

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 929 628**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
C07H 19/11 (2006.01)
C07H 19/213 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2017** **PCT/US2017/023093**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017** **WO17161349**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2017** **E 17767683 (0)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2022** **EP 3429596**

(54) Título: **Compuestos de dinucleótidos cílicos y métodos de uso**

(30) Prioridad:

18.03.2016 US 201662310364 P
28.06.2016 US 201662355382 P
17.09.2016 US 201662396140 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2022

(73) Titular/es:

IMMUNE SENSOR, LLC (50.0%)
2110 Research Row, Suite 610
Dallas, Texas 75235, US y
THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF TEXAS SYSTEM (50.0%)

(72) Inventor/es:

ZHONG, BOYU;
SUN, LIJUN;
WEI, QI;
DAI, YUANWEI;
CHEN, CHUO;
CHEN, ZHIJIAN y
SHI, HEPING

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 929 628 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 dinucleótidos cílicos y métodos de uso

5 Referencia cruzada con las solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 62/310,364, presentada el 18 de marzo de 2016, la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 62/355,382, presentada el 28 de junio de 2016, y la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 62/396,140, presentada el 17 de septiembre de 2016.

10 Campo técnico

15 La presente invención proporciona nuevos análogos de GAMPc de dinucleótidos cílicos, composiciones farmacéuticas de estos, sus métodos sintéticos y su uso en terapia médica. En particular, los compuestos de la invención potencian las respuestas inmunitarias del organismo mediante activación de STING (Estimulador de Genes de Interferón), y son útiles para la inmunoterapia del cáncer, enfermedades infecciosas y trastornos inmunitarios. Los compuestos son útiles además como adyuvantes para desarrollar vacunas contra el cáncer y enfermedades infecciosas.

20 Antecedentes

25 El ADN citosólico induce interferones de tipo I y otras citocinas que son importantes para la defensa inmunitaria contra las infecciones microbianas y las células malignas, pero que además pueden resultar en autoinmunidad. Esta vía de señalización del ADN requiere la proteína adaptadora STING (Estimulador de Genes del Interferón) y el factor de transcripción IRF3, pero el mecanismo de detección del ADN no estaba claro hasta hace poco. El documento WO 2014099824 otorgado a la Universidad de Texas reveló que los extractos citosólicos de mamíferos sintetizaron GMP-AMP cílico (GAMPc) in vitro a partir de ATP y GTP en presencia de ADN, pero no de ARN. La transfección de ADN o la infección por virus de ADN de células de mamíferos también desencadenó la producción de GAMPc unido a STING, lo que conduce a la activación de IRF3 y la inducción de interferones de tipo I, que incluyen el interferón-β (IFN-β). Por lo tanto, GAMPc representa el primer dinucleótido cílico en los metazoos y funciona como un segundo mensajero endógeno que desencadena la producción de interferón en respuesta al ADN citosólico.

30 A través del fraccionamiento bioquímico y la espectrometría de masas cuantitativa, los inventores en el documento WO 2014099824 identificaron además una GAMPc sintasa (cGAS), que pertenece a la familia de las nucleotidiltransferasas. La sobreexpresión de cGAS activó el factor de transcripción IRF3 e indujo IFN de manera dependiente de STING. La inactivación de cGAS inhibió la activación de IRF3 y la inducción de IFN por transfección de ADN o infección por virus de ADN. cGAS se unió al ADN en el citoplasma y catalizó la síntesis de GAMPc. Estos resultados indican que cGAS es un sensor de ADN citosólico que induce interferones al producir el segundo mensajero, GAMPc. Los inventores en el documento WO 2014099824 determinaron además que el segundo mensajero GAMPc que aislaron y sintetizaron, contiene dos enlaces fosfodiéster, uno entre el 2'-OH de GMP y el 5'-fosfato de AMP, y el otro entre el 3'-OH de AMP y el 5'-fosfato de GMP; esta molécula se denomina 2'3'-GAMPc.

40 En lo adelante se han publicado varias solicitudes de patentes adicionales en este campo:

45 Los documentos US20140205653 y US 20140341976 otorgados a Aduro Biotech describen compuestos de dinucleótidos cílicos (CDN) que activan e inhiben STING, respectivamente. En particular, los CDN de la invención se proporcionan en forma de una composición que comprende uno o más dinucleótidos de purina cílicos que activan o inhiben la activación de TBK1 dependiente de STING y la producción resultante de interferón de tipo I.

50 El documento WO 2015077354 A1 otorgado a la Universidad de Chicago describe métodos y composiciones para tratar el cáncer mediante la administración intratumoral de un agonista del estimulador de genes de interferón (STING). En algunas modalidades, se proporcionan composiciones y métodos relacionados con métodos para tratar el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agonista del estimulador de genes de interferón (STING), en donde el agonista de STING se administra por vía intratumoral.

55 El documento WO 2015161762 otorgado a la Universidad de Fudan describe el uso de dinucleótido cílico GAMPc para preparar fármacos antitumorales, en donde el tumor es cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de próstata o cáncer de páncreas. Se demostró que GAMPc inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales humanas en ratones inmunocomprometidos.

60 El documento WO 2015185565 otorgado a GlaxoSmithKline describe una clase de compuestos de dinucleótidos cílicos, o una sal farmacéuticamente aceptable y tautómeros de estos, composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen dichos compuestos, y los procesos para su preparación. La invención se relaciona además con el uso de dichos compuestos, combinaciones, composiciones y medicamentos, en el tratamiento de enfermedades y condiciones en las que es beneficiosa la modulación de STING, por ejemplo, inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y como adyuvantes de vacunas.

El documento WO 2014179335 otorgado al Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering describe composiciones, métodos, kits y ensayos relacionados con el uso y/o explotación de isómeros de GAMPc, así como también, la estructura de la enzima cGAS.

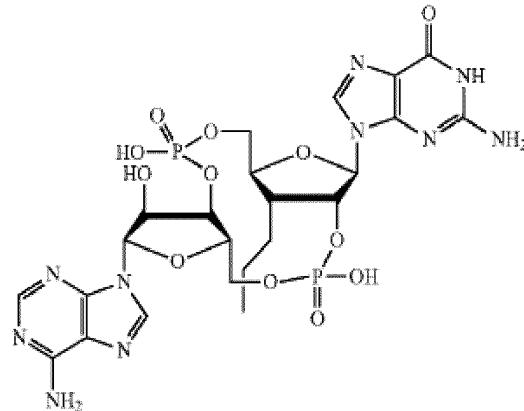
5 El documento WO 2016096174 describe compuestos de dinucleótidos. El documento US 2014/329889 describe métodos y composiciones para aumentar la producción de un interferón de tipo I (IFN) en una célula. El documento US 2015/010613 describe una terapia combinada que se basa en un dinucleótido cíclico (CDN), estimulador inmunitario de molécula pequeña, que activa las células dendríticas a través de un receptor citoplasmático conocido como STING (estimulador de genes de interferón), formulado con líneas de células tumorales humanas alogénicas 10 diseñadas para secretar altas cantidades de GM-CSF.

Zhang y otros, (Mol Cell. 25 de julio de 2013; 51 (2): 226-35) describen que la molécula 2'3'-GAMPc se une a la 15 proteína adaptadora STING con una afinidad mucho mayor que las moléculas GAMPc que contienen otras combinaciones de enlaces fosfodiéster.

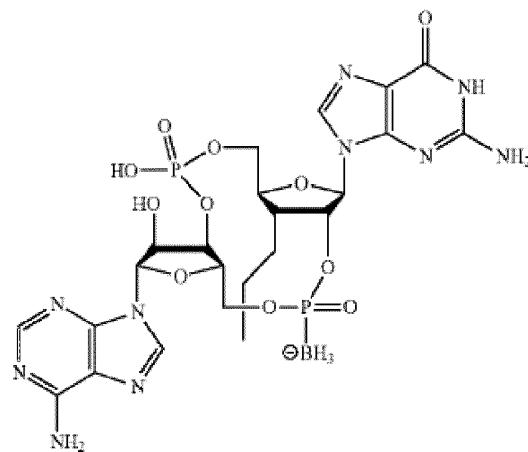
15 Todavía existe la necesidad de descubrir y desarrollar nuevos análogos de GAMPc de dinucleótidos cíclicos para uso en terapia médica. Específicamente, todavía se necesitan análogos de GAMPc con mejor potencia, estabilidad y especificidad que el GAMPc endógeno. Aún no se han desarrollado análogos de GAMPc con mayor seguridad y 20 eficacia en modelos animales de enfermedades humanas, que incluyen el cáncer y las enfermedades infecciosas.

20 Sumario de la invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:

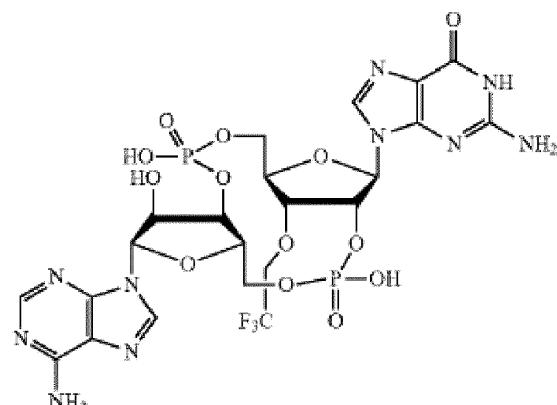


En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:



En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:

5



10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

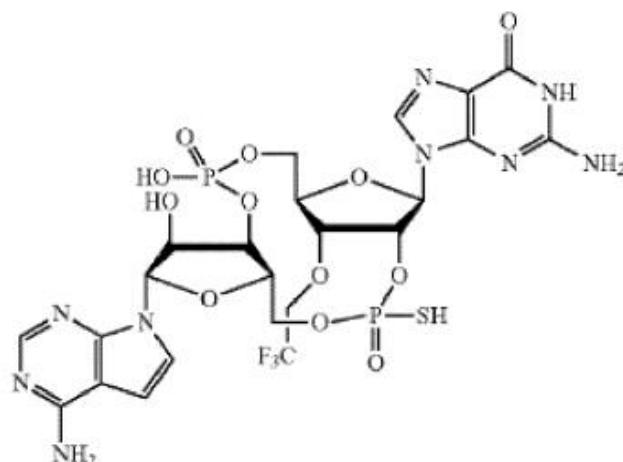
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:

