más con cloruro de metileno, se combinaron las porciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite incoloro. Se disolvió el aceite en el 5% de anhídrido acético en ácido acético (68 ml) y se añadió ácido sulfúrico (0,02 ml) y se agitó esto durante la noche a temperatura ambiental. Se vertió la reacción sobre 150 g de hielo, se extrajo tres veces con cloruro de metileno, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron dos veces con bicarbonato de sodio saturado, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para obtener 2,84 g de un aceite. Se purificó el residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (5-75%) para proporcionar 1,2 g (3,61 mmol, 44%) de 105 como un aceite transparente cuyos espectros eran compatibles con una mezcla de anómeros.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,41 (d,  $J=4,8$  Hz), 6,03 (d,  $J=1,2$  Hz), 5,75 (d,  $J=0,8$  Hz), 5,49 (d,  $J=5,2$  Hz), 4,37-4,45 (m), 4,2-4,29 (m), 2,03-2,135 (m), 1,637 (s), 1,624 (s).

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-metil-2',3',5'-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (103)*

De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-3-metil-D-xilofuranosa (105), se proporcionaron 170 mg (28%) de 103 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,57 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 4,04 (dd,  $J = 8,0, 2,8$  Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,41 (dd,  $J=12,0, 2,8$  Hz, 1H), 5,73 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 6,89 (s a, 2H), 8,36 (s, 1H); EM (ESI)  $[(M + H)^+]$  hallado 441,08. Análisis elemental para ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{S} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ ): C, 45,80; H, 4,66; N, 12,57. Hallado C, 45,84; H, 4,50; N, 12,47.

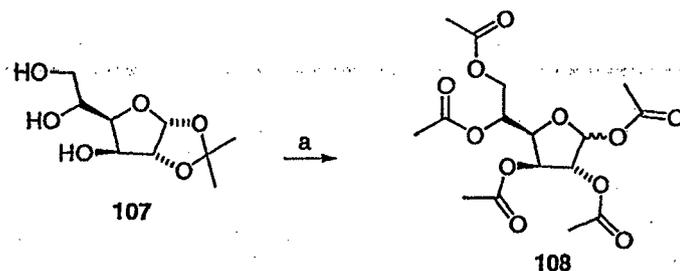
Ejemplo comparativo 35

*Preparación de 5-amino-3-(5'-(1,2-diacetoxi-etil), 2',3'-di-O-acetil- $\beta$ -D-glucofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (106)*



106

Se preparó el azúcar requerido, penta-O-acetilglucofuranosa (108), tal como se describe a continuación.



a.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O-AcOH}$

*Etapa 1: Penta-O-acetilglucofuranosa (108)*

Se disolvió 1,2-O-isopropilidín- $\alpha$ -D-glucofuranosa (107) (5 g, 22,7 mmol) en ácido acético (180 ml) y anhídrido acético (21,5 ml), se enfrió en un baño de agua fría y se añadió ácido sulfúrico (0,02 ml, 98%) y se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiental. Se vertió la mezcla sobre 500 g de hielo, se añadió agua y se extrajo esto cuatro veces con cloruro de metileno. Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron dos veces con bicarbonato de sodio saturado, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtraron para proporcionar un residuo oleoso. Esto se purificó sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (20-100%) para dar 5,33 g (13,66 mmol, 60%) de 18 como un aceite cuyos espectros eran compatibles con una mezcla de anómeros.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,41 (d,  $J=3,6$  Hz), 6,12 (s), 5,58 (m), 5,41 (d,  $J=3,6$  Hz), 5,20-5,37 (m), 4,56-4,62 (m), 4,02-4,18 (m), 2,00-2,13 (m).

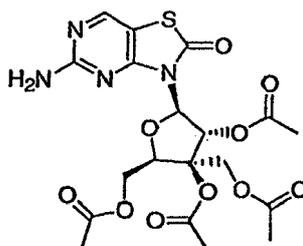
*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(5'-(1,2-diacetoxi-etil)-2',3'-di-O-acetil- $\beta$ -D-glucofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-*

*d]*pirimidin-2-ona (106)

De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando penta-O-acetilglucofuranosa (108), se proporcionaron 80 mg (9%) de 106 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,07 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J = 6,4, 2$  Hz, 1H), 4,67 (dd,  $J=12,4, 2,0$  Hz, 1H), 5,31 (s a, 2H), 5,58-5,6 (m, 1H), 5,68 (m 1H), 5,97 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 6,10 (dd,  $J = 3,6, 2$  Hz, 1H), 8,16 (s, 1H); EM (ESI  $[(M + H)^+]$ ) hallado 499,40. Análisis elemental para ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S} \cdot 0,1$  IPA): C, 45,95; H, 4,56; N, 11,11. Hallado C, 45,92; H, 4,76; N, 10, 80.

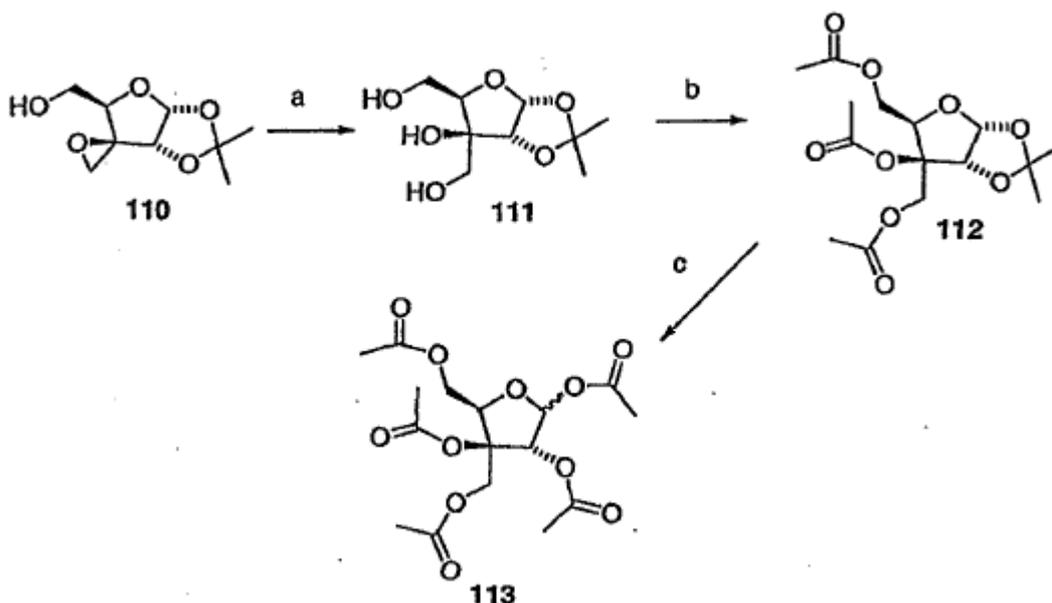
## Ejemplo comparativo 36

Preparación de 5-amino-3-(3'-acetoximetil-2',3',5'-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (109)



109

10 Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de tetra-O-acetil-3-acetoximetil-D-xilofuranosa (113), de la siguiente manera:



a. NaOH, dioxano

b. Anhídrido acético, piridina

c.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O-AcOH}$ 

Etapa 1: 1,2-O-isopropilidfen-3(S)-(hidroxi-hidroximetil)-D-xilofuranosa (111)

15 Se disolvió el epóxido 110 [preparado tal como se describe por Lu y Just; Tetrahedron Letters 41 (2000) 9223-9227] (1,68 g, 8,3 mmol) en dioxano (9 ml) y se añadió NaOH 1,0 M (16,6 ml, 16,6 mmol) y se calentó la reacción hasta 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiental, se añadieron 16,6 ml de HCl 1,0 M y 100 ml de etanol absoluto, se agitó durante 5 minutos y se evaporó la mezcla a vacío para dar un sólido. Se suspendió el sólido en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se sonicó para dar una suspensión muy fina de sólido. Se secó esto (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de Celite y se evaporó para dar 111 como un aceite espeso (1,81 gramos, 8,22 mmol, 99%),  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,94 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,4 (d,  $J=4$  Hz, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,83 (d,  $J=11,6$ , 1H), 3,78 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 2,66 (bs, 2H, OH), 1,7 (bs, 1H, OH), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Etapa 2: 1,2-O-isopropiliden-3-(acetoxi-metilacetoxi)-5-O-acetil-D-xilofuranosa (112)

25 Se disolvió el triol 111 (1,81 g, 8,22 mmol) en piridina (30 ml), se añadió anhídrido acético (7,75 ml, 82 mmol) seguido por DMAP (50 mg) y se agitó la mezcla durante 72 horas. Se evaporaron los compuestos volátiles a vacío y

se repartió el residuo entre cloruro de metileno y cloruro de amonio saturado. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno y se combinaron las porciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente para obtener 2,83 g de un aceite. Se purificó el residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (10-80%) para proporcionar 1,82 g (5,26 mmol, 64%) de 112 como un aceite transparente.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,92 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,51-4,58 (m, 2H), 4,35 (dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,8$  Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

*Etapa 3: Mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de tetra-O-acetil-3-(acetoximetil)-D-xilofuranosa (113)*

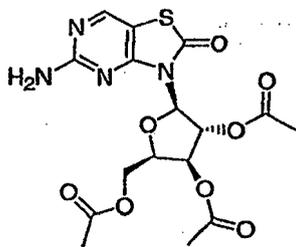
Se disolvió el triacetato 112 (1,74 g, 5,01 mmol) en ácido acético (45 ml), se añadió anhídrido acético (2,37 ml, 25 mmol) seguido por ácido sulfúrico en ácido acético (0,5 ml de una disolución 1,0 M, 0,5 mmol) y se agitó esta mezcla durante la noche a temperatura ambiental. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno. Se combinaron las porciones orgánicas, se transfirieron a un vaso de precipitados grande y se añadió bicarbonato de sodio saturado. A esto se le añadió bicarbonato de sodio sólido hasta que no se observó más burbujeo. Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno, se combinaron las fases orgánicas y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite que se llevó adicionalmente sequedad con tolueno para proporcionar 113 como un aceite transparente (1,91 g, 3,89 mmol, 97%) cuya RMN es compatible con una mezcla de anómeros.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,42 (d,  $J=4,4$  Hz), 6,05 (d,  $J=1,6$  Hz), 5,79 (d,  $J=1,6$  Hz), 5,5 (d,  $J=4,4$  Hz), 4,89-4,93 (m), 4,12-4,58 (m), 2,04-2,2 (muchos singletes).

*Etapa 4: Preparación de 5-amino-3-(3'-acetoximetil-2',3',5'-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (109)*

De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de tetra-O-acetil-3-acetoximetil-D-xilofuranosa (113), se proporcionaron 272 mg (37%) de 109 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,03 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 3H), 4,79 (d,  $J=12,4$  Hz, 1H), 5,84 (d,  $J=5,6$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 6,87 (s a, 2H), 8,37 (s, 1H); EM (ESI)  $[(M + H)^+]$  hallado 499,12. Análisis elemental para ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}\cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$ ): C, 45,61; H, 4,47; N, 11,20. Hallado C, 45,93; H, 4,44; N, 10,83.

Ejemplo comparativo 37

*Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (114)*



**114**

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (114)*

De una manera similar al ejemplo 23, etapa 1, usando tetra-O-acetilxilofuranosa disponible comercialmente, se proporcionaron 110 mg (14%) de 114 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,52-4,56 (m, 1H), 5,13 (s a, 2H), 5,49 (dd,  $J=3,6$ , 2,4 Hz, 1H), 6,00 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 6,22 (dd,  $J=4$ , 1,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H); EM (ESI)  $[(M + H)^+]$  hallado 426,93. Análisis elemental para ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ ): C, 45,07; H, 4,25; N, 13,14. Hallado C, 44,86; H, 4,17; N, 13,05.

Ejemplo 38

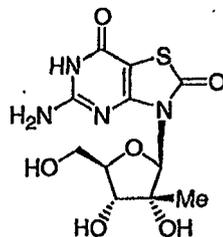
*5-Amino-3-(3'-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7(3H,6H)-diona (117)*



16,43; S, 9,40. Hallado: C, 39,77; H, 4,81; N, 15,02; S, 9,69;  $[M+H]^+$  m/z 331.