20

25

30

35



40

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

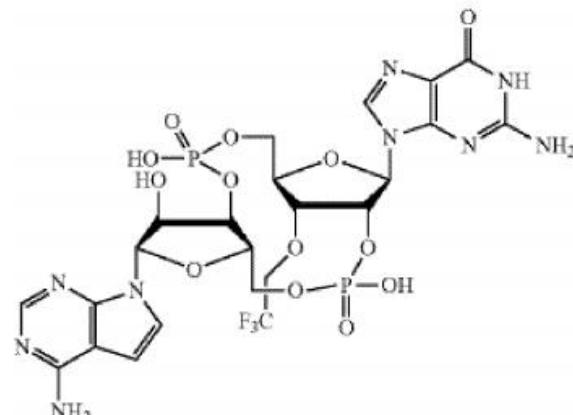
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:

45

50

55

60

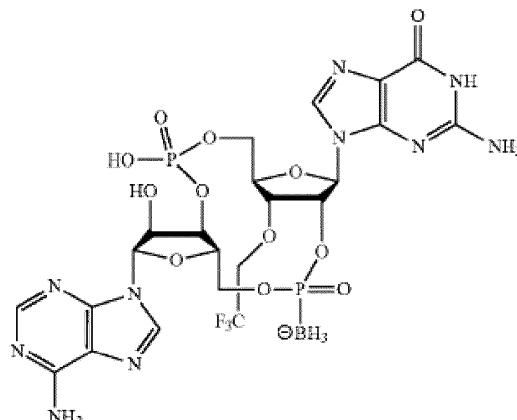


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la estructura:

65

5



10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, para su uso en la inducción o promoción de una respuesta inmunitaria.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento contra el cáncer, o una enfermedad infecciosa o un trastorno inmunitario.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, en combinación con un anticuerpo de puntos de control inmunitario, radiación, o un agente antineoplásico, para su uso en el tratamiento contra el cáncer.

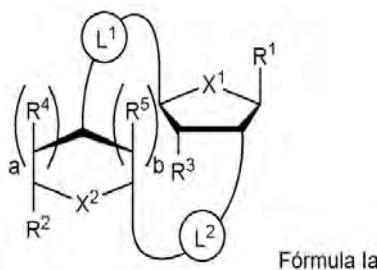
En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición antigénica y un compuesto de la invención.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, en donde la composición inmunogénica se va a administrar a un paciente que padece o es susceptible a la enfermedad.

45 De aquí en adelante, los términos "descripción" y "descrito/a" indican modalidades (por ejemplo, compuestos descritos, métodos de tratamiento descritos) que son solo para referencia. La Fórmula I en la presente descripción abarca la Fórmula Ia - II.

50 La presente descripción proporciona además un compuesto de la Fórmula Ia

55



60

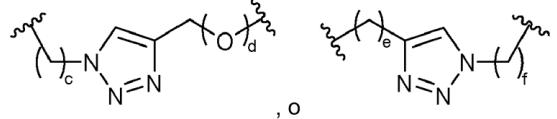
en donde:

a y b son independientemente 0 o 1 y a + b = 1, cuando a es 1, b es 0 y R5 no está presente; y cuando a es 0, b es 1 y R4 no está presente;

65 X1 y X2 son independientemente O, S o Se en un anillo de cinco miembros;

L¹, a partir del carbono alfa hasta X¹, y L², a partir del carbón alfa hasta X², son independientemente -CH₂O-P(O)R⁶-O-, -CH₂O-P(S)R⁶-O-, -C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-, -CH₂NHSO₂NH-, -CH₂NHC(O)NH-, -CH₂NHC(S)NH-, -CH₂NHC(NH)NH-, -CH₂NHC(O)CH₂-, -CH₂NHSO₂CH₂-, -CH₂CH₂C(O)NH-, -CH₂CH₂SO₂NH-, -CH₂NH(3,4-dioxociclobuten-1,2-dil)NH-,

5



10

c es 0, 1, o 2;

d, e, y f son independientemente 0 o 1;

Y¹, Y², Y³, y Y⁴ son independientemente H o F;

15

R⁶ es hidroxilo, tiol, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), borano (-BH₃), o -NR⁷R⁸;

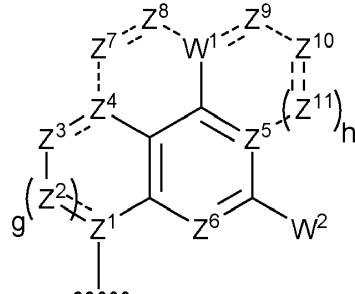
20

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, o -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino;

25

R¹ y R² son independientemente anillos aromáticos o anillos heteroaromáticos con la siguiente estructura general que incluye sus formas tautoméricas:

30



35

g y h son independientemente 0 o 1;

40

W¹ y W² son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

50

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, y Z⁶ son independientemente CH o N;

si están presentes, Z⁷, Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, y Z¹¹ son independientemente CH o N, y entonces W¹ es CH o N; y

55

R³, R⁴, y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

60

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción proporciona además un compuesto de la Fórmula Ib

65

5

10

15

en donde:

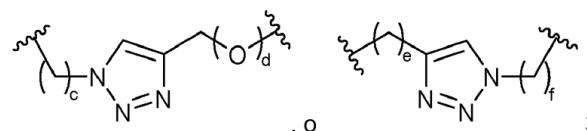
20

 X^1 y X^2 son independientemente O, S o Se; Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} , y Z^{17} son independientemente CH o N;

25

 L^1 , a partir del carbono alfa hasta X^1 , y L^2 , a partir del carbono alfa hasta X^2 , son independientemente $-CH_2O-P(O)R^6-$, $O-CH_2O-P(S)R^6-O-$, $-C(Y^1)(Y^2)O-P(O)R^6-C(Y^3)(Y^4)-$, $-CH_2NSO_2NH-$, $-CH_2NHC(O)NH-$, $-CH_2NHC(S)NH-$, $-CH_2NHC(NH)NH-$, $-CH_2NHC(O)CH_2-$, $-CH_2NSO_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)NH-$, $-CH_2CH_2SO_2NH-$, $-CH_2NH(3,4$ -dioxociclobuten-1,2-dil)NH-,

30



Fórmula Ib

c es 0, 1, o 2;

d, e, y f son independientemente 0 o 1;

35

 Y^1 , Y^2 , Y^3 , y Y^4 son independientemente H o F;

40

 R^6 es hidroxilo, tiol, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), borano (-BH₃), o -NR⁷R⁸;

45

 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(C₁₋₆alquilo)-cíclico, -(C₁₋₆alquilo) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, u -(oxaalquilo C₁₋₆) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino;

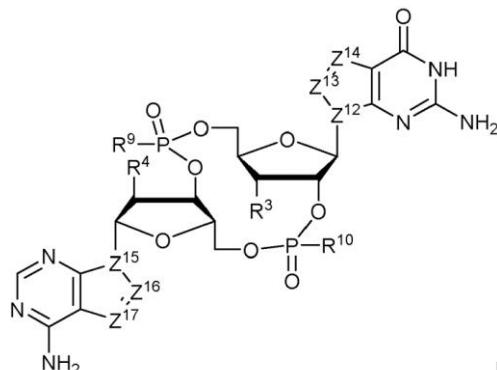
55

 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción proporciona además un compuesto de la Fórmula Ic

60

65



Fórmula Ic

en donde:

20 $Z^{12}, Z^{13}, Z^{14}, Z^{15}, Z^{16}$, y Z^{17} son independientemente CH o N;

25 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

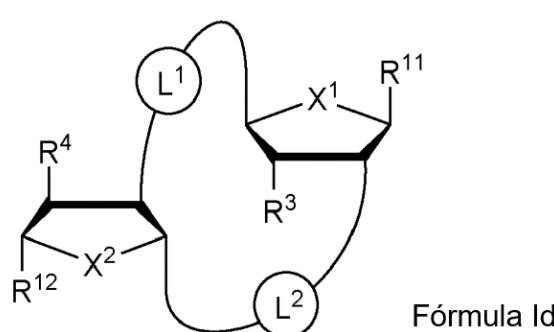
30 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico, -(alquilo C₁₋₆) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, u -(oxaalquilo C₁₋₆) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino; y

35 R^9 y R^{10} son independientemente hidroxilo, tiol, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), borano (-BH₃⁻), o -NR⁷R⁸;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

45 En determinados compuestos de la descripción, el átomo de oxígeno en uno o ambos anillos de tetrahidrofuranilo de la Fórmula Ic se reemplaza por un átomo de azufre o selenio.

La presente descripción proporciona además un compuesto de la Fórmula Id



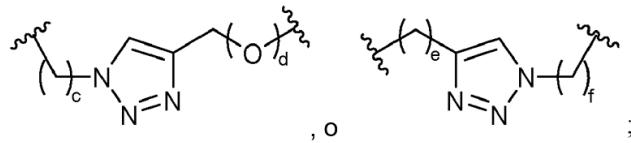
Fórmula Id

en donde:

65 X^1 y X^2 son independientemente O, S o Se;

L^1 , a partir del carbono alfa hasta X^1 , y L^2 , a partir del carbono alfa hasta X^2 , son independientemente -CH₂O-P(O)R⁶-O-, -CH₂O-P(S)R⁶-O-, -C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-, -CH₂NHSO₂NH-, -CH₂NHC(O)NH-, -CH₂NHC(S)NH-, -CH₂NHC(NH)NH-, -CH₂NHC(O)CH₂-, -CH₂NHSO₂CH₂-, -CH₂CH₂C(O)NH-, -CH₂CH₂SO₂NH-, -CH₂NH(3,4-dioxociclobuten-1,2-dii)NH-,

5



c es 0, 1, o 2;

d, e, y f son independientemente 0 o 1;

Y¹, Y², Y³, y Y⁴ son independientemente H o F;

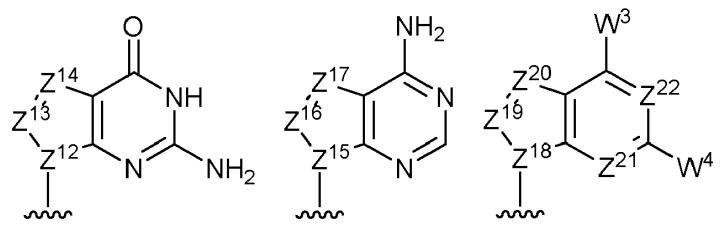
10 R⁶ es hidroxilo, tiol, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), borano (-BH₃), o -NR⁷R⁸;

15 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, o -(oxaalquilo C₁₋₆)cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino;

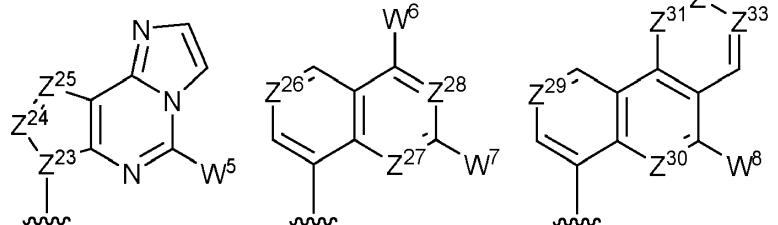
20 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

25 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

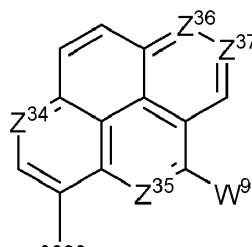
30



35



40

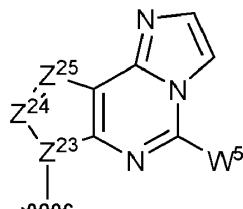


45

60 con al menos uno de R¹¹ y R¹² que son

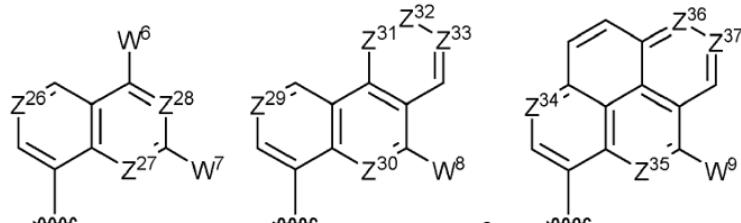
65

5



10

15



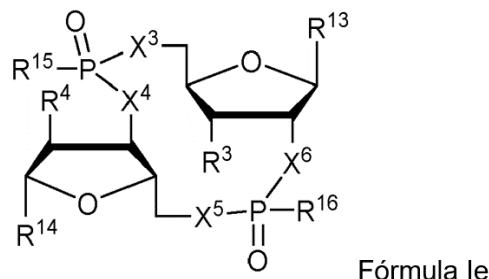
20

Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} , Z^{17} , Z^{15} , Z^{20} , Z^{21} , Z^{22} , Z^{23} , Z^{24} , Z^{25} , Z^{26} , Z^{27} , Z^{28} , Z^{29} , Z^{30} , Z^{31} , Z^{32} , Z^{33} , Z^{34} , Z^{35} , Z^{36} , y Z^{37} son cada uno independientemente CH o N;

W^3 , W^4 , W^5 , W^6 , W^7 , W^8 , y W^9 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción proporciona además un compuesto de la Fórmula Ie



en donde:

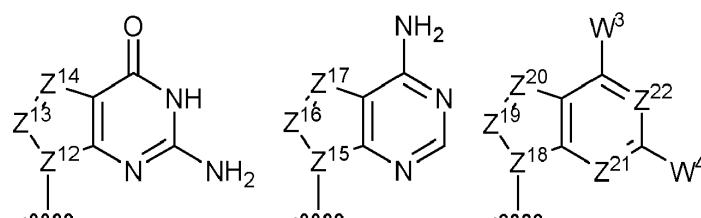
45

X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 son independientemente O, NH, CH₂, CHF o FC₂;

50

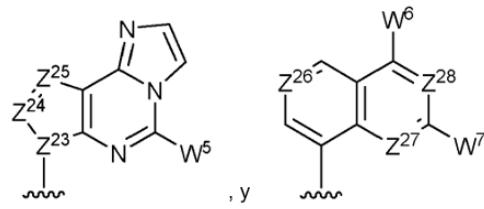
R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

55



60

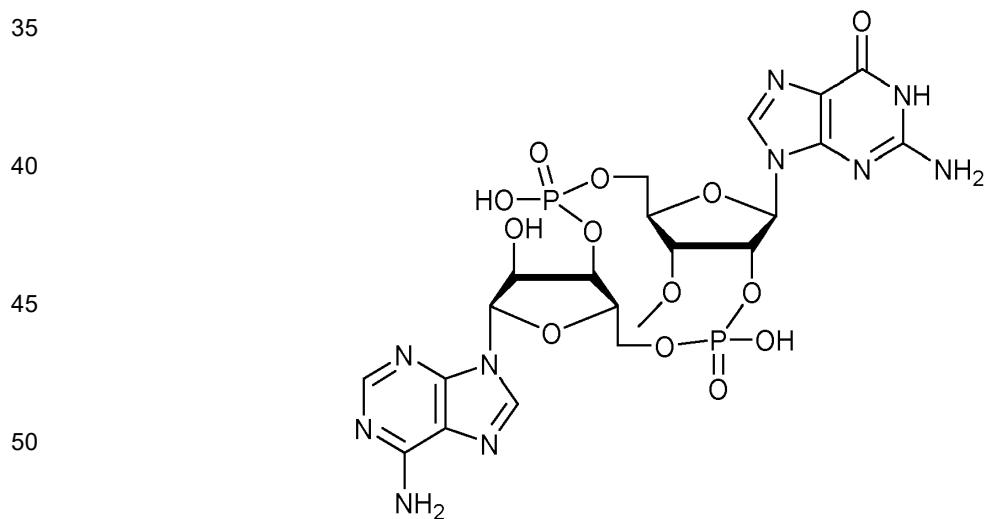
65



$Z^{12}, Z^{15}, Z^{14}, Z^{15}, Z^{16}, Z^{17}, Z^{15}, Z^{20}, Z^{21}, Z^{22}, Z^{23}, Z^{24}, Z^{25}, Z^{26}, Z^{27}$, y Z^{28} son cada uno independientemente CH o N; y

- 5 W^3, W^4, W^5, W^6 , y W^7 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, alquenil $C_{3-5}O-$, alquinil $C_{3-5}O-$, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o $-NR^7R^8$;
- 10 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, -(alquilo C_{1-6})-cíclico, -(alquilo C_{1-6})-cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})amino, -(oxaalquilo C_{1-6})-cíclico, o -(oxaalquilo C_{1-6}) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})amino;
- 15 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, alquenil $C_{3-5}O-$, alquinil $C_{3-5}O-$, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o $-NR^7R^8$; y
- 20 R^{15} y R^{16} son independientemente hidroxilo, tiol, metoxi, etoxi, amino, N-metilamino, *N,N*-dimetilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-morfolino, o borano ($-BH_3^-$);
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 30 En determinados compuestos de la descripción, el átomo de oxígeno en uno o ambos anillos de tetrahidrofurano de la Fórmula le se reemplaza por un átomo de azufre o selenio.

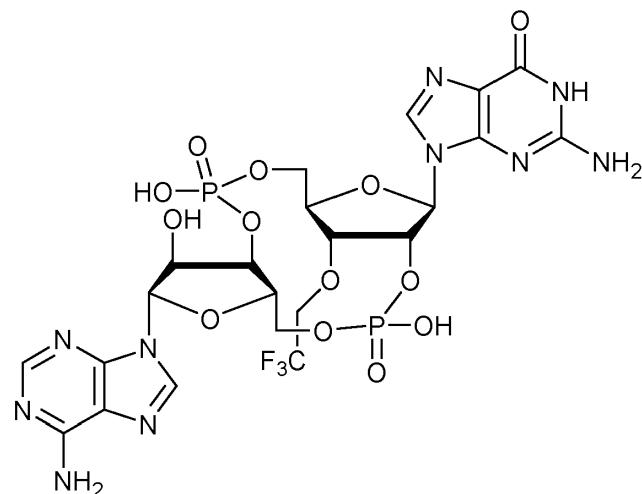
Un compuesto descrito es:



60

65

5



10

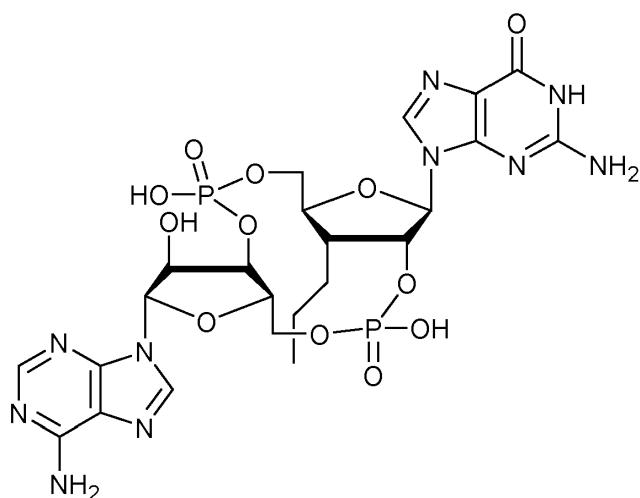
15

20 En otro aspecto, el compuesto es:

25

30

35

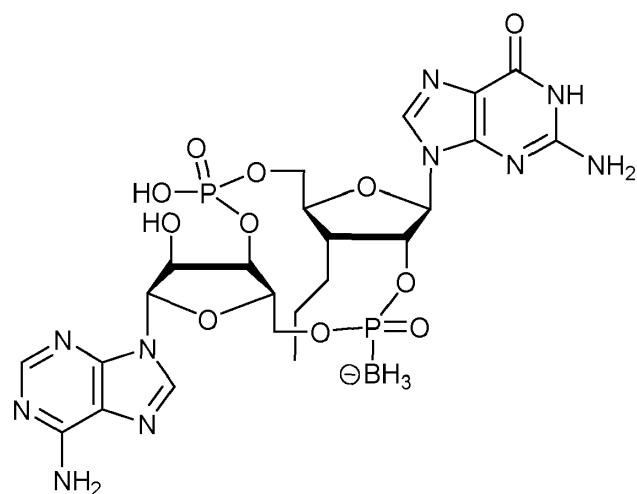


40 En otro aspecto, el compuesto es:

45

50

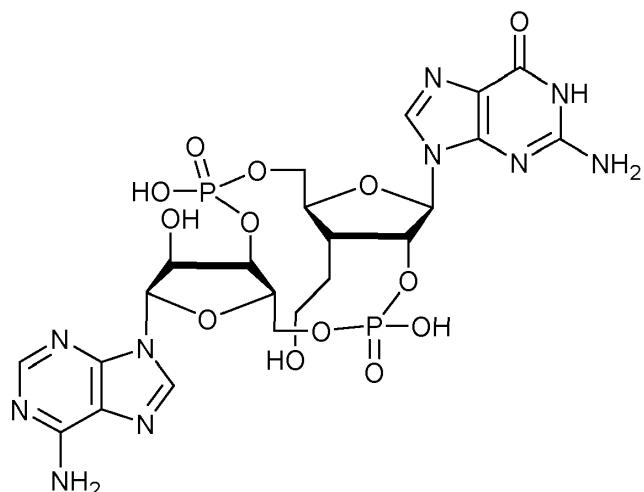
55



60 Un compuesto descrito es:

65

5



10

15

20

Un compuesto descrito es:

25

30

35

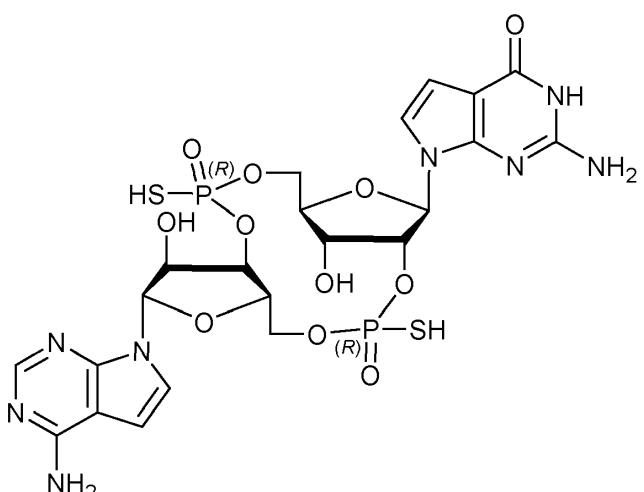
Un compuesto descrito es:

40

45

50

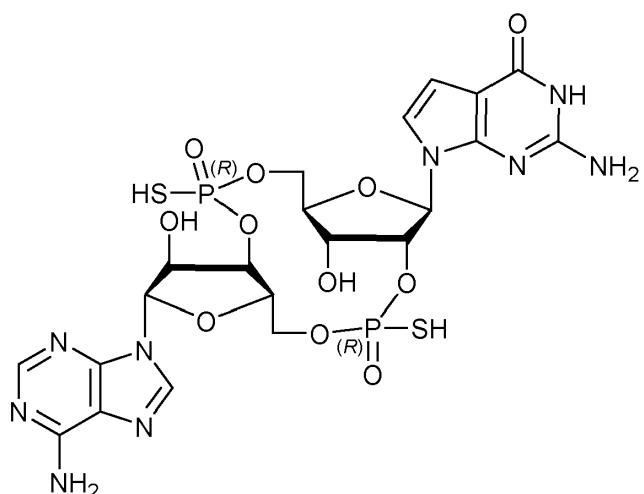
55



Un compuesto descrito es:

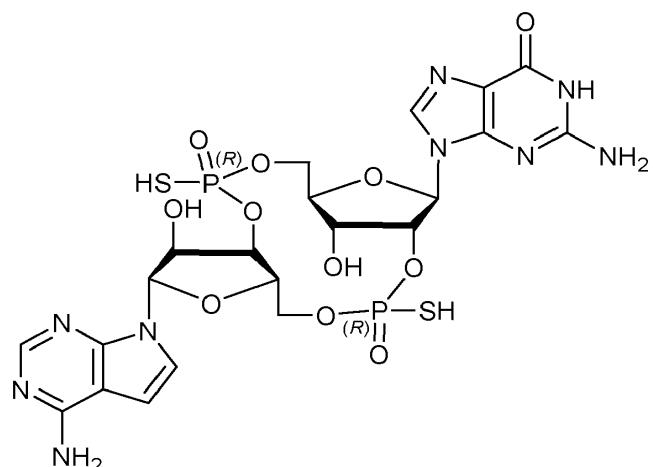
60

65



Un compuesto descrito es:

5



10

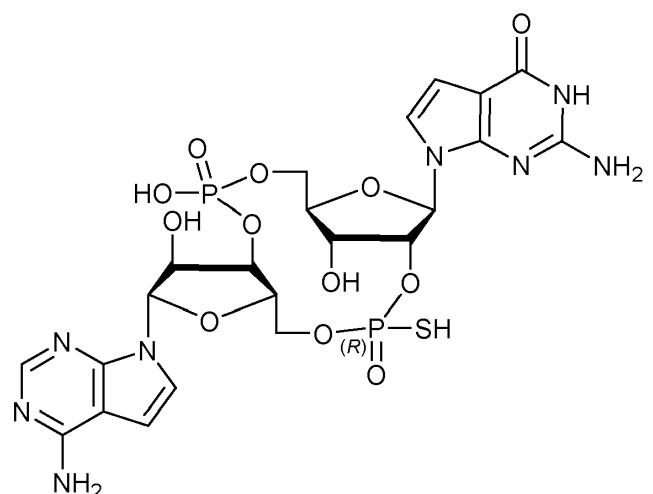
15

20 Un compuesto descrito es:

25

30

35

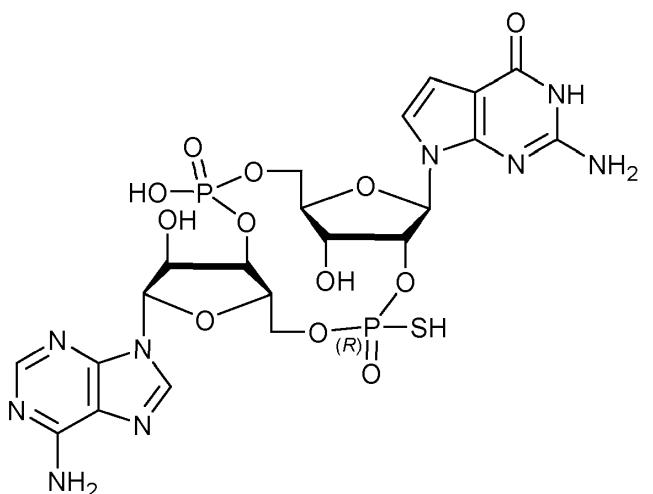


40 Un compuesto descrito es:

45

50

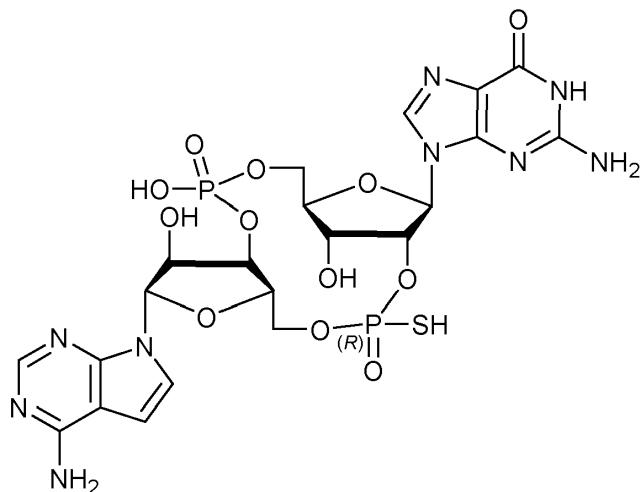
55



60 Un compuesto descrito es:

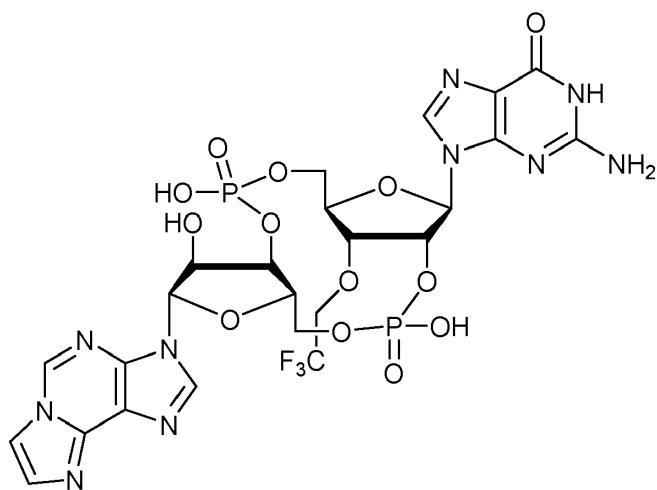
65

5



Un compuesto descrito es:

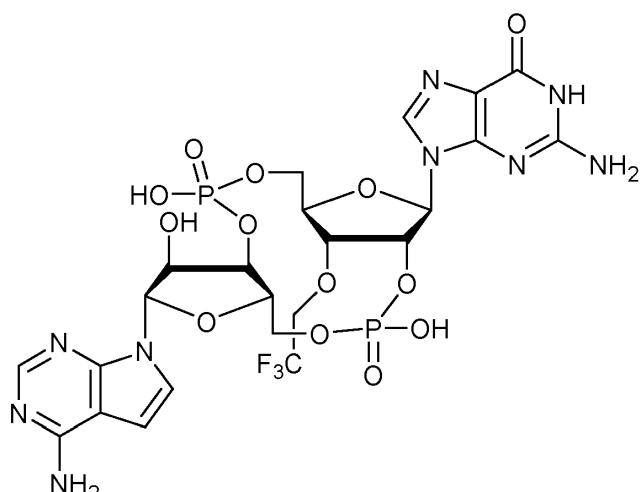
20



40

En un aspecto, el compuesto es:

45

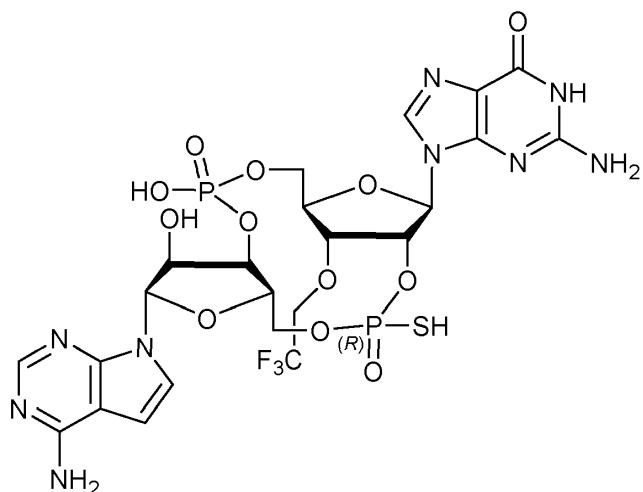


60

En otra modalidad, el compuesto es:

65

5



10

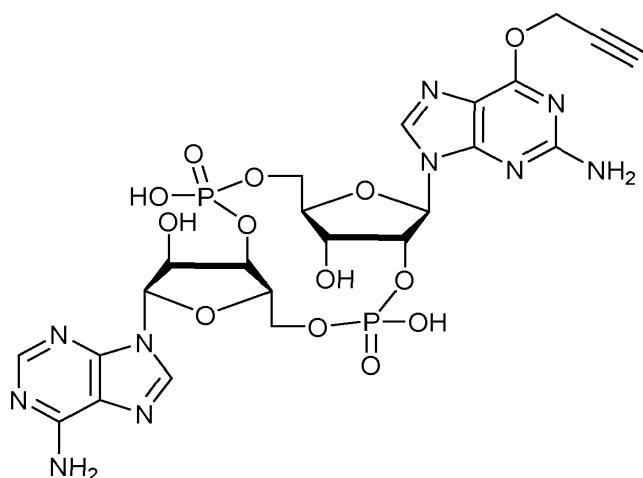
15

20 Un compuesto descrito es:

25

30

35



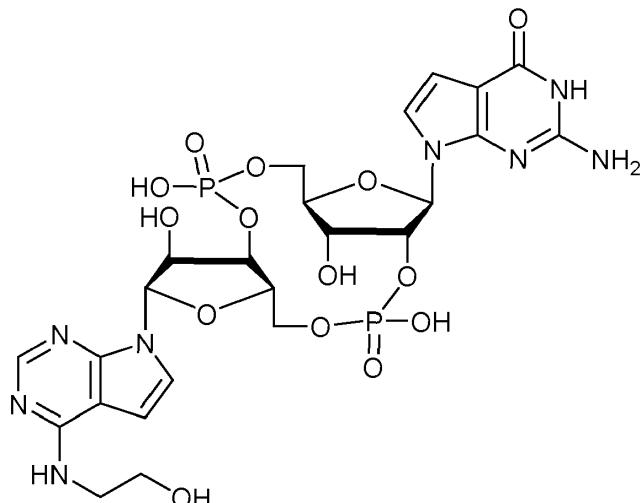
40 Un compuesto descrito es:

45

50

55

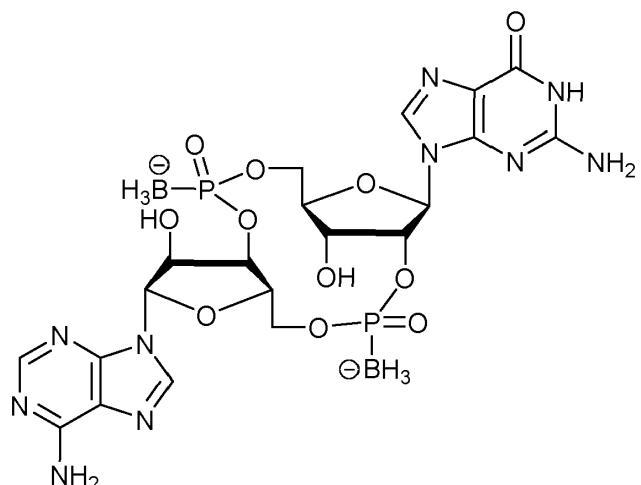
60



65

Un compuesto descrito es:

5



10

15

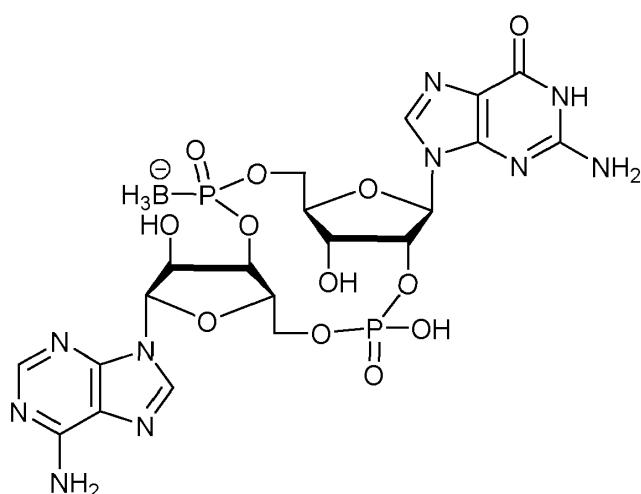
20

Un compuesto descrito es:

25

30

35



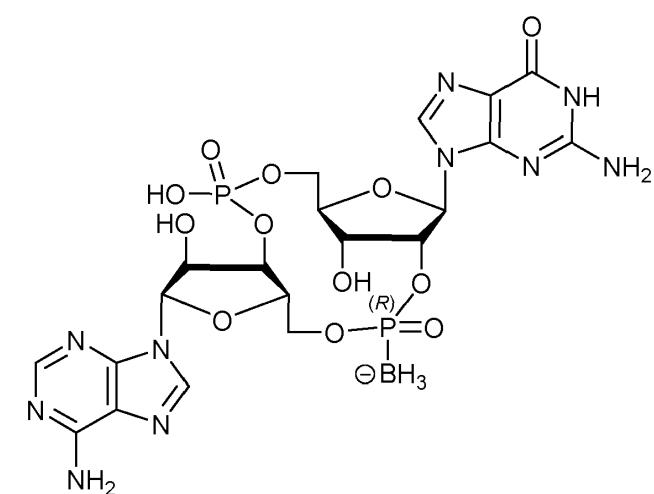
40

45

50

55

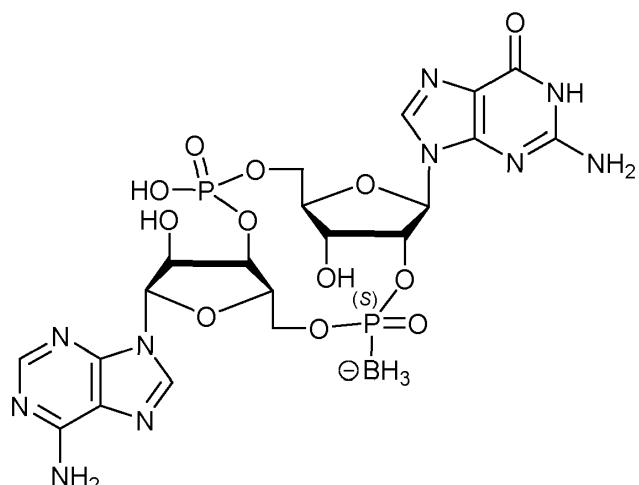
Un compuesto descrito es:



60

65

5



10

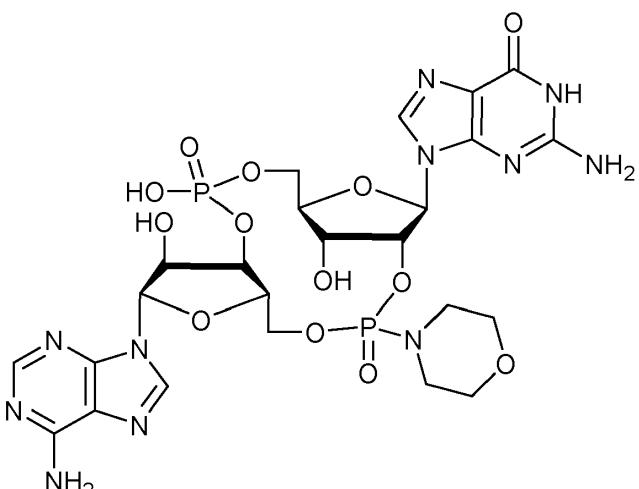
15

20 Un compuesto descrito es:

25

30

35

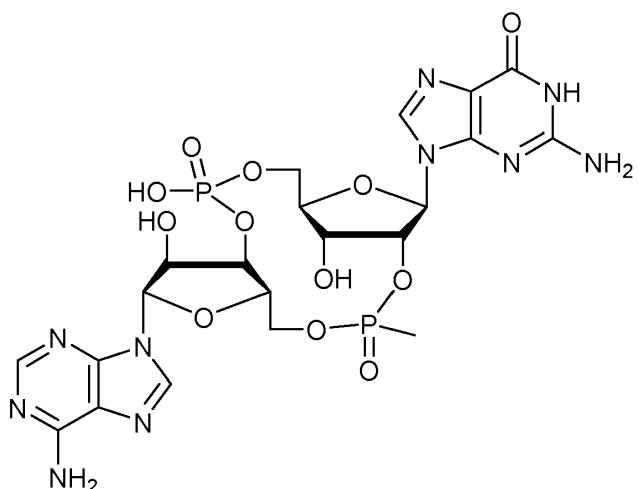


40 Un compuesto descrito es:

45

50

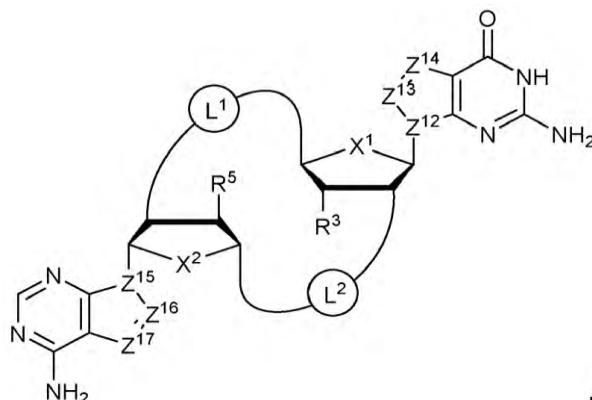
55



60 La presente descripción proporciona además un compuesto de la Fórmula I

65

5



10

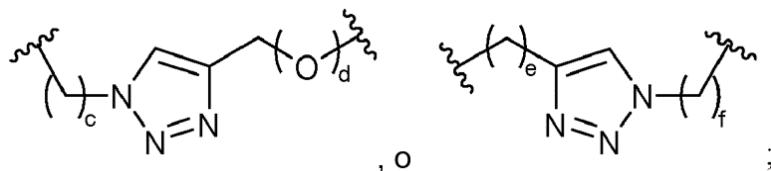
Fórmula If

15

en donde:

20 X¹ y X² son independientemente O, S o Se;Z¹², Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵, Z¹⁶, y Z¹⁷ son independientemente CH o N;25 L¹, a partir del carbono alfa hasta X¹, y L², a partir del carbono alfa hasta X², son independientemente -CH₂O-P(O)R⁶-O-, -CH₂O-P(S)R⁶-O-, -C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-, -CH₂NHSO₂NH-, -CH₂NHC(O)NH-, -CH₂NHC(S)NH-, -CH₂NHC(NH)NH-, -CH₂NHC(O)CH₂-, -CH₂NHSO₂CH₂-, -CH₂CH₂C(O)NH-, -CH₂CH₂SO₂NH-, -CH₂NH(3,4-dioxociclobuten-1,2-dil)NH-,

30



35

c es 0, 1, o 2;

d, e, y f son independientemente 0 o 1;

Y¹, Y², Y³, y Y⁴ son independientemente H o F;40 R⁶ es hidroxilo, tiol, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), borano (-BH₃), o -NR⁷R⁸;45 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(C₁₋₆alquilo)-cíclico, -(C₁₋₆alquilo) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, o -(oxaalquilo C₁₋₆) cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino;