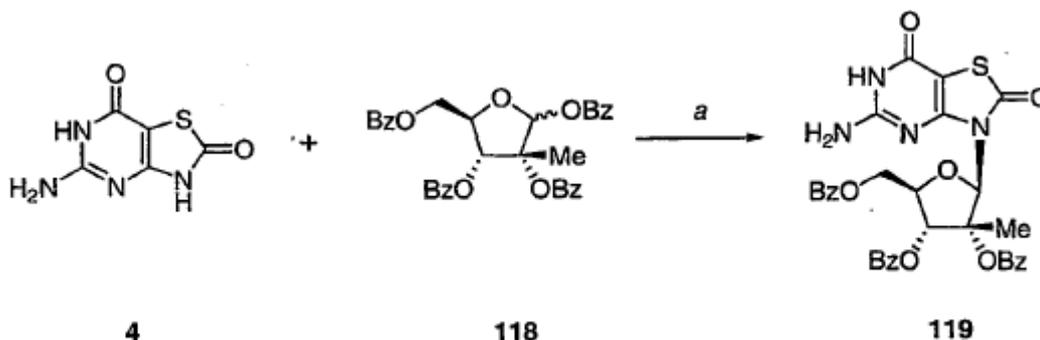
Ejemplo comparativo 39

5-Amino-3-(2'-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (120)



**120**

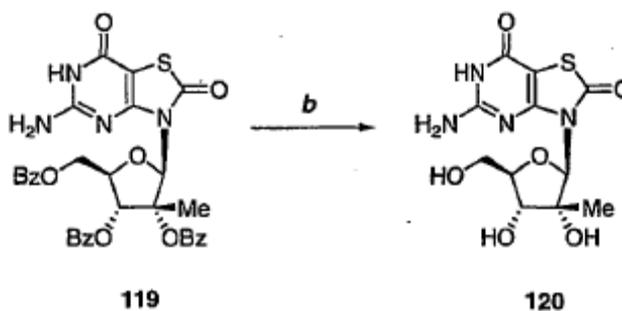
5 *Etapa 1) Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoil-2'-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (119)*



a. BSA, MeCN, 80°C, 2,5 h; + azúcar, SnCl<sub>4</sub>, 80°C, 1,5 h, 42%.

A una suspensión de heterociclo 4 (268 mg, 1,44 mmol) en MeCN anhidro (8 ml) a t.a. se le añadió BSA (971  $\mu$ l, 3,93 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante 2,5 h tras lo cual se añadió 2-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosa 118 [preparada según Wolfe *et al.* J. Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759] (760 mg, 1,31 mmol) como una disolución en MeCN (6 ml). A esta mezcla se le añadió SnCl<sub>4</sub> (276  $\mu$ l, 2,35 mmol) y se continuó la agitación a 80°C durante 1,5 h adicionales. El análisis mediante CCF con el 10% de MeOH-CHCl<sub>3</sub> indicó que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla hasta t.a., se diluyó con EtOAc (150 ml) y se repartió con una mezcla 1:1 (100 ml) de salmuera-NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió el residuo a HPLC (SiO<sub>2</sub>, el 0-4% de MeOH-DCM) para proporcionar 353 mg (42%) de un sólido blanco: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,3 (s a, 1H), 7,93-8,08 (m a, 3 H), 7,85-7,87 (m, 2 H), 7,33-7,66 (m, 10 H), 6,97 (s a, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,16-6,26 (m a, 1H), 4,56-4,79 (m a, 3H), 1,79 (s, 3H); M+ m/z 642.

20 *Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-(2'-C-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (120)*

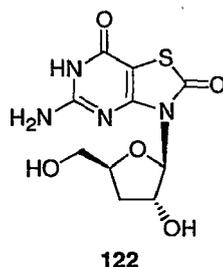


b. NH<sub>3</sub>(g), MeOH, t.a., 34%.

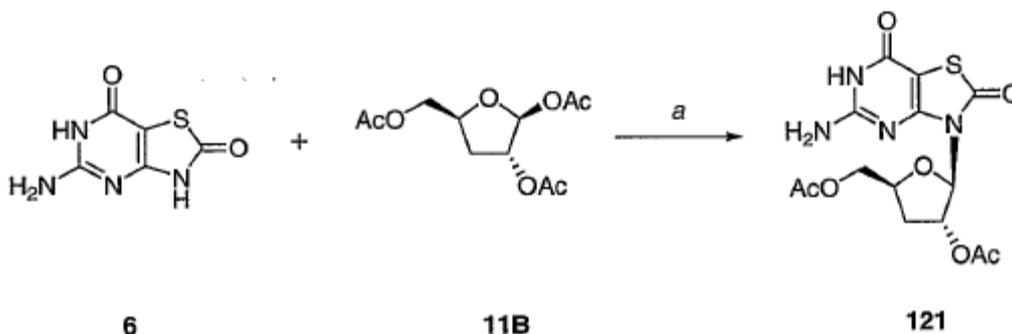
- Se agitó una mezcla de triéster de nucleósido 119 (209 mg, 0,325 mmol) y MeOH (10 ml) saturado con NH<sub>3</sub> (g) a -30°C en un tubo sellado durante 48 h. Se calentó la mezcla hasta t.a., se despresurizó, se concentró, después se sometió a purificación mediante HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O), proporcionando 36 mg (34%) del compuesto del título como un sólido blanco tras liofilización: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (s, 1H), 6,92 (s a, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,18-5,28 (m a, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,53 (dd, J = 11,3, 5,46, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,29 (s a, 2H), 1,04 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 331.

#### Ejemplo comparativo 40

##### 5-Amino-3-(3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (122)



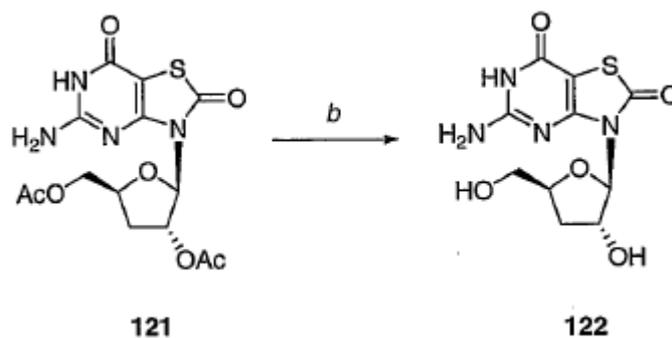
- 10 *Etapa 1) Preparación de 5-amino-3-(2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (121)*



a. BSA, MeCN, t.a., 1 h; + azúcar, TMSOTf, 60°C, 1 h, 45%.

- 15 A una suspensión de heterociclo 6 (4,60 g, 25,0 mmol) y desoxirribofuranosa 11B (5,42 g, 20,8 mmol) en MeCN (83 ml) a t.a. se le añadió BSA (15,3 ml, 62,5 mmol). Se sumergió la mezcla resultante en un baño de aceite a 40°C durante 1,5 h y se añadió TMSOTf (5,65 ml, 31,2 mmol) gota a gota. Se sumergió la mezcla de reacción espesa en un baño de aceite a 80°C y se agitó durante 2,5 h tras lo cual se concentró mediante evaporación rotativa hasta obtener un residuo que se repartió entre EtOAc (300 ml) y tampón a pH 7 (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta obtener un residuo que se trituró con EtOAc y después se filtró para proporcionar 2,31 g (29%) de sólido blanco fino. Se concentró el filtrado hasta obtener un residuo que se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 0-6% de MeOH-DCM) para proporcionar 1,12 g (14%) de sólido de color amarillo pálido muy fino. En conjunto, hubo un rendimiento combinado del 43% de nucleósido 121: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,23 (s, 1H), 6,95 (s a, 2H), 5,79 (d, J = 2,0, 1H), 5,59 (d, J = 7,2, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 3,2, 12,0, 1H), 3,99 (dd, J = 6,4, 11,6, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 384,8. Análisis calculado para: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S·0,5 H<sub>2</sub>O: C, 42,74; H, 4,36; N, 14,24; S, 8,15. Hallado: C, 42,72; H, 4,22; N, 14,15; S, 8,19.
- 20
- 25

##### Etapa 2) Preparación de 5-amino-3-(3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (122)

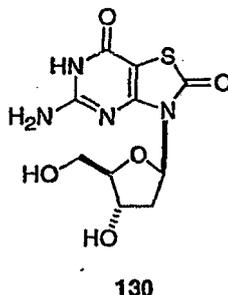


b.  $K_2CO_3$ , MeOH, ta, 74%.

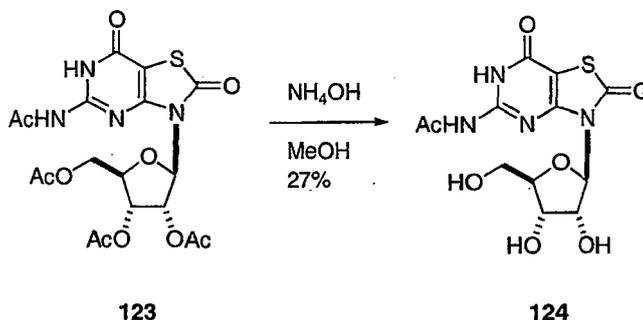
A una suspensión de diéster de nucleósido 121 (1,91 g, 4,97 mmol) en MeOH (50 ml) a ta se le añadió  $K_2CO_3$  (820 mg, 5,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h, después se extinguió con HOAc (0,68 ml, 12 mmol), se agitó durante 30 min y finalmente se concentró mediante evaporación rotativa. Se sometió el residuo a destilación por azeótropo con tolueno (3 x 50 ml) y después se trituró con agua (250 ml). Se filtró el material sólido, se lavó con agua (2 x 250 ml), se secó al aire, se trituró con éter (250 ml) y se filtró para proporcionar 1,17 g (62%) de nucleósido 122 como un sólido de color blanquecino:  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,26 (s a, 1H), 6,93 (s a, 1H) 7,14 (d,  $J = 2,4$ , 1H), 5,39 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 4,74-4,79 (m, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,6$ , 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,41-3,43 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 1,78 (ddd,  $J = 2,4$ , 6,4, 8,4, 1H) 1,76-1,81 (m, 1H);  $[M+H]^+$  @ m/z 301,5. Análisis calculado para:  $C_{10}H_{12}N_4O_5S \cdot 1,25 H_2O$ : C, 37,20; H, 4,53; N, 17,36; S, 9,93. Hallado: C, 37,06; H, 4,27; N, 17,14; S, 9,84.

#### Ejemplo comparativo 41

5-Amino-3-(2'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (130)

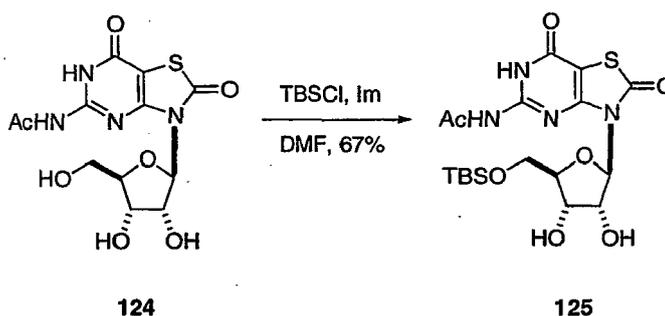


15 Etapa 1) Preparación de 5-N-acetil-amino-3-( $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona



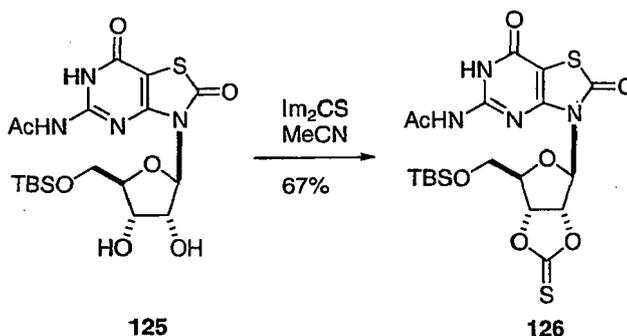
A una suspensión de tetraacetato de isatoribina 123 [n.º CAS 533897-42-6, preparado según Webber *et al.* patente estadounidense 6.924.271] (12,3 g, 25,4 mmol) en MeOH (180 ml) se le añadió  $NH_4OH$  concentrado (180 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h tras lo cual se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , el 15-30% de IPA- $CHCl_3$ ) para proporcionar 2,50 g (27%) de acetamida 124 como un sólido blanco:  $[M+H]^+$  m/z 359.