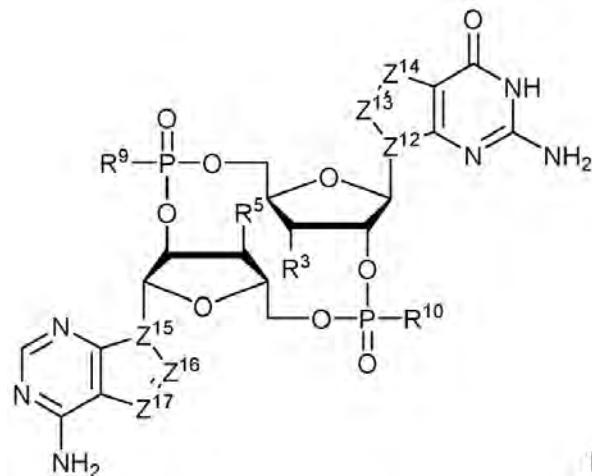
50

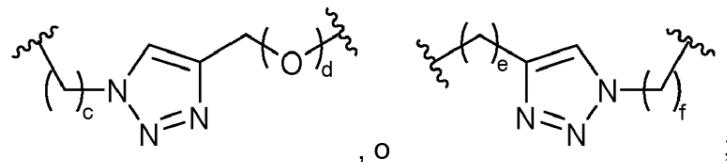
R³ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

60

La descripción proporciona además los compuestos de la Fórmula Ig

65





c es 0, 1, o 2;

d, e, y f son independientemente 0 o 1;

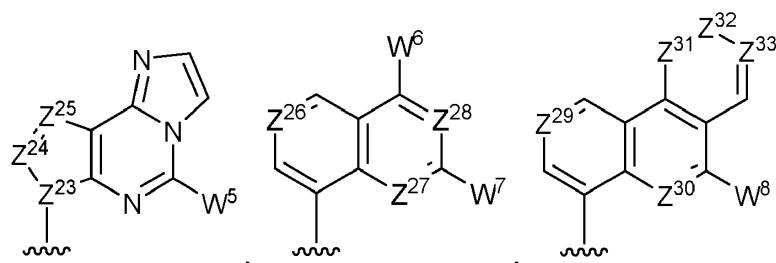
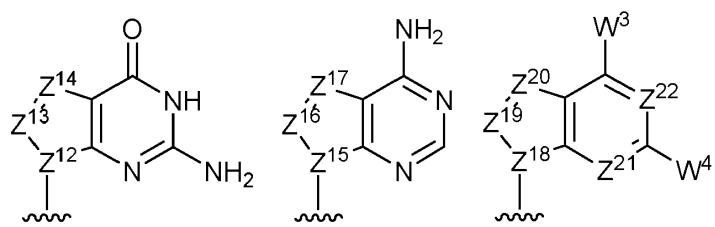
Y¹, Y², Y³, y Y⁴ son independientemente H o F;

10 R⁶ es hidroxilo, tiol, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), borano (-BH₃), o -NR⁷R⁸;

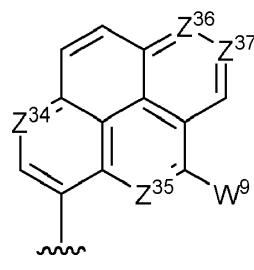
15 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, o -(oxaalquilo C₁₋₆)cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino;

20 R³ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅-O-, alquinil C₃₋₅-O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

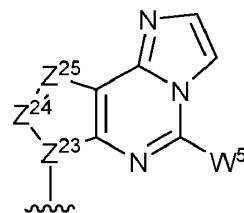
25 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:



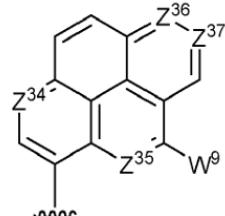
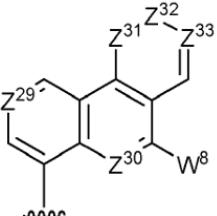
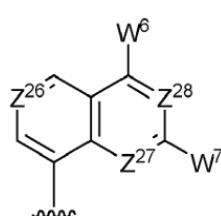
40 , y



con al menos uno de R¹¹ y R¹² que son



,



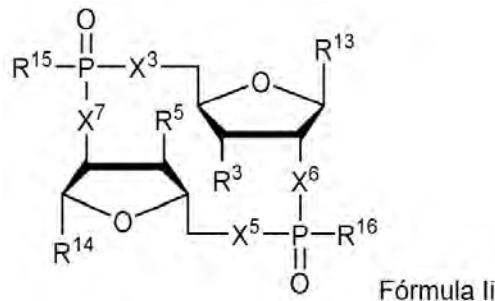
;

25

$Z^{12}, Z^{15}, Z^{14}, Z^{15}, Z^{16}, Z^{17}, Z^{15}, Z^{20}, Z^{21}, Z^{22}, Z^{23}, Z^{24}, Z^{25}, Z^{26}, Z^{27}, Z^{28}, Z^{29}, Z^{30}, Z^{31}, Z^{32}, Z^{33}, Z^{34}, Z^{35}, Z^{36}$, y Z^{37} son cada uno independientemente CH o N ; Y

$W^3, W^4, W^5, W^6, W^7, W^8$, y W^9 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, o azido, alquenil $C_{3-5}-O-$, alquinil $C_{3-5}-O-$, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o $-NR^7R^8$; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

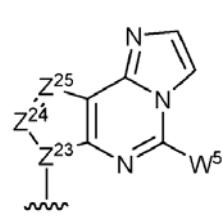
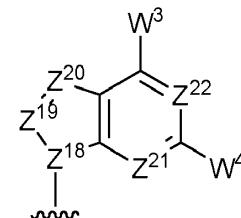
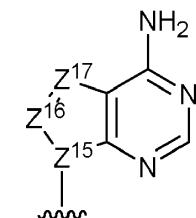
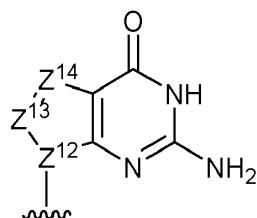
30 Se describe además un compuesto de Fórmula II



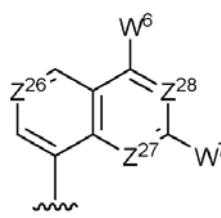
en donde:

X^3, X^5, X^6 , y X^7 son independientemente O, NH, CH_2, CHF o CF_2 ;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:



,



,

5 $Z^{12}, Z^{15}, Z^{14}, Z^{15}, Z^{16}, Z^{17}, Z^{15}, Z^{20}, Z^{21}, Z^{22}, Z^{23}, Z^{24}, Z^{25}, Z^{26}, Z^{27}$, y Z^{28} son cada uno independientemente CH o N; y

10 W^3, W^4, W^5, W^6 , y W^7 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅O-, alquinil C₃₋₅O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸;

15 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico, -(alquilo C₁₋₆)-cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino, -(oxaalquilo C₁₋₆)-cíclico, o -(oxaalquilo C₁₋₆)cíclico funcionalizado selectivamente con uno o más grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)amino;

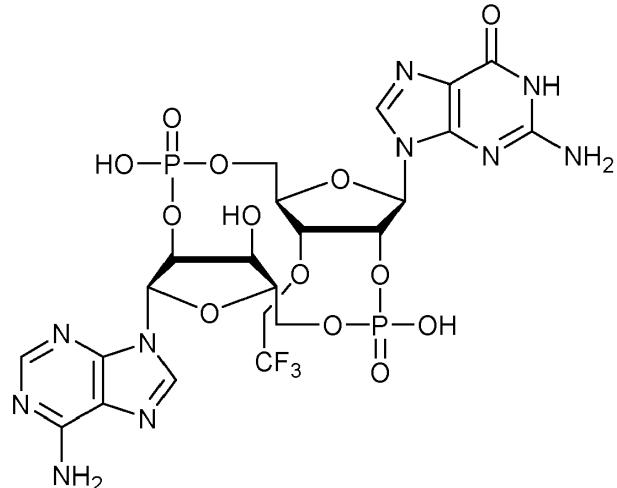
20 R^3 y R^5 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ funcionalizado selectivamente con grupos halógeno, tiol, hidroxilo, carbonilo, carboxilo, carboniloxilo, hidroxialcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, o azido, alquenil C₃₋₅O-, alquinil C₃₋₅O-, oligo(etilenglicol), poli(etilenglicol), azido, o -NR⁷R⁸; y

25 R^{15} y R^{16} son independientemente hidroxilo, tiol, metoxi, etoxi, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-ethylamino, N,N-dietilamino, N-morfolino, o borano (-BH₃);

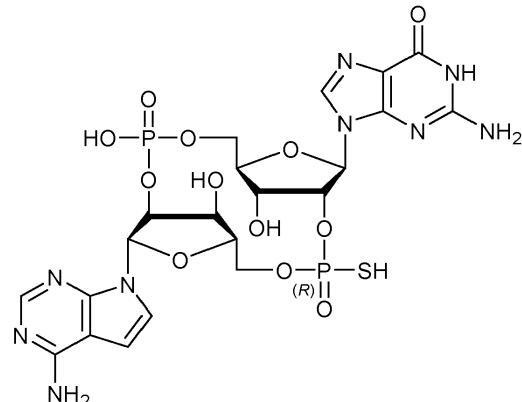
30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 En determinados compuestos de la descripción, el átomo de oxígeno en uno o ambos anillos de tetrahidrofurano de la Fórmula I se reemplaza por un átomo de azufre o selenio.

40 En otro aspecto, el compuesto es:



55 Un compuesto descrito es:



La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Se describe además un método para tratar una enfermedad o afección en la que es beneficiosa la modulación de STING que comprende: administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es beneficiosa la modulación de STING.

15 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

20 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento contra el cáncer.

25 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, tal como una nanopartícula o un vehículo de suministro que mejora la captación celular, la estabilidad y la eficacia de un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento contra el cáncer.

30 Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende: administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita.

35 Se describe, además, el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer.

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional.

45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al menos un agente terapéutico adicional, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en terapia.

55 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer.

60 Se describe además un método para tratar una enfermedad o afección para la cual es beneficiosa la modulación de STING que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional.

65 Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional.

70 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer. El agente terapéutico incluye, pero sin limitarse a inhibidores de puntos de control inmunitario, tales como anticuerpos humanizados contra PD1, PD-L1, CTLA4 y otras moléculas que bloquean respuestas inmunitarias antitumorales efectivas.

75 Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico incluye, pero sin limitarse a inhibidores de puntos de control inmunitario, tales como anticuerpos humanizados contra PD1, PD-L1, CTLA4 y otras moléculas que bloquean respuestas inmunitarias antitumorales efectivas.

- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer. El agente terapéutico incluye radiación, tal como la radiación de dosis alta, que destruye directamente las células tumorales, mejora la presentación de antígenos tumorales y activa la vía de STING.
- 5 Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico incluye radiación, tal como la radiación de dosis alta, que destruye directamente las células tumorales, mejora la presentación de antígenos tumorales y activa la vía de STING.
- 10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer. El agente terapéutico incluye otro agente quimioterapéutico que elimina selectivamente las células tumorales y mejora la presentación de antígenos tumorales.
- 15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico incluye otro agente quimioterapéutico que elimina selectivamente las células tumorales y mejora la presentación de antígenos tumorales.
- 20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico incluye otro agente quimioterapéutico que elimina selectivamente las células tumorales y mejora la presentación de antígenos tumorales.
- 25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una formulación farmacéutica que incluye una nanopartícula, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer. El agente terapéutico incluye radiación y/u otro agente quimioterapéutico.
- 30 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una formulación farmacéutica que incluye una nanopartícula, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer. El agente terapéutico incluye radiación y/u otro agente quimioterapéutico.
- 35 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una formulación farmacéutica que incluye una nanopartícula, y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento contra el cáncer. El compuesto de Fórmula I puede inyectarse directamente en los tumores o por vía sistémica, lo que incluye la inyección en los músculos (intramuscular), pieles (subcutánea e intradérmica), peritoneal (intraperitoneal), ganglios linfáticos (intralinfático) o venas (intravenosa).
- 40 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un adyuvante de vacunas.
- 45 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, tal como una nanopartícula o un vehículo de suministro que mejora la captación celular, la estabilidad y la eficacia de un compuesto de la invención para su uso como un adyuvante de vacunas.
- 50 En una modalidad, la composición farmacéutica es una vacuna.
- 55 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un adyuvante y un antígeno tumoral.
- 60 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un adyuvante y un inmunógeno para un patógeno diana.
- 65 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un adyuvante de vacunas.

- Se describe además un método para inducir o promover una respuesta inmunitaria que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un adyuvante y un inmunógeno para un patógeno diana.
- 5 La presente invención proporciona un adyuvante de vacunas que comprende: un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un antígeno o composición antigénica y un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 La presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende: un antígeno o composición antigénica y un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, que incluye cáncer y enfermedades infecciosas.
- 20 Se describe además el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición antigénica para el tratamiento o prevención de una enfermedad, que incluye cáncer y enfermedades infecciosas.
- 25 La presente invención proporciona una composición vacunal que comprende: un antígeno o composición antigénica y un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, que incluye cáncer y enfermedades infecciosas.
- 30 Se describe además el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de una composición vacunal que comprende un antígeno o composición antigénica para el tratamiento o prevención de una enfermedad, que incluye cáncer y enfermedades infecciosas.
- 35 Se describe además un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende la administración a un paciente que padece o es susceptible a la enfermedad, una composición vacunal que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 40 La presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de trastornos inmunitarios, que incluyen enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.
- 45 Se describe además un método para tratar trastornos autoinmunitarios que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita.
- 50 Se describe, además, el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inmunitarios, que incluyen enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.
- 55 Se apreciará que todas las combinaciones de los aspectos/modalidades anteriores y otros aspectos/modalidades descritos en otra parte en la presente descripción se contemplan y son modalidades adicionales de la invención.
- Descripción detallada
- La presente invención proporciona nuevos análogos de GAMPc, composiciones farmacéuticas de estos y usos de estos en terapia. El 2'3'-GAMPc es un segundo mensajero endógeno producido por células de mamíferos. Es un ligando de alta afinidad por STING, que induce cambios conformacionales en esta, y un potente inductor de interferones de tipo I. La vía de cGAS y cGAS-GAMPc son importantes para desencadenar respuestas inflamatorias contra el ADN propio y el extraño. Como tal, cGAS es importante para la defensa inmunitaria contra patógenos microbianos que contienen ADN y requieren ADN en sus ciclos de vida. Estos patógenos incluyen virus de ADN, retrovirus, que incluyen el VIH, bacterias, que incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, hongos y parásitos. cGAS puede detectar además ADN tumoral y es importante para la inmunidad intrínseca del cuerpo contra las células malignas. La activación de la vía cGAS-GAMPc-STING es importante para la inmunoterapia del cáncer.

Como potente inductor de interferones de tipo I, GAMPc (y por lo tanto los análogos de GAMPc de la presente invención) proporciona un adyuvante inmunitario racional. Como tal, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede usarse como adyuvante de vacunas, particularmente con vacunas mucosas, y puede formularse con inmunógenos y suministrarse como di-GMP cíclico y c-di-AMP como adyuvantes de vacunas (ver, por ejemplo, Pedersen, y otros, PLoS ONE, noviembre de 2011, 6, 11, e26973; Ebensen y otros, Vaccine 29, 2011, 5210-5220; Chen y otros, Vaccine 28, 2010, 3080-3085). De hecho, tales adyuvantes suelen ser más efectivos porque GAMPc (y los análogos de GAMPc de la presente invención) es más potente que c-di-GMP en la inducción de interferones.

- 5 10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento contra el cáncer. En una modalidad, la composición farmacéutica es un compuesto de la invención. En otra modalidad, la composición farmacéutica es un compuesto de la invención en una formulación farmacéutica que incluye una nanopartícula u otro vehículo de suministro. En otra modalidad, la composición farmacéutica es un compuesto de la invención en combinación con al 15 menos un agente terapéutico adicional, que incluye, pero sin limitarse a inhibidores de puntos de control inmunitario tales como anticuerpos contra PD-1, PD-L1 o CTLA-4. El agente terapéutico usado en combinación con un compuesto de la invención incluye además la radiación de tumores o un agente quimioterapéutico que se dirige a las células tumorales.
- 20 25 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un adyuvante y un inmunógeno para un patógeno diana. En una modalidad, la composición farmacéutica es una vacuna. Se describe además un método para inducir o promover una respuesta inmunitaria que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un adyuvante y un inmunógeno para un patógeno diana.

Como se usa en la presente:

Los términos "halo" y "halógeno", solos o en combinación con otros grupos, se refieren a fluoro-, cloro-, bromo- y yodo- .

- 30 35 El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a una cadena lineal o grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₆ ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Los más preferidos son alquilos C₁₋₄.

- 40 45 El término "alcoxi C₁₋₆" se refiere, solo o en combinación con otros, a grupos, R'-O-, donde R' es alquilo C₁₋₆.

El término "haloalquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo, por ejemplo, CF₃ y CH₂CF₃.

- 50 55 El término "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" incluye todos los solvatos, complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, tautómeros, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de Fórmula I y sus sales, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

- 60 65 El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano, que se está buscando, por ejemplo, por un investigador o clínico.

- 70 75 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparado con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término incluye además dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

- 80 85 El término "profilaxis" incluye prevención y se refiere a una medida o procedimiento que es para prevenir en lugar de curar o tratar una enfermedad. Prevenir se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad que causa que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto a un agente causante de la enfermedad, o predisposto a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad.

- 90 95 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación excesiva u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

65

El término "excipientes farmacéuticamente aceptables" incluye todos los diluyentes, portadores, aglutinantes, deslizantes y otros componentes de las formulaciones farmacéuticas con las que se administra el compuesto de la invención.

5 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En forma sólida, el compuesto de la invención puede existir en un continuo de estados sólidos que varían desde totalmente amorfos hasta totalmente cristalinos.

10 El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, estos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como líquidos. Al calentarse, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítreo').

15 El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, exhibirán además las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

20 Los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, característica que se conoce como polimorfismo, y se entiende que tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la invención. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura o la presión o ambos y puede resultar además de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, como los patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

25 El compuesto de Fórmula I puede existir tanto en forma solvatada como no solvatada. Como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la Fórmula I o una sal) y un solvente. Tales solventes para el propósito de la invención no deben interferir con la actividad biológica del soluto. El experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos en donde se incorporan moléculas de solvente en la red cristalina durante la cristalización. Las moléculas de solvente incorporadas pueden ser moléculas de agua o moléculas no acuosas tales como moléculas de etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo. La red cristalina incorporada con moléculas de agua se denomina, típicamente, "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como también, composiciones que contienen cantidades variables de agua. La presente invención incluye todos esos solvatos.

30 Se observa además que algunos compuestos pueden formar tautómeros. Los 'tautómeros' se refieren a los compuestos que son formas intercambiables de una estructura del compuesto particular, y que varía en el desplazamiento de los electrones y átomos de hidrógeno. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de n electrones y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

35 45 Los compuestos de Fórmula I pueden estar en forma de sal. Típicamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Para una revisión de las sales adecuadas, ver, por ejemplo, Berge y otros, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición ácidas. Puede formarse una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable mediante reacción de un compuesto de Fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico), opcionalmente en un solvente adecuado tal como un solvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla por ejemplo mediante cristalización y filtración. Una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I puede ser, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato o naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato). Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

50 60 La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de los compuestos de Fórmula I.

65 Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la invención pueda administrarse como la sustancia química en bruto, es posible presentar el compuesto de la invención como ingrediente activo en una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprender al menos un compuesto activo. En consecuencia, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El o los excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de esta. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye el agente, o sales farmacéuticamente aceptables de este, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede usarse en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en la presente descripción.

Generalmente, el compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto que realmente se administra se determinará típicamente por un médico a la luz de las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente distintas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéuticos adecuados. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ámpulas o jeringas prellenadas, premedidas de las composiciones líquidas o pastillas, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas.

Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, o una fracción apropiada de esta, de un ingrediente activo. Por lo tanto, tales dosis unitarias pueden administrarse una o más de una vez al día. Tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, al asociar el ingrediente activo con el(es) portador(es) o excipiente(es).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades distintas tal como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas batidas comestibles; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable oral y no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan mediante reducción del compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclado con un excipiente farmacéutico preparado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Además, pueden estar presentes saborizantes, conservantes, agentes dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican mediante preparación de una mezcla de polvo, como se describió anteriormente, y llenado de las envolturas de gelatina formadas. Los excipientes que incluyen agentes de deslizamiento y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico, o polietilenglicol sólido, pueden añadirse a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un agente desintegrante o de solubilización tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio puede añadirse además para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se deseé o sea necesario, pueden incorporarse además a la mezcla, excipientes que incluyen aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o trituración, mediante adición de un lubricante y desintegrante y prensado en tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mediante mezclado del compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se describió anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un aligato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante como parafina, un agente acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mediante hidratación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales poliméricos o celulósicos, y forzar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede pasarse a través de la máquina de tabletas y el resultado es lingotes formados de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles de formación de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con un portador inerte de flujo libre y comprimirse en tabletas directamente sin pasar las etapas de granulación

o trituración. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa de goma laca de sellado, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulimento de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

5 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elíxires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria, de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elíxires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden 10 formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse, además, solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes; aditivos de sabor tal como aceite de menta piperita, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales; y similares.