Etapa 2) Preparación de 5-N-acetil-amino-3-(5'-O-terc-butildimetilsilil-beta-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona



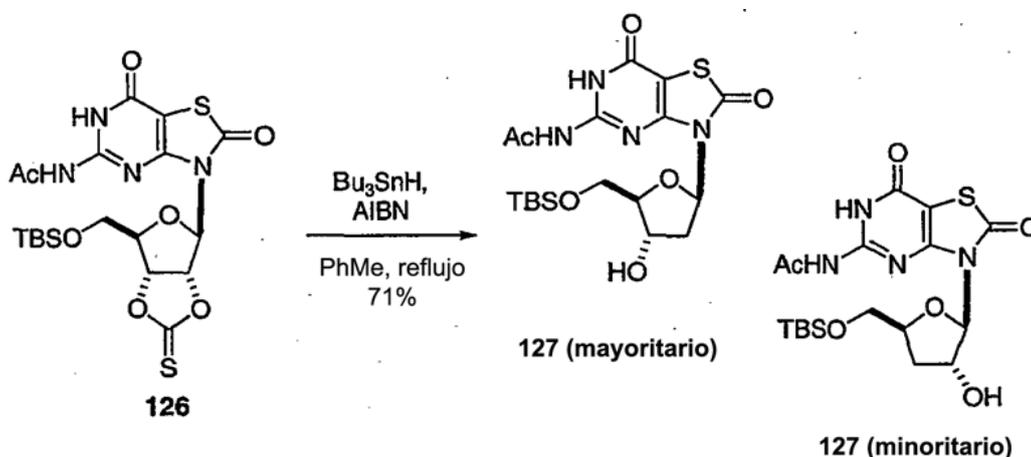
A una disolución de triol 124 (2,48 g, 6,93 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron secuencialmente imidazol (943 mg, 13,9 mmol) y TBSCl (1,04 g, 6,93 mmol) a t.a. Se agitó la mezcla resultante durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se extrajo con agua (2 x 100 ml), después salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se trituró con éter para proporcionar 2,18 g (67%) de siloxano 125 como un sólido de color blanquecino:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,16 (s a, 1H), 11,81 (s a, 1H), 5,81 (d,  $J = 4,77$ , 1H), 5,34 (d,  $J = 5,13$ , 1H), 5,03 (d,  $J = 5,50$ , 1H), 4,79 (dd,  $J = 10,3$ , 5,13, 1H), 4,13 (dd,  $J = 10,6$ , 5,5, 1H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,40-3,64 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 473.

*Etapa 3) Preparación de 5-N-acetil-amino-3-(5'-O-terc-butildimetilsilil-2',3'-tioxo- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo [4,5-d]pirimidin-2,7-diona*



A una disolución de diol 125 (1,00 g, 2,12 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadió TCDI (754 mg, 4,23 mmol) a t.a. Se agitó la mezcla resultante durante 18 h tras lo cual se concentró, se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , el 40% de EtOAc- $\text{CHCl}_3$ ) y se trituró con éter para proporcionar 730 mg (67%) de un sólido blanco:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,18 (s a, 1H), 11,75 (s a, 1H), 6,21-6,24 (m, 2H), 5,79 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,72 (d a,  $J = 6,6$ , 2H), 2,21 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 515.

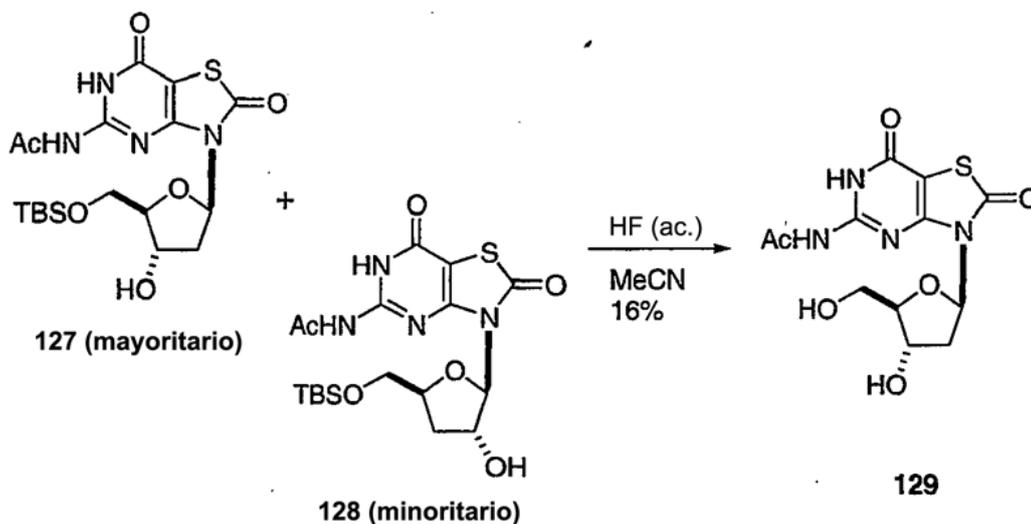
*Etapa 4) Preparación de 5-N-acetil-amino-3-(5'-O-terc-butildimetilsilil-2'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo [4,5-d]pirimidin-2,7-diona*



A una suspensión de tiocarbonato 126 (712 mg, 1,38 mmol) y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2,66 ml, 10,0 mmol) en tolueno anhidro (140 ml) se le añadió AIBN (30 mg, 0,18 mmol) a t.a. Se sumergió la mezcla en un baño de aceite a  $130^\circ\text{C}$  durante 15 min, después se retiró, se enfrió, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , el 80-100% de

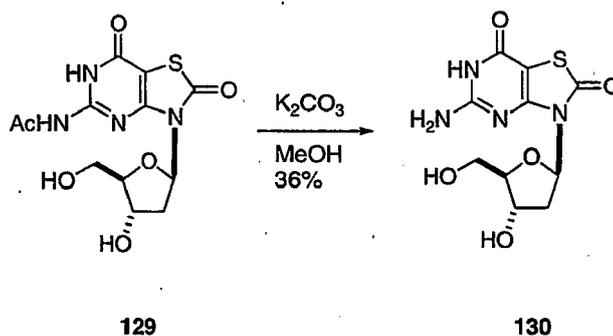
EtOAc-CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar 450 mg (71%) de una mezcla (2:1) de regioisómeros 2'-desoxilo y 3'-desoxilo (isómero mayoritario notificado): <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 11,82 (s a, 1H), 6,26 (t, J= 7,0, 1H), 5,22 (d, J = 4,0, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,00-2,18 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 457.

5 *Etapa 5) Preparación de 5-N-acetil-amino-3-(2'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona*



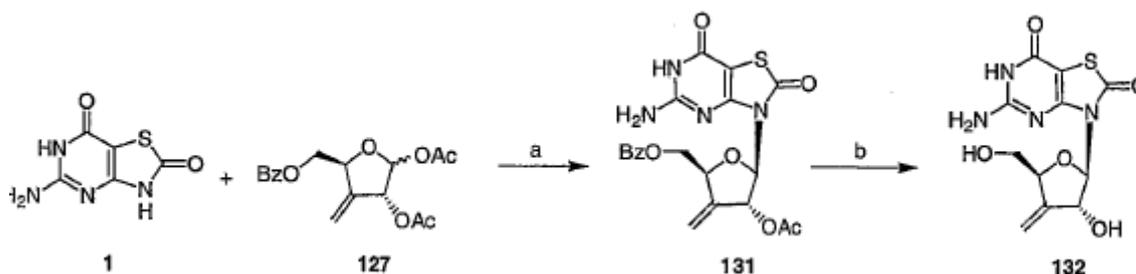
10 A una suspensión de los regioisómeros (744 mg, 1,60 mmol) de la etapa 4 (anterior) en MeCN (30 ml) a t.a. se le añadió HF acuoso al 48% (1,67 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h tras lo cual se concentró hasta obtener un residuo púrpura que se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 1,5-15% de MeOH-DCM), proporcionando 503 mg (92%) de una mezcla de regioisómeros que se purificó adicionalmente mediante HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O) para proporcionar 169 mg (31%) de nucleósido 129 como un sólido blanco tras liofilización: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 6,26 (t, J = 7,0, 1H), 4,30-4,32 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,38-3,53 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,97-2,03 (s, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 343.

15 *Etapa 6) Preparación de 5-amino-3-(2'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona*



20 A una disolución de acetamida 129 (169 mg, 0,494 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 mg, 1,14 mmol) a t.a. Se agitó la mezcla resultante durante 8 h tras lo cual se extinguió con HOAc (137 ul, 2,40 mmol), se concentró y se sometió a HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O) para proporcionar 125 mg (84%) del compuesto del título 130 como un sólido blanco tras liofilización: <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,22 (t, J = 7,0, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 3,40 (dd, J = 11,7, 6,2, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 1,97 (ddd, J = 12,9, 7,0, 3,5, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 301. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O: C, 37,73; H, 4,43; N, 17,60; S, 10,07. Hallado: C, 38,13; H, 4,27; N, 17,40; S, 9,89.

Esquema 7

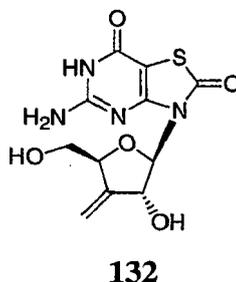


a) BSA, TMSOTf, CH<sub>3</sub>CN, 80°C, 3-4 h

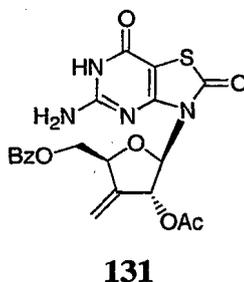
b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, ta, durante la noche

#### Ejemplo 42

#### 5 Preparación de 5-amino-3-(3'-desoxi-3'-metiliden- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (132)



*Etapas 1:* Preparación de 5-amino-3-(2'-O-acetil-5'-O-benzoil-3'-desoxi-3'-metiliden- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (131)



- 10 Se disolvió 1,2-di-O-acetil-5-O-benzoil-3-desoxi-3-metiliden- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosa (127) (132 mg, 0,39 mmol) [preparado según el método de Girardet *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 3704-3713] en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 5-amino-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (1) (73 mg, 0,39 mmol), después se agitó la mezcla durante 0,5 h antes de calentarla hasta 40°C. Tras 5 min a 40°C, se añadió BSA (0,29 ml, 1,18 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 0,5 h. Después se calentó la mezcla hasta 80°C. Se añadió TMSOTf (0,107 ml, 0,59 mmol) y se agitó la reacción durante 3-4 horas a 80°C. Tras completarse, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y después se extinguió mediante un tampón a pH 7,0 (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,0 M y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 M, 2 ml). Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, el 0-10% de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 23 mg (13%) de 131 como un sólido de color amarillo claro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,85 (s, 1H), 8,03 (d, J=8, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,417 (t, J = 8, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,07 (d, J=4,8, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,37 (d, J=3,2, 2H), 4,83 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 2,00 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 459,3; análisis elemental para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S·0,7EtOAc: calculado: C, 52,65; H, 4,57; N, 10,77; S, 6,16; hallado: C, 53,59; H, 4,57; N, 10,83; S, 6,17.

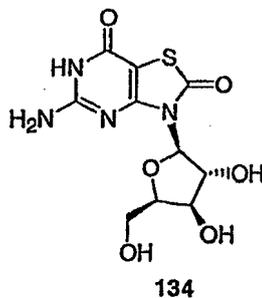
#### 25 *Etapas 2:* Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-metiliden- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (132)

Se disolvió (3'S)-5-amino-3-(3'-acetoximetil-2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona 131 (113 mg, 0,25 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, se añadió ácido acético (34  $\mu$ l) y se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla, se

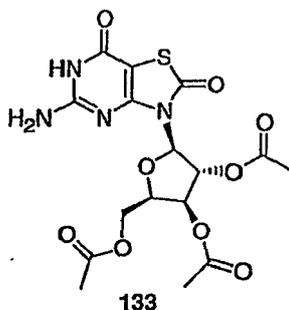
purificó mediante HPLC, después se trituró mediante EtOAc para proporcionar 49 mg (64%) de 132 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,563 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,16 (d,  $J=14,4$ , 2H), 4,51 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 1,89 (s, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  313,07.

#### Ejemplo comparativo 43

##### 5 Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-hidroxi- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (134)



##### Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (133)



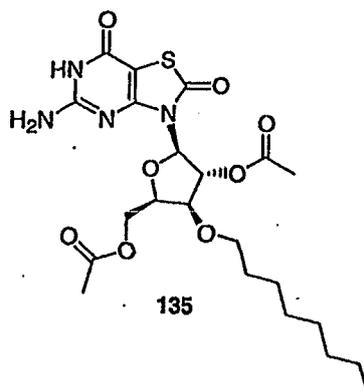
10 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, usando tetra-O-acetilxilofuranosa disponible comercialmente, se generaron 740 mg del compuesto del título 133 con un rendimiento del 20% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  11,32 (s, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,09 (dd,  $J=8,6, 2,3$  Hz, 1H), 5,76 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 5,38 (dd,  $J=8,6, 2,3$  Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,8; análisis elemental para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ : calculado: C, 41,74; H, 4,38; N, 12,17; hallado: C, 41,92; H, 4,23; N, 11,71.

##### 15 Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(2',3',5'-tri-hidroxi- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (134)

20 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 43 mg del compuesto del título 134 con un rendimiento del 67% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  11,24 (s a, 1H), 6,86 (s a, 2H), 5,60 (d,  $J=4,68$  Hz, 1H), 5,57 (d,  $J=4,68$  Hz, 1H), 5,04 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,54 (m, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  316,9; análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$ : calculado: C, 35,35; H, 4,33; N, 16,49; hallado: C, 35,73; H, 4,21; N, 16,15.

#### Ejemplo comparativo 44

##### Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-octiloxi- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (135)



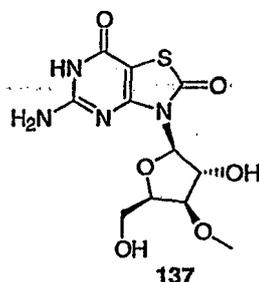
Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3(S)-octiloxi-D-xilofuranosa (94) en ácido acético, tal como se notificó en el ejemplo 31.

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-octiloxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (135)*

- 5 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 18,8 mg del compuesto del título 135 a partir de una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3(S)-octiloxi-D-xilofuranosa (94) en ácido acético con un rendimiento del 2% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,21 (s, 1H), 6,94 (s a, 2H), 6,12 (m, 1H), 5,74 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,02 (d,  $J = 8,6$  Hz, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,26 (m, 10H), 0,86 (m, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  512,9; análisis elemental para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : calculado: C, 51,55; H, 6,29; N, 10,93; hallado: C, 51,47; H, 6,37; N, 10,77.

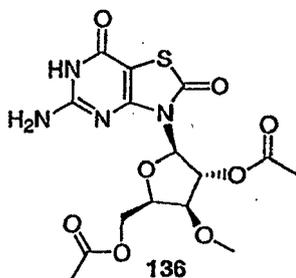
Ejemplo comparativo 45

*Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-metoxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (137)*



- 15 Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3)-metoxi-D-xilofuranosa (91) en ácido acético, tal como se notificó en el ejemplo 30.

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-metoxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (136)*



- 20 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 230 mg del compuesto del título 136 a partir de una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3)-metoxi-D-xilofuranosa (91) en ácido acético con un rendimiento del 31% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,21 (s, 1H), 6,94 (s a, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,74 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,8; análisis elemental para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : calculado: C, 43,48; H, 4,38; N, 13,52; hallado: C, 43,12; H, 4,36; N, 13,17.

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-metoxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (137)*

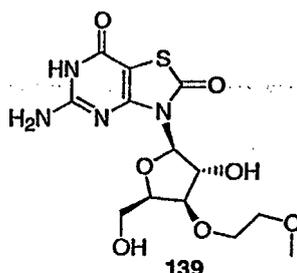
De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 43 mg del compuesto del título 137 con un rendimiento

del 29% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,50 (s a, 1H), 6,98 (s a, 2H), 5,68 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,35 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330,9; análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}\cdot 0,1\text{iPrOH}$ : calculado: C, 38,89; H, 4,68; N, 16,06; hallado: C, 38,78; H, 4,30; N, 15,84.

5

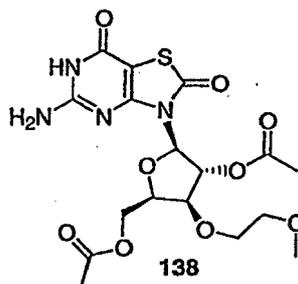
## Ejemplo comparativo 46

Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-(2-metoxi-etoxi)-2',5'-di-hidroxi- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (139)



10 Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-(2-metoxi-etoxi)-D-xilofuranosa (98) en ácido acético, tal como se notificó en el ejemplo 32.

Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-(2-metoxi-etoxi)-2',5'-di-O-acetil- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (138)



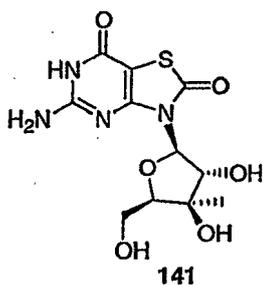
15 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 118 mg del compuesto del título 138 a partir de una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-(2-metoxi-etoxi)-D-xilofuranosa (98) en ácido acético con un rendimiento del 21% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,23 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,13 (m, 1H), 5,74 (d,  $J = 6,24$  Hz, 1H), 4,33 (m, 3H), 4,17 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,3; análisis elemental para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}\cdot 0,5\text{EtOAc}$ : calculado: C, 44,93; H, 5,28; N, 11,03; hallado: C, 44,93; H, 5,01; N, 11,14.

20 Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-(2-metoxi-etoxi), 2',5'-di-hidroxi- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (139)

25 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 43 mg del compuesto del título 139 con un rendimiento del 36% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,44 (s a, 1H), 6,97 (s a, 2H), 5,67 (d,  $J = 5,46$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,27 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,9; análisis elemental para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}\cdot 0,25\text{EtOAc}$ : calculado: C, 40,57; H, 5,35; N, 13,52; hallado: C, 40,81; H, 4,96; N, 13,40.

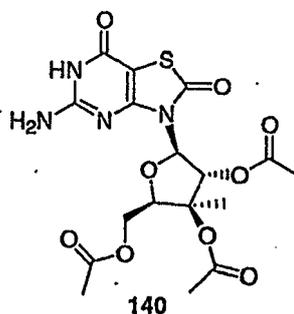
## Ejemplo comparativo 47

Preparación de 5-amino-3-(3'-(S)-metil-2',3',5'-tri-hidroxi- $\beta$ -D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (141)



La preparación del azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-3(S)-metil-D-xilofuranosa (105), se preparó tal como se notificó en el ejemplo 34.

- 5 *Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(3'-(S)-metil-2',3',5'-tri-O-acetil-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (140)*



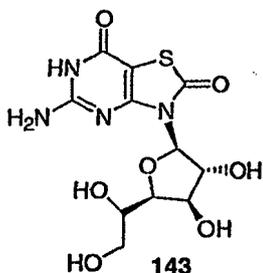
- 10 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 110 mg del compuesto del título 140 a partir de una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-3(S)-metil-D-xilofuranosa (105) con un rendimiento del 15% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,27 (s a, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,25 (d,  $J = 4,68$  Hz, 1H), 5,77 (d,  $J = 4,68$  Hz, 1H), 4,40 (dd,  $J = 9,4, 3,1$  Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,68 (dd,  $J = 4,7, 3,1$  Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,56 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  456,8; análisis elemental para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}\cdot 0,2\text{iPrOH}$ : calculado: C, 44,27; H, 4,77; N, 11,73; hallado: C, 44,45; H, 4,55; N, 11,62.

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-(S)-metil-2',3',5'-tri-hidroxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (141)*

- 15 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 31 mg del compuesto del título 141 con un rendimiento del 54% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,36 (s a, 1H), 6,94 (s a, 2H), 5,70 (d,  $J = 5,46$  Hz, 1H), 5,58 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,59 (m, 3H), 1,17 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330,9; análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$ : calculado: C, 37,73; H, 4,66; N, 16,00; hallado: C, 37,66; H, 4,22; N, 15,60.

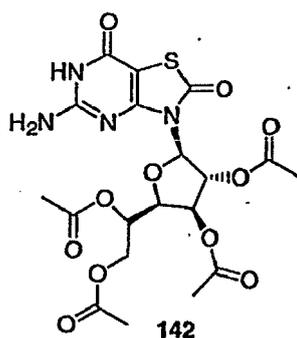
#### Ejemplo comparativo 48

- 20 *Preparación de 5-amino-3-(5'-(1,2-diacetoxi-etil)-2',3'-di-hidroxi-beta-D-glucofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (143)*



Se preparó el azúcar requerido, penta-O-acetilglucufuranosa (108), tal como se describió en el ejemplo 35.

- 25 *Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(5'-(1,2-diacetoxi-etil)-2',3'-di-O-acetil-beta-D-glucofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (142)*



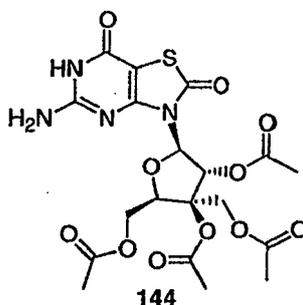
De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 100 mg del compuesto del título 142 a partir de penta-O-acetilglucofuranosa (108) con un rendimiento del 10% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,91 (m, 1H), 5,81 (s a, 2H), 5,73 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,55 (dd,  $J = 12,5, 2,3$  Hz, 1H), 4,29 (t,  $J = 7,02$  Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,55 (s a, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  515,3; análisis elemental para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}\cdot 0,15\text{MeOH}$ : calculado: C, 44,29; H, 4,39; N, 10,79; hallado: C, 44,69; H, 4,44; N, 10,41.

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(5'-(1,2-diacetoxy-etil)-2',3'-di-hidroxi-beta-D-glucofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (143)*

De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 45 mg del compuesto del título 143 con un rendimiento del 83% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  11,34 (s a, 1H), 6,96 (s a, 2H), 5,72 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 5,63 (d,  $J = 3,12$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,39 (t,  $J = 5,46$  Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,36 (m, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  346,9; análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ : calculado: C, 36,26; H, 4,43; N, 15,38; hallado: C, 36,20; H, 4,37; N, 15,01.

#### Ejemplo comparativo 49

*Preparación de 5-amino-3-(3'-(S)-acetoximetil-2',3',5'-tri-O-acetil-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (144)*



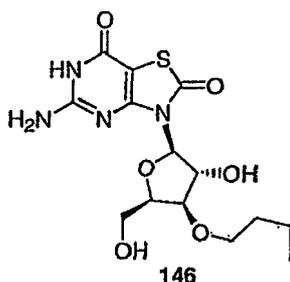
Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de tetra-O-acetil-3-acetoximetil-D-xilofuranosa (113), tal como se notificó en el ejemplo 36.

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(3'-(S)-acetoximetil-2',3',5'-tri-O-acetil-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (144)*

De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 80 mg del compuesto del título 144 a partir de una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de tetra-O-acetil-3-acetoximetil-D-xilofuranosa (113) con un rendimiento del 13% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  11,23 (s, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,37 (d,  $J = 5,46$  Hz, 1H), 5,69 (d,  $J = 5,46$  Hz, 1H), 4,77 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,39 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 4,17 (dd  $J = 7,8, 3,9$  Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  514,8; análisis elemental para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : calculado: C, 44,36; H, 4,31; N, 10,89; hallado: C, 44,16; H, 4,37; N, 10,69.

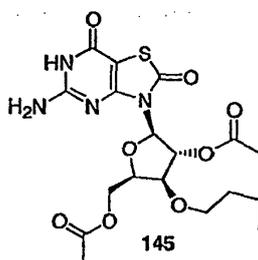
#### Ejemplo comparativo 50

*Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-butoxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (146)*



Se preparó el azúcar requerido, mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-butoxi-D-xilofuranosa (101) en ácido acético, tal como se notificó en el ejemplo 33.

- 5 *Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-butoxi-2',5'-di-O-acetil-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (145)*



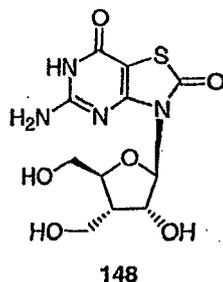
De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generó el compuesto del título 145 a partir de una mezcla  $\alpha$  y  $\beta$  de 1,2,5-tri-O-acetil-3-butoxi-D-xilofuranosa (101) en ácido acético y se llevó en bruto a la etapa 2.

*Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(3'-(R)-butoxi-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (146)*

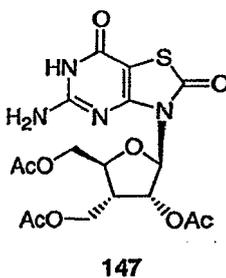
- 10 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 5,3 mg del compuesto del título 146 con un rendimiento del 16% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  11,22 (s a, 1H), 6,92 (s a, 2H), 5,64 (d,  $J = 5,46$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,39 (t,  $J = 6,24$  Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,92 (t,  $J = 7,02$  Hz, 1H), 3,57 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,88 (t,  $J = 7,02$  Hz, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372,9; análisis elemental para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 1,0\text{H}_2\text{O}\cdot 0,4\text{MeOH}$ : calculado: C, 42,89; H, 5,90; N, 13,89; hallado: C, 43,18; H, 5,68; N, 13,65.

- 15 Ejemplo 51: en el que el compuesto 147 es un compuesto de la invención

*Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-hidroximetil-beta-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (148)*



- 20 *Etapa 1: Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-acetoximetil-2',5'-di-O-acetil-3'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (147)*



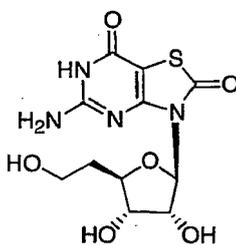
De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 224 mg del compuesto del título 147 a partir de (3'S)-3-O-acetoximetil-1,2,5-tri-O-acetil-3-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosa [preparada según el método de Cooperwood *et al.* Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids 2000, 19, 219-236 en el que se preparó el enantiómero del mismo compuesto] con un rendimiento del 49% como un sólido de color blanquecino:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,27 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 4,35 (dd,  $J = 11,7, 2,3$ , 1H), 4,26 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,07 (m, 3H), 2,013 (s, 9H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,3.

**Etapa 2: Preparación de (3'S)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-hidroximetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (148)**

De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 34 mg del compuesto del título 148 con un rendimiento del 58% como un sólido de color blanquecino:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5,99 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,93 (m, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  331,2; análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : calculado: C, 35,20; H, 5,10; N, 14,93; S, 8,54; hallado: C, 35,17; H, 4,35; N, 14,73; S, 8,46.

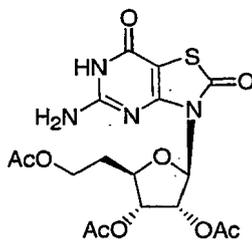
#### Ejemplo comparativo 52

**Preparación de 5-amino-3-(5'-desoxi-5'-hidroximetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (150)**



**150**

**Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(5'-O-acetoximetil-2',3'-di-O-acetil-5'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo [4,5-d]pirimidin-2,7-diona (149)**



**149**

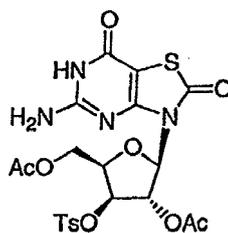
De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 96 mg del compuesto del título 149 a partir de 5-O-acetoximetil-1,2,3-tri-O-acetil-5-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribofuranosa [preparada según el método de Pakulski *et al.* Polish J. Chem. 1995, 69, 912-917] con un rendimiento del 34% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 6,15 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 5,94 (s, 2H), 5,71 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,40 (m 1H), 4,16 (m, 2H), 2,09 (s, 9H), 2,00 (m, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,0; análisis elemental para ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ ): calculado: C, 44,30; H, 4,48; N, 12,16; S, 6,96; hallado: C, 44,79; H, 4,62; N, 11,55; S, 6,59.

**Etapa 2: Preparación de 5-amino-3-(5'-desoxi-5'-hidroximetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (150)**

De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 28 mg del compuesto del título 150 con un rendimiento del 56% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11,23 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,74 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,72 (m, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330,9.

#### Ejemplo comparativo 53

**Preparación de 5-amino-3-[3'-desoxi-3'-O-p-toluenosulfonyl- $\beta$ -D-xilofuranosil]-3H,6H-tiazolo-[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (151)**



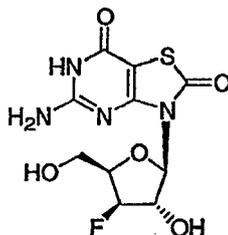
151

Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-[2'5'-di-O-acetil-3'-desoxi-3'-O-p-toluenosulfonil-beta-D-xilofuranosil]-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (151)

- 5 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 24,6 mg del compuesto del título 151 con un rendimiento del 12% como un sólido de color blanquecino:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,89 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 7,40 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 6,22 (d,  $J = 4,4$ , 1H), 5,92 (s, 2H), 5,75 (d,  $J = 4,8$ , 1H), 4,95 (d,  $J = 4,8$ , 1H), 4,30 (m, 1H), 4,25 (d,  $J = 6$ , 2H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (s, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  555,3.

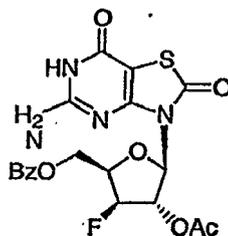
#### Ejemplo 54

Preparación de (3'R)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-fluoro-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (153)



153

- 10 Etapa 1: Preparación de (3R)-5-amino-3-(2'-O-acetil-5'-O-benzoil-3'-desoxi-3'-fluoro-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (152)



152

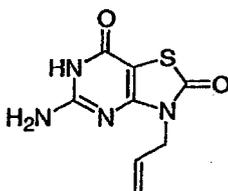
- 15 De una manera similar al ejemplo 42, etapa 1, se generaron 149 mg del compuesto del título 152 a partir de 1,2-di-O-acetil-5-O-benzoil-3-desoxi-3-(R)-fluoro-alpha,beta-D-xilofuranosa [preparada según el método de Gosselin *et al.* Carbohydrate Research 1993, 249, 1-17] con un rendimiento del 24% como un sólido amarillo:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,57 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 6,8$ , 2H), 7,56 (t,  $J = 7,6$ , 1H), 7,43 (t,  $J = 7,6$ , 2H), 6,35 (dd,  $J = 22,4$ , 4,8, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,32 (dd,  $J = 51,6$ , 4,8, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,79 (dd,  $J = 11,2$ , 4, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 2,06 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  465,3.

- 20 Etapa 2: (3'R)-5-amino-3-(3'-desoxi-3'-fluoro-beta-D-xilofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (153)

De una manera similar al ejemplo 42, etapa 2, se generaron 14,3 mg del compuesto del título 153 con un rendimiento del 45% como sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,41 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,09 (s, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  318,9; análisis elemental para ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0,4\text{EA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ): calculado: C, 35,76; H, 4,71; N, 14,3; hallado: C, 35,71; H, 3,68; N, 14,15.

- 25 Ejemplo comparativo 55

Preparación de 3-alil-5-amino-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (154)

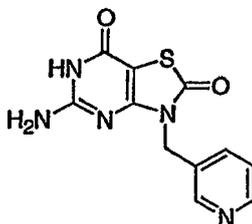
**154**

*Etapa 1: Preparación de 3-allyl-5-amino-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (154)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, esquema 1, se generaron 178 mg del compuesto del título 154 con un rendimiento del 35% como un sólido de color amarillo pálido:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,32 (dd,  $J = 10,3, 1,5, 1\text{H}$ ), 4,196 (dd,  $J = 16,9, 1,5, 1\text{H}$ ), 3,55 (d,  $J = 4,4, 2\text{H}$ );  $[\text{M}+\text{H}]^+$  225,1.

Ejemplo comparativo 56

*Preparación de 5-amino-3-piridin-3-ilmetil-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (155)*

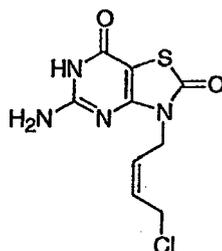
**155**

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-piridin-3-ilmetil-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (155)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 143 mg del compuesto del título 155 con un rendimiento del 24% como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,2, 1\text{H}$ ), 7,68 (dd,  $J = 2,2, 1,5, 1\text{H}$ ), 6,88 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,17 (s, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  276,1.

Ejemplo comparativo 57

*Preparación de 5-amino-3-(4-cloro-but-2-enil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (156)*

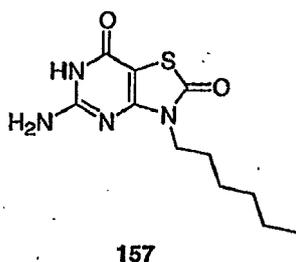
**156**

*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-(4-cloro-but-2-enil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (156)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 440 mg del compuesto del título 156 con un rendimiento del 63% como un sólido de color amarillo claro:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,82-5,74 (m, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 4,45 (d,  $J = 7,0, 2\text{H}$ ), 4,39 (d,  $J = 7,8, 2\text{H}$ );  $[\text{M}+\text{H}]^+$  273,1.

Ejemplo comparativo 58

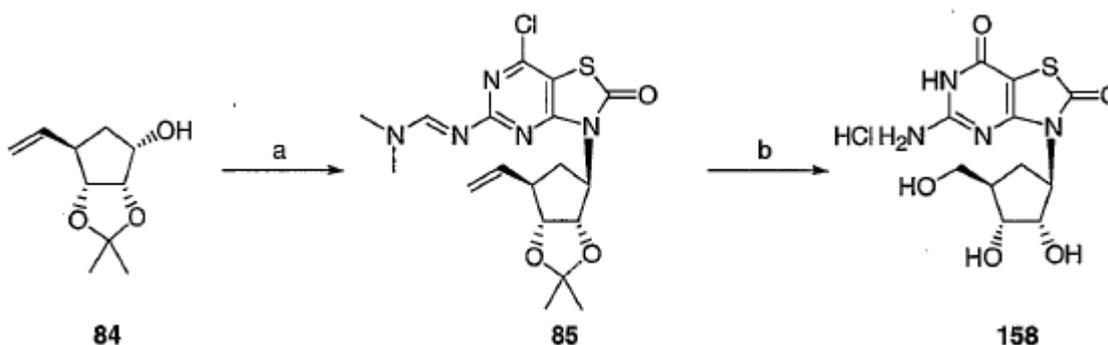
*Preparación de 5-amino-3-hexil-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (157)*



*Etapa 1: Preparación de 5-amino-3-hexil-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (157)*

De una manera similar al ejemplo 15, etapa 1, se generaron 154 mg del compuesto del título 157 con un rendimiento del 35% como un sólido de color blanquecino:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 3,74 (t,  $J = 6,8$ , 2H), 1,61 (m, 4H), 1,26 (m, 4H), 0,85 (t,  $J = 6,8$ , 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  269,31.

Esquema X



a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0,5 h; base de cloroamidina, NaH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a.,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h

b)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h – t.a.;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , t.a., 1 h; HCl 2 M,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , reflujo, 5 h.

10

Ejemplo comparativo 59

*Preparación de (1'R,2'S,3'R,4'R)-5-amino-3-(2',3'-dioxi-4'-hidroximetil-ciclopentan-1'-il)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (158)*

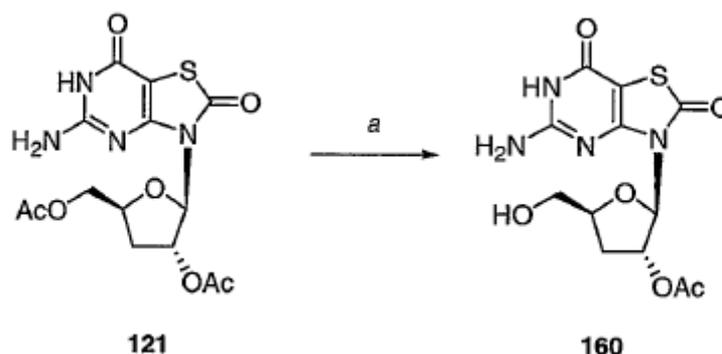
Se disolvió (1'R,2'S,3'R,4'R)-N'-[7-cloro-2-oxo-3-(2',3'-O-isopropiliden-4'-vinil-ciclopentan-1'-il)-2,3-dihidro-tiazolo [4,5-d]pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (85) (85 mg, 0,20 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3,0 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 ml) a temperatura ambiental. Se enfrió la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$ . Después se añadieron peryodato de sodio (90 mg, 0,42 mmol) y tetraóxido de osmio (2 mg, catalítico) a la disolución. Se agitó la reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h antes de filtrarse y concentrarse. Se disolvió la mezcla resultante en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), después se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, después se concentró.

Se disolvió el producto anterior en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3 ml) a temperatura ambiental. Después se añadió borohidruro de sodio (12 mg, 0,32 mmol) a la disolución. Se agitó la reacción durante 1 h, después se concentró. Se disolvió la mezcla resultante en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, después se concentró.

Se disolvió el producto anterior en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 ml) y HCl 2 M (5 ml) a temperatura ambiental. Se agitó la reacción a reflujo durante 5 h, después se concentró. Se purificó la mezcla resultante mediante HPLC de fase inversa proporcionando 9,1 mg (13%) de 158 como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,95(m, 1H), 4,69 (dd,  $J = 7,2$ , 5,6, 1H), 4,03 (t,  $J = 5,2$ , 1H), 3,71 (dd,  $J = 11,2$ , 6,4, 1H), 3,60 (dd,  $J = 11,2$ , 6,4, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,93-2,14 (m, 3H).

Ejemplo comparativo 60

30 *5-Amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (160)*



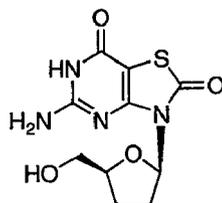
a. *Candida Arctica*, acetona, tampón fosfato a pH 7, 97%.

*Preparación de 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (160)*

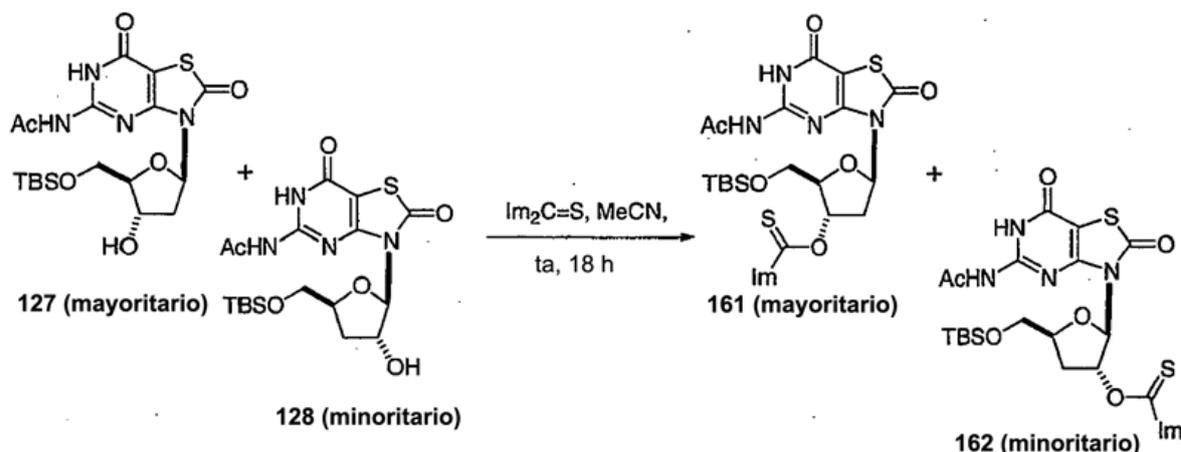
5 A una suspensión de diacetato de nucleósido 121 (200,0 mg, 0,52 mmol) en acetona (5,0 ml), tampón fosfato a pH 7 (2,5 ml) y H<sub>2</sub>O (22,5 ml) se le añadió *Candida Arctica* inmovilizada en resina acrílica (0,10 g). La mezcla se decoloró en el plazo de 5 min tras la adición de la enzima. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió Celite (1,0 g) y, tras agitar durante 10 min, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se aclaró la torta de filtro con acetona (3 x 10 ml) y se redujo la acetona a vacío. Después se saló sumamente la fase acuosa restante con NaCl sólido. Se añadió acetato de etilo. Se agitó vigorosamente la mezcla bifásica durante 30 min antes de separarla. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, el 50-100% de EtOAc-hexanos + MeOH al 2%). Esto proporcionó 155,0 mg de monoacetato 160 (97%): <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (s, 1H), 6,94 (s a, 2H), 5,79 (d, J = 2,4, 1H), 5,63 (d, J = 8,0, 1H), 4,76 (t, J = 6,0, 1H), 4,11 (dt, J = 5,2, 10,4, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 2,44-2,5 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,95 (dd, J = 6,0, 13,6, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 342. Análisis calculado para: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·0,5 H<sub>2</sub>O: C, 42,10; H, 4,12; N, 16,37; S, 9,37. Hallado: C, 42,30; H, 4,26; N, 16,37; S, 9,23.

Ejemplo comparativo 61

*5-Amino-3-(2',3'-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (165)*



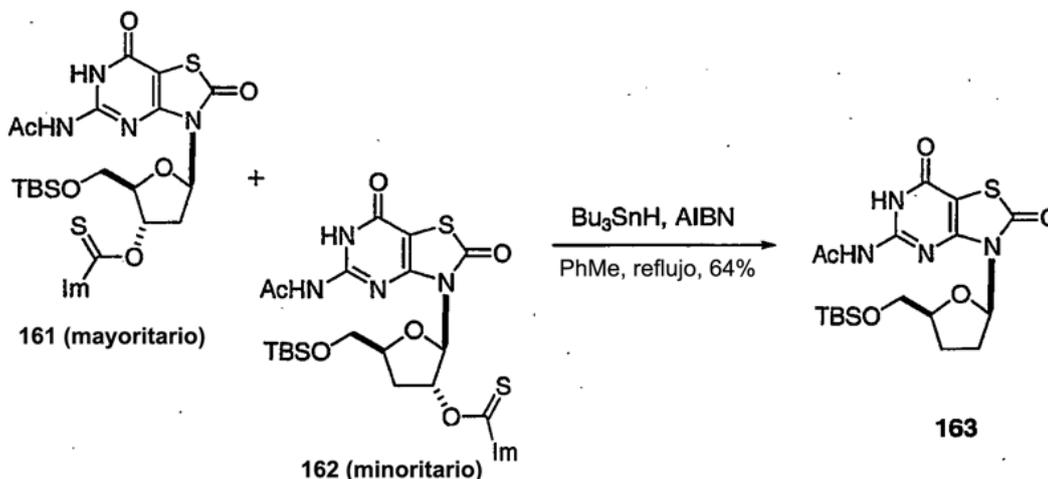
20 *Etapa 1) Preparación de 5-N-acetilamino-3-(5'-terc-butildimetilsilil-2'-desoxi-2'-O-tiocarbonilimidazol-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (161)*



A una mezcla de alcoholes 127 y 128 (247 mg, 0,541 mmol) en MeCN (8 ml) a ta se le añadió TCDI (193 mg, 1,08 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h tras lo cual se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc), proporcionando 150 mg (49%) de una mezcla de tiocarbamatos 161 y 162 como un

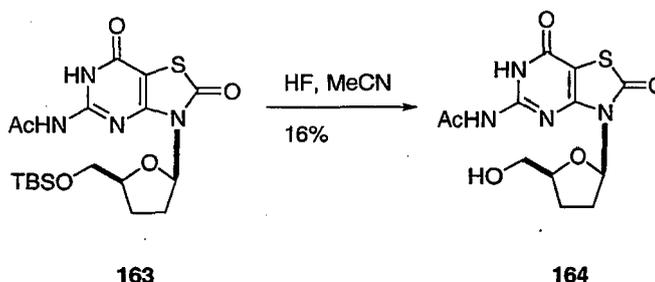
material sólido:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  12,18 (s a, 1H), 11,72 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 2H), 2,63-2,69 (m a, 1H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 567.

5 *Etapa 2) Preparación de 5-N-acetilamino-3-(5'-terc-butildimetilsilil-2',3'-didesoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo [4,5-d]pirimidin-2,7-diona (163)*



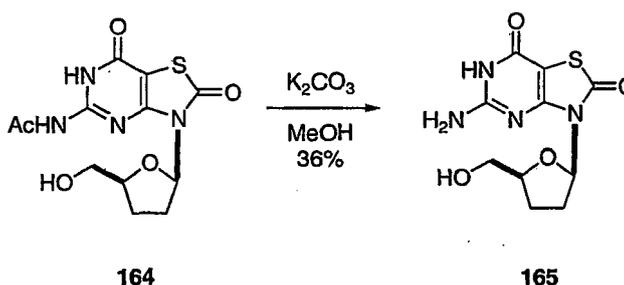
10 A una mezcla de tiocarbamatos 161 y 162 (57 mg, 0,10 mmol) y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (187  $\mu\text{l}$ , 0,705 mmol) en PhMe (10 ml) a t.a. se le añadió AIBN (1,6 mg, 0,010 mmol). Se sumergió la mezcla de reacción en un baño de aceite a  $130^\circ\text{C}$ , se agitó durante 20 min, se concentró y después se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , el 60-80% de EtOAc- $\text{CHCl}_3$ ), proporcionando 28 mg (64%) de compuesto 163 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  12,13 (s a, 1H), 11,80 (s a, 1H), 6,11 (dd,  $J = 8,4, 3,7$ , 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,64 (d,  $J = 5,1, 2\text{H}$ ), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 441.

*Etapa 3) Preparación de 5-N-acetilamino-3-(2',3'-didesoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (164)*



15 Se agitó una disolución de siloxano 163 (84 mg, 0,19 mmol) en HF 2 M-MeCN (20 ml) durante 10 min, después se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , el 5-10% de MeOH- $\text{CHCl}_3$ ) para proporcionar 10 mg (16%) de alcohol 164 como un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  12,15 (s a, 1H), 11,78 (s a, 1H), 6,10 (dd,  $J = 8,4, 4,0$ , 1H), 4,66 (t,  $J = 5,9$ , 1H), 3,91-3,97 (m, 1H), 3,46 (t,  $J = 5,9, 2\text{H}$ ), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01-2,18 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 327.

*Etapa 4) Preparación de 5-amino-3-(2',3'-didesoxi- $\beta$ -D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona (165)*



A una disolución de acetamida 164 (19 mg, 0,058 mmol) en MeOH (3 ml) a t.a. se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (64 mg,

0,46 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h tras lo cual se extinguió con HOAc (53 ul), se concentró y se trituró con MeOH-H<sub>2</sub>O para proporcionar 6 mg (36%) del compuesto del título 165 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,15 (s, 1H), 6,85 (s a, 2H), 6,07 (dd, J = 8,4, 4,4, 1H), 4,63 (t, J= 5,9, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,46 (t, J = 5,5, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H); [M+H]<sup>+</sup> m/z 285.

#### Actividad antiviral de compuestos

Pueden emplearse varios ensayos según la presente invención con el fin de determinar el grado de actividad antiviral de un compuesto de la invención, tales como cultivo celular, modelos animales y administración a sujetos humanos. Los ensayos descritos en el presente documento pueden usarse para someter a ensayo el crecimiento viral a lo largo del tiempo para determinar las características de crecimiento de un virus en presencia de un compuesto de la invención.

En otra realización, se administra un virus y un compuesto de la invención a sujetos animales sensibles a la infección por el virus. Pueden compararse la incidencia, intensidad, duración, carga viral, tasa de mortalidad de la infección, etc. con la incidencia, intensidad, duración, carga viral, tasa de mortalidad de la infección, etc. observadas cuando a los sujetos se les administra el virus solo (en ausencia de un compuesto de la invención). Se demuestra actividad antiviral del compuesto de la invención mediante una disminución de la incidencia, intensidad, duración, carga viral, tasa de mortalidad de la infección, etc. en presencia del compuesto de la invención. En una realización específica, el virus y el compuesto de la invención se administran al sujeto animal al mismo tiempo. En otra realización específica, se administra el virus al sujeto animal antes que el compuesto de la invención. En otra realización específica, se administra el compuesto de la invención al sujeto animal antes que el virus.

En otra realización, puede someterse a prueba la tasa de crecimiento del virus tomando muestras de fluidos biológicos/muestras clínicas (por ejemplo, aspirado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronquioalveolar, orina, saliva, sangre o suero) de sujetos humanos o animales en múltiples puntos de tiempo tras la infección o bien en presencia o bien en ausencia de un compuesto de la invención y midiendo los niveles de virus. En realizaciones específicas, se somete a ensayo la tasa de crecimiento de un virus valorando la presencia de virus en una muestra tras el crecimiento en cultivo celular, crecimiento en un medio de crecimiento permisible o crecimiento en el sujeto usando cualquier método bien conocido en la técnica, por ejemplo, pero sin limitarse a, inmunoensayo (por ejemplo, ensayo ELISA; para una discusión referente a ensayos ELISA, véase, por ejemplo, Ausubel *et al.*, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, vol. I, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York en 11.2.1), tinción por inmunofluorescencia o análisis de inmunotransferencia usando un anticuerpo que reconoce de manera inmuno-específica el virus que debe someterse a ensayo o detección de un ácido nucleico específico del virus (por ejemplo, mediante transferencia de tipo Southern o análisis por TA-PCR, etc.).

En una realización específica, pueden determinarse títulos virales obteniendo fluidos biológicos/muestras clínicas de células infectadas o de un sujeto infectado, preparando una dilución en serie de la muestra e infectando una monocapa de células que son sensibles a la infección por el virus (por ejemplo células primarias, líneas celulares transformadas, muestras tisulares de paciente, etc.) a una dilución del virus que permite la aparición de placas de lisis individuales. Después pueden contarse las placas de lisis y expresarse el título viral como unidades de formación de placas por mililitro de muestra.

En una realización específica, puede estimarse la tasa de crecimiento de un virus en un sujeto mediante el título de anticuerpos contra el virus en el sujeto. El título de anticuerpos en suero puede determinarse mediante cualquier método bien conocido en la técnica, por ejemplo, pero sin limitarse a, puede cuantificarse la cantidad de anticuerpo o fragmento de anticuerpo en muestras de suero mediante, por ejemplo, ensayo ELISA. Adicionalmente, puede determinarse la actividad *in vivo* de un compuesto de fórmula I administrando directamente el compuesto a un animal de prueba, recogiendo fluidos biológicos (por ejemplo, aspirado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronquioalveolar orina, saliva, sangre o suero) y sometiendo a prueba el fluido para determinar la actividad antiviral.

En realizaciones en las que las muestras que van a someterse a ensayo para determinar los niveles de virus son fluidos biológicos/muestras clínicas (por ejemplo, aspirado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronquioalveolar orina, saliva, sangre o suero), las muestras pueden contener o no células intactas. Las muestras de sujetos que contienen células intactas pueden procesarse directamente, mientras que los aislados sin células intactas pueden o no cultivarse en primer lugar en una línea celular permisiva (por ejemplo células primarias, líneas celulares transformadas, muestras tisulares de paciente, etc.) o medio de crecimiento (por ejemplo, caldo LB/agar, caldo YT/agar, sangre-agar, etc.). Pueden aclararse suspensiones celulares mediante centrifugación, por ejemplo, a 300xg durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido por un lavado con PBS, pH 7,4 (libre de Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>) en las mismas condiciones. Pueden resuspenderse sedimentos celulares en un pequeño volumen de PBS para el análisis. Pueden mezclarse aislados clínicos primarios que contienen células intactas con PBS y centrifugarse a 300xg durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mucosa se retira de la superficie de contacto con una punta de pipeta estéril y pueden lavarse los sedimentos celulares una vez más con PBS en las mismas condiciones. Después pueden resuspenderse los sedimentos en un pequeño volumen de PBS para el análisis.

En otra realización, se administra un compuesto de la invención a un sujeto humano infectado por un virus. Puede

compararse la incidencia, intensidad, duración, carga viral, tasa de mortalidad de la infección, etc. con la incidencia, intensidad, duración, carga viral, tasa de mortalidad de la infección, etc. observada en sujetos humanos infectados por un virus en ausencia de un compuesto de la invención o en presencia de un placebo. Se demuestra actividad antiviral del compuesto de la invención mediante una disminución de la incidencia, intensidad, duración, carga viral, tasa de mortalidad de la infección, etc. en presencia del compuesto de la invención. Puede usarse cualquier método conocido en la técnica para determinar la actividad antiviral en un sujeto tal como los descritos anteriormente.

Adicionalmente, puede determinarse la actividad *in vivo* de un profármaco de fórmula I administrando directamente el compuesto a un sujeto animal o humano, recogiendo fluidos biológicos/muestras clínicas (por ejemplo, aspirado nasal, exudado faríngeo, esputo, lavado bronquioalveolar orina, saliva, sangre o suero) y sometiendo a prueba los fluidos biológicos/ muestras clínicas para determinar la actividad antiviral (por ejemplo, mediante adición a células en cultivo en presencia del virus).

#### Metabolismo de profármacos de fórmula I

Los profármacos de fórmula I de la presente invención deben metabolizarse para dar compuestos de fórmula II y otros compuestos de la invención en el organismo si tienen que servir como profármacos eficaces. Con frecuencia se usan hepatocitos para valorar el grado en el que puede transformarse un compuesto en el organismo de un animal y se sabe que tales transformaciones pueden variar con hepatocitos de diferentes especies de una manera que refleja el metabolismo en el animal completo. Véase Seddon T. *et al.*, *Biochem Pharmacol.*, 38(10), 1657-65 (1989).

Se emprendió un estudio para evaluar la estabilidad metabólica de los compuestos 14, 15, 13, 114, 30, 103, 67, 65 y 76 en presencia de hepatocitos de mono cynomolgus recientes y monitorizar la formación de metabolitos 6-oxilo, es decir, compuestos de fórmula II y otros compuestos de la invención. Para comparación, también se valoró la estabilidad metabólica de famciclovir.

#### Preparación de suspensión de hepatocitos recientes

Se adquirió una suspensión de hepatocitos de monos cynomolgus recientes (n.º de lote Cy141) de CellzDirect (Tucson, AZ). Se adquirió medio de incubación de hepatocitos (libre de suero, estéril) de In vitro Technologies (Baltimore, MD).

Se preparó la suspensión de hepatocitos de mono cynomolgus a partir de hepatocitos de mono cynomolgus recientes en medio de incubación de hepatocitos a la concentración de 1,25 millones de células/ml. La concentración de incubación final (tras la adición del artículo de prueba) fue de 1,0 millones de células/ml.

#### Preparación de disoluciones madre

Se usaron disoluciones madre 100 mM existentes en DMSO. Se comprobaron las concentraciones de los artículos de prueba usando un lector de microplacas UV-vis. Se determinaron coeficientes de corrección usando la absorbancia de una disolución madre en DMSO recién preparada de 122.

#### Incubaciones

Se prepararon suspensiones de reacción en tubos de 96 pocillos extraíbles, que contenían cada uno 320  $\mu$ l de suspensión de hepatocitos de mono cynomolgus recientes a la densidad de 1,25 millones de células por ml y 40  $\mu$ l de medio de incubación de hepatocitos. Se preincubaron las mezclas anteriores abiertas a 37°C, humedad del 95% y CO<sub>2</sub> al 5% durante 30 minutos. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 40  $\mu$ l de artículo de prueba a una concentración de 10x a cada tubo para lograr las concentraciones finales de 50  $\mu$ M para el/los artículo(s) de prueba y una densidad celular de 1 millón/ml. Se mezcló la suspensión de reacción en cada tubo invirtiendo el tubo varias veces. Se distribuyeron alícuotas de 50  $\mu$ l de cada suspensión de reacción en seis tubos de 96 pocillos extraíbles adicionales (un tubo por punto de tiempo tomado a 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos). Se incubaron los tubos abiertos a 37°C con una humedad del 95% y CO<sub>2</sub> al 5%.

#### Preparación de muestras para el análisis

En puntos de tiempo predeterminados, se terminaron las reacciones mediante la adición de 150  $\mu$ l de la disolución de parada a cada tubo que contenía 50  $\mu$ l de la suspensión de reacción. La composición de la disolución de parada fue la siguiente: 15 ml de acetonitrilo (que contenía nebularina 1  $\mu$ g/ml como patrón interno y ácido fórmico al 0,1%) combinado con 1 ml agua.

Se prepararon las curvas de calibración de la siguiente manera. A 80  $\mu$ l de suspensión celular (a la densidad celular de 1,25 millones/ml) se le añadieron 10  $\mu$ l de medio de incubación de hepatocitos y 10  $\mu$ l de la concentración apropiada del compuesto en medio de incubación de hepatocitos. Inmediatamente tras la adición del compuesto, se añadieron 300  $\mu$ l de la disolución de parada (véase anteriormente).

Se mantuvieron todas las muestras extinguidas sobre hielo húmedo hasta que se procesaron para el análisis.

Después se mezclaron usando una mezcladora en vórtex de múltiples tubos de sobremesa (VWR Scientific Products) durante aproximadamente 30 segundos y se centrifugaron a 4.000 rpm (3.220 rcf) durante 10 minutos a 4°C. Se transfirió el sobrenadante transparente (100 µl) a una placa de 96 pocillos limpia de pocillos profundos, se evaporó hasta sequedad bajo nitrógeno, se reconstituyó en 100 µl de agua:acetonitrilo 90:10 y se analizó para determinar la forma original y los metabolitos del artículo de prueba usando un método de CL/EM/EM apropiado.

#### Bioanálisis

Se cuantificaron los compuestos en un instrumento CL/EM/EM API3000 en el modo de MRM (monitorización de reacción múltiple) ESI positiva. En la tabla 1 se facilita el resumen de los resultados sobre la degradación de profármaco de fórmula I y la generación de producto 1.

Tabla 1

Concentración del producto metabolizado formado en hepatocitos de mono cynomolgus tras incubación de 2 h de 50 µM de un profármaco de fórmula I

Compuesto de fórmula I	Producto metabolizado	Concentración de producto (µM)	Respuesta
14	122	9,7	+
15	122	31,8	++++
13	122	24,2	+++
114	134	21,7	+++
30	117	21,5	+++
103	141	13,1	++
57	157	1,7	+
65	148	14,7	++
76	132	21,4	+++
Famciclovir	Penciclovir	5,9	+

En hepatocitos de mono cynomolgus recientes, los compuestos 14, 15, 13, 114, 30, 103, 67, 65 y 76 así como famciclovir se metabolizan para proporcionar los correspondientes metabolitos 6-oxilo: 122 a partir de los primeros tres profármacos de fórmula I y 134, 117, 141, 157, 148 y 132, respectivamente. Famciclovir produce penciclovir.

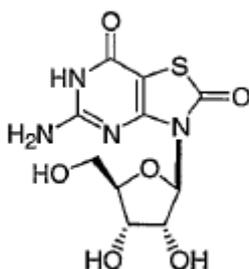
#### Inducción de IFN-α a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP)

Se preparan células mononucleares de sangre periférica (CMSP) mediante métodos convencionales a partir de sangre humana y comprenden principalmente monocitos, linfocitos citolíticos naturales, células dendríticas circulantes y células tanto T como B. En resumen, se purifican mediante centrifugación con gradiente de densidad a partir de una capa leucocítica, que es el componente de sangre completa que contiene leucocitos y plaquetas. A su vez, se preparan capas leucocíticas mediante centrifugación de sangre completa y aislamiento de la capa de color crema delgada entre la capa de plasma superior y la porción de glóbulos rojos inferior de la mezcla separada.

#### *Purificación de CMSP*

Se obtuvieron capas leucocíticas de donante recién recogidas del banco de sangre de San Diego. Se aislaron CMSP a partir de las capas leucocíticas usando un gradiente de Histopaque-1077 (Sigma), esencialmente tal como se describe en el protocolo del fabricante. Se transfirieron capas leucocíticas a tubos de centrifugadora de 50 ml y se añadió PBS hasta un volumen total de 35 ml. A continuación, se puso una capa subyacente de 10 ml de Histopaque-1077 en el fondo de cada tubo, que después se centrifugaron a 259 x g durante 30 minutos a temperatura ambiente sin frenar en una centrifugadora 5804 R (Eppendorf). Se retiró el nivel de PBS superior de cada tubo y se descartó y se transfirió la capa leucocítica a un tubo nuevo. Se llevó el volumen total hasta 50 ml con PBS y después se centrifugaron los tubos durante 10 minutos a 259 x g a temperatura ambiente. Se lavaron las células 3 veces adicionales con PBS de esta manera.

Después se resuspendió el sedimento celular (CMSP) en 30-40 ml de medios completos (RPMI 1640). Se sembraron CMSP o bien a 2,5 o bien a 7,5 x 10<sup>6</sup> células/ml de medios completos (sembrados de 1x y 3x, respectivamente) y se dejaron reposar durante la noche antes de exponer al compuesto durante 24 horas. Después se recogieron las células y los medios, se centrifugaron durante 5 minutos a 735 x g en una microcentrifugadora 5415 C (Eppendorf) a temperatura ambiente y se analizó el sobrenadante mediante ensayo ELISA de IFN-α. Puede compararse la capacidad de profármacos de fórmula I, compuestos de fórmula II y los compuestos de la invención para demostrar características de administración oral favorables y para inducir respuestas inmunitarias cuando se administra por una vía seleccionada con los resultados de experimentos similares con compuestos descritos en la bibliografía. En el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad las patentes estadounidenses n.ºs 5.041.426 y 4.880.784 y la solicitud de patente estadounidense n.º 10/861.430 (publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2005/0070556), que dan a conocer, entre otras cosas, la inducción de IFN-α por parte de isatoribina.



Isatoribina

Por consiguiente, se expresan actividades relativas de los compuestos de la invención y compuestos comparativos como porcentaje del nivel de inducción de IFN- $\alpha$  por isatoribina o bien 32 o bien 100  $\mu$ M.

#### Protocolo de ensayo ELISA

- 5 Se realizó un ensayo ELISA de IFN- $\alpha$  humano (n.º KHC4012) tal como se describe en el protocolo de Biosource. Sin embargo, para garantizar que las lecturas estaban dentro del intervalo lineal de detección, normalmente se diluyeron muestras de sobrenadante de CMSP 1:3 (sembrado de  $2,5 \times 10^6$  células/ml) o 1:15 (sembrado de  $7,5 \times 10^6$  células/ml) y después se analizaron junto con muestras de sobrenadante no diluidas. Se calculó la concentración en cada muestra a partir de la D.O. como referencia a una curva patrón.
- 10 Los compuestos de la invención y compuestos comparativos mostraron inducción de IFN- $\alpha$  a partir de CMSP con respecto a isatoribina en los siguientes intervalos:
- 0-10%: Compuestos 142, 157, 141, 148 y 33
- 11-50%: Compuestos 152 y 165
- 51-100%: Compuestos 32, 160, 130 y 137
- 15 >100%: Compuestos 133, 34, 147, 121, 122, 134, 117, 132 y 153.

#### Comparación con Isatoribina

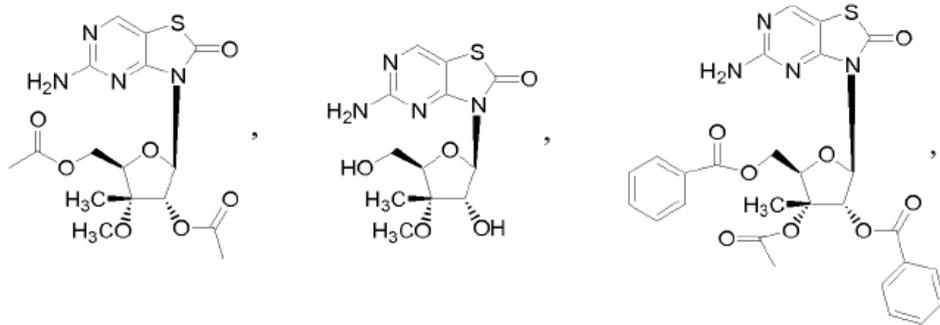
Los resultados demuestran la notable superioridad de 134 y 122 frente a isatoribina con respecto a la potenciación de la producción de IFN- $\alpha$  a partir de CMSP humanas *in vitro*. La figura 1 y la figura 2 muestran gráficos de pg/ml de IFN- $\alpha$  inducido en CMSP humanas a partir de compuestos 134 y 122 frente a pg/ml de IFN- $\alpha$  inducido por una concentración idéntica de isatoribina. Los resultados pueden resumirse de la siguiente manera.

Con un sembrado de CMSP de 1X, tanto 134 como 122 inducen significativa y sustancialmente más producción de IFN- $\alpha$  a 100  $\mu$ M de compuesto de prueba que isatoribina, especialmente para aquellos con respuestas débiles a isatoribina (panel izquierdo en las figuras 1 y 2). Cuando se aumenta el sembrado hasta 3X, la diferencia entre la cantidad de IFN- $\alpha$  producido a 100  $\mu$ M de agente de prueba es menos clara aunque visualmente evidente y estadísticamente significativa (panel derecho, figuras 1 y 2). Sin embargo, cuando la concentración tanto de 134 como de 122 es de 32  $\mu$ M con un sembrado de 3X tanto 134 como 122 superan drásticamente e inesperadamente a isatoribina (panel derecho y cuadros insertados de las figuras 1 y 2).

Debe entenderse que la descripción anterior es a modo de ejemplo y de naturaleza explicativa y se pretende que ilustre la invención y sus realizaciones preferidas. Mediante experimentación de rutina, el experto reconocerá modificaciones y variaciones evidentes que pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención. Por tanto, se pretende que la invención se defina no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

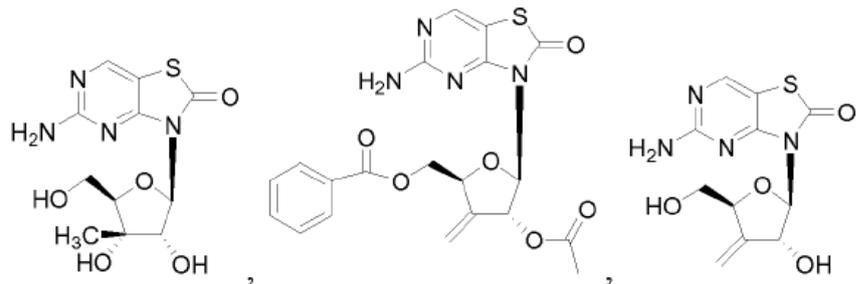
1. Compuesto seleccionado de



22

23

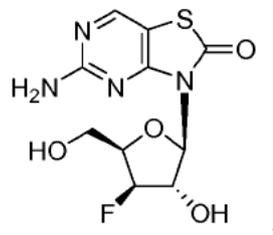
29



30

75

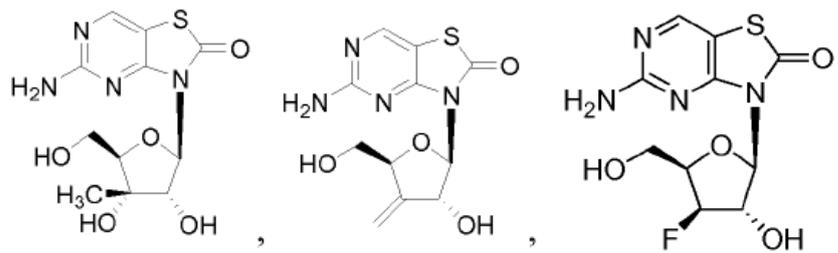
76



y 79

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, seleccionado de

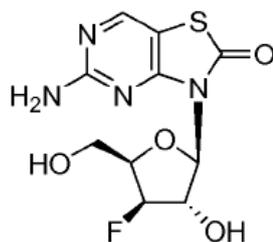


30

76

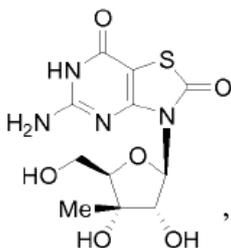
y 79

3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, que es

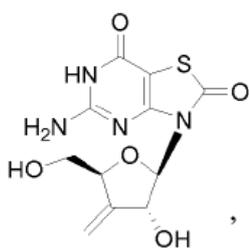


79

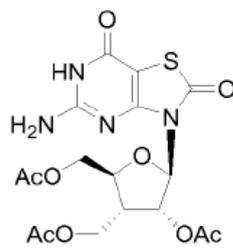
4. Compuesto seleccionado de



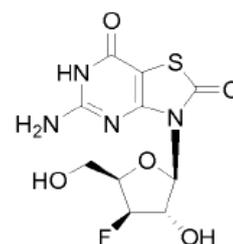
117



132



147

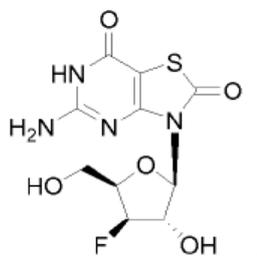


153

y

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. 5. Compuesto o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, que es



153

6. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5; o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Uso de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para modular actividades citocinas inmunitarias en un paciente.

8. Uso de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar infección por virus de la hepatitis C o infección por virus de la hepatitis B en un paciente.

9. Uso de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer en un paciente.

20 10. Uso según la reivindicación 9, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de colon, vejiga, pulmón, próstata, estómago, páncreas, leucemia linfoblástica y leucemia mieloide.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades en el que está implicada

la modulación de actividades citocinas inmunitarias.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de infección por virus de la hepatitis C en un paciente.
- 5 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de infección por virus de la hepatitis B en un paciente.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer en un paciente.
- 10 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de colon, vejiga, pulmón, próstata, estómago, páncreas, leucemia linfoblástica y leucemia mieloide.

Figura 1

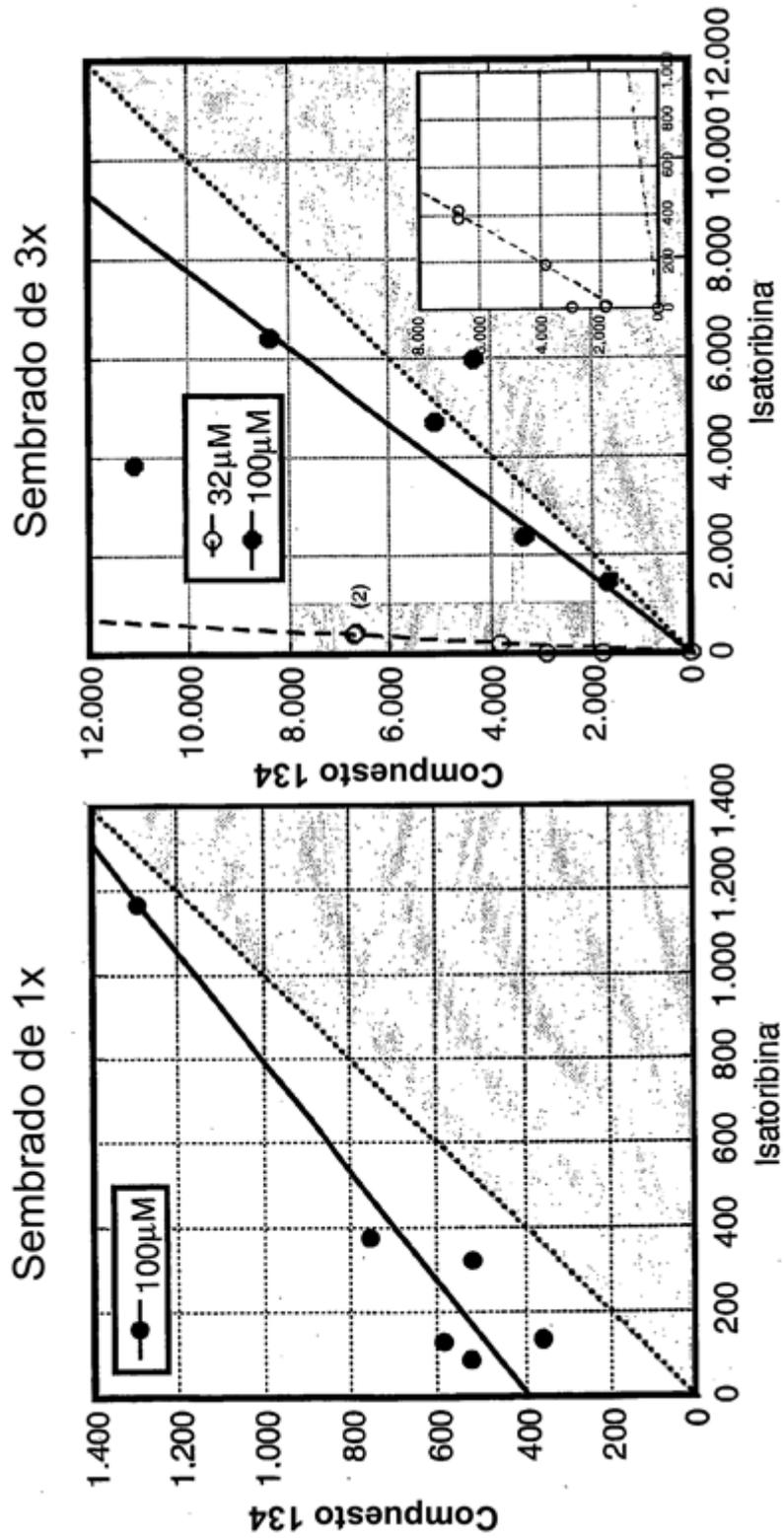


Figura 2