15 Cuando sea apropiado, las composiciones de dosificación unitaria para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La composición puede prepararse además para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, mediante recubrimiento o embutido del material particulado en polímeros, cera o similares.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse además en forma de sistema de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas. Las 25 composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos que se adaptan para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

30 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas, y enjuagues bucales.

45 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

50 Las formas de dosificación para administración nasal o inhalada pueden formularse convenientemente como aerosoles, soluciones, gotas en suspensión, geles o polvos secos.

55 Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas en la nariz mediante gotas o mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o portador para este fin. Las composiciones para administración en el pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo, uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más surfactantes, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad, uno o más cosolventes y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema tampón. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfito de sodio y agentes que enmascaran el sabor. Las composiciones pueden administrarse además en la nariz o en otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización. Las composiciones intranasales pueden permitir que el(los) compuesto(s) de Fórmula I o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este/estos se suministren a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, además, pueden permitir que el(los) compuesto(s) de Fórmula I o (a) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este/estos, permanezca(n) en contacto con el tejido diana durante períodos de tiempo más prolongados. Un régimen de dosificación adecuado para las composiciones intranasales sería que el paciente inhalara lentamente por la nariz posterior a que se descongestione la cavidad nasal. Durante la inhalación, la composición se administraría en una fosa nasal mientras que la otra se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría después para la otra fosa nasal. Típicamente, se administraría una o dos pulverizaciones por fosa nasal mediante el procedimiento anterior una, dos o tres veces al día, idealmente una vez al día. De particular interés son las composiciones intranasales adecuadas para la administración una vez al día.

65 El(los) agente(s) de suspensión, si se incluyen, estarán típicamente presentes en una cantidad de 0,1 a 5 % (p/p), tal como de 1,5 % a 2,4 % (p/p), en base al peso total de la composición. Los ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, Avicef (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de

sodio), carboximetilcelulosa de sodio, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantana, carbopol y polietilenglicos.

Las composiciones para administración en el pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes que pueden 5 protegerse de la contaminación y el crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservantes.

Los ejemplos de conservantes o agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro de miristil picolinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico 10 y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico), agentes quelantes tal como el edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos como como clorhexidina, clorocresol, ácido sóblico y sus sales (tal como el sorbato de potasio) y polimixina. Los ejemplos de conservantes o agentes antifúngicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, benzoato de sodio, ácido sóblico, propionato de sodio, 15 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El(los) conservantes, si se incluyen, pueden estar presentes en una cantidad de 0,001 a 1 % (p/p), tal como de 0,015 % a 0,5 % (p/p), en base al peso total de la composición. Las composiciones (por ejemplo, en donde al menos un compuesto está en suspensión) pueden incluir uno o más surfactantes que funcionan para facilitar la disolución de las partículas del medicamento en la fase acuosa de la composición. Por ejemplo, la cantidad de surfactante usada es una cantidad que no provocará la formación de espuma durante la mezcla. Los ejemplos de surfactantes farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholes grasos, 20 ésteres y éteres, tales como polioxieteno (20) monooleato de sorbitán (polisorbato 80), éteres de macrogol y poloxámeros. El surfactante puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 a 10 % (p/p), tal como de 0,01 a 0,75 % (p/p), por ejemplo, aproximadamente 0,5 % (p/p), en base al peso total de la composición.

Pueden incluirse uno o más agentes de ajuste de la tonicidad para lograr la tonicidad con los fluidos corporales, por 25 ejemplo, los fluidos de la cavidad nasal, lo que resulta en niveles reducidos de irritación. Los ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, cloruro de sodio, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Un agente de ajuste de la tonicidad, si está presente, puede incluirse en una cantidad de 0,1 a 10 % (p/p), tal como de 4,5 a 5,5 % (p/p), por ejemplo, aproximadamente 5,0 % (p/p), en base al peso total de la composición.

30 Las composiciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes tamponantes adecuados tales como citrato de sodio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo, las formas dodecahidratada, heptahidratada, dihidratada y anhidra), o fosfato de sodio y mezclas de estos.

35 Un agente tamponante, si está presente, puede incluirse en una cantidad de 0,1 a 5 % (p/p), por ejemplo, de 1 a 3 % (p/p), en base al peso total de la composición.

40 Los ejemplos de agentes que enmascaran el sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una de sus sales, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente saborizante natural, un agente saborizante artificial y sus combinaciones.

45 Pueden incluirse uno o más cosolventes para ayudar a la solubilidad del (de los) compuesto(s) de medicamento y/u otros excipientes. Los ejemplos de cosolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilenglicos (por ejemplo, PEG300 o PEG400), y metanol. En una modalidad, el cosolvente es propilenglicol.

50 El/los cosolvente(s), si está(n) presente(s), puede(n) incluirse en una cantidad de 0,05 a 30 % (p/p), tal como de 1 a 25 % (p/p), por ejemplo, de 1 a 10 % (p/p), en base al peso total de la composición.

55 Las composiciones para la administración por inhalación incluyen mezclas acuosas, orgánicas, o acuoso/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas al tracto respiratorio mediante una bomba presurizada o un inhalador, por ejemplo, inhaladores de polvo seco con depósito, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, inhaladores de polvo seco multidosis predosificado, inhaladores nasales o inhaladores de aerosol presurizados, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o portador para este propósito y pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones pueden administrarse además a la nariz u otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización. Tales composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas o aerosoles suministrados de paquetes presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado.

60 Las composiciones para administración tópica en la nariz (por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis) o en el pulmón incluyen composiciones de aerosol presurizado y composiciones acuosas administradas a las cavidades nasales mediante bomba presurizada. Las composiciones que no están presurizadas y son adecuadas para la administración tópica en la cavidad nasal son de particular interés. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o portador para este fin. Las composiciones acuosas para administración en el pulmón o la nariz pueden proporcionarse

con excipientes convencionales tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas pueden administrarse además en la nariz mediante nebulización.

5 Normalmente, puede usarse un dispensador de fluidos para administrar una composición fluida a las cavidades nasales. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero típicamente acuosa. Tal dispensador de fluidos puede tener una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida al aplicar una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluidos. Tales dispensadores de fluidos generalmente están provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición fluida, las dosis que son dispensables con accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para insertarse en las fosas nasales del usuario para dispensar por pulverización la composición fluida en la cavidad nasal.

10 Las composiciones en polvo seco para administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres, por ejemplo, de papel de aluminio laminado, para uso en un inhalador o insuflador. Las composiciones de mezcla en polvo generalmente contienen una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de Fórmula I o una de las sales farmacéuticamente aceptables de este y una base de polvo adecuada (sustancia portadora/diluyente/excipiente) tal como mono, di o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones en polvo seco pueden incluir, además, adicionalmente al fármaco y el portador, otro excipiente (por ejemplo, un agente ternario como un éster de azúcar, por ejemplo, octaacetato de cellobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio).

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos los cuales hacen la composición isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, frascos y ampollas selladas, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (lioofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

20 30 Debe entenderse que, adicionalmente a los ingredientes que se mencionaron anteriormente en particular, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica si se tiene en cuenta el tipo de formulación que se trate, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

25 35 40 Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden formularse con otros adyuvantes para modular su actividad. Tales composiciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpo o un componente antigenógeno que incluye, pero sin limitarse a, proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas similares a virus, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante que incluyen, pero sin limitarse a, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones y derivados de lípido A, glicolípidos, otros agonistas de TLR como el ADN CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva del agente dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia, a discreción del médico o veterinario a cargo. En particular, el sujeto a tratar es un mamífero, particularmente un ser humano.

50 55 El agente puede administrarse en una dosis diaria. Esta cantidad puede darse en una sola dosis por día o más usualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día, de manera que la dosis diaria total sea la misma.

Adecuadamente, la cantidad del compuesto de la invención administrada de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g por día (calculado como el compuesto libre o sin sal).

60 65 Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de estos y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos, pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden, por cualquier vía conveniente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Las cantidades del compuesto o compuestos de Fórmula I o la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este/estos y otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. El(es) compuesto(s) de Fórmula I o la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este/estos y agente(s) terapéutico(s) adicionales, pueden emplearse en combinación mediante administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales

incluye uno de los compuestos de manera secuencial en donde, por ejemplo, el compuesto de la invención se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar y viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o alejada en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y el otro compuesto puede administrarse por vía oral. Adecuadamente, ambos compuestos se administran por vía oral.

Las combinaciones pueden presentarse como un kit de combinación. Por el término "kit de combinación" "o kit de partes" como se usa en la presente se entiende la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar la combinación de acuerdo con la invención. Cuando ambos compuestos se administran simultáneamente, el kit de combinación puede contener ambos compuestos en una sola composición farmacéutica, tal como una tableta, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los compuestos no se administran simultáneamente, el kit de combinación contendrá cada compuesto en composiciones farmacéuticas separadas en un solo empaque o en composiciones farmacéuticas separadas en empaques separados. El kit de combinación puede proporcionarse además mediante instrucciones, tal como las instrucciones de dosificación y administración. Tales instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo que se proporciona a un médico, por ejemplo, mediante la etiqueta de un producto farmacéutico, o pueden ser del tipo que proporciona un médico, como instrucciones para un paciente.

Cuando la combinación se administra por separado de manera secuencial en donde uno se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa, tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o alejada en el tiempo. Por ejemplo, se incluyen la administración del otro agente de varios minutos a varias docenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente, en donde el lapso de tiempo no está limitado. Por ejemplo, un agente puede administrarse una vez al día y el otro agente puede administrarse 2 o 3 veces al día, o un agente puede administrarse una vez a la semana, y el otro agente puede administrarse una vez al día y similares. Será evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición ácidas, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. Quedará claro además que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

Cuando se combinan en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la composición, y pueden formularse para su administración. Cuando se formulan por separado, convenientemente pueden proporcionarse en cualquier composición conveniente, de la manera conocida para tales compuestos en la técnica.

Cuando el compuesto de Fórmula I se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, afección o trastorno, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se usa cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

En una modalidad, el paciente en los métodos y usos de la presente invención es un mamífero. En otra modalidad, el paciente es un ser humano. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que es beneficiosa la modulación de STING, lo que incluye el cáncer. Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden ser útiles, además, solos, en combinación o como adyuvantes, en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que es beneficiosa la modulación de STING.

En un aspecto, la enfermedad o afección a tratar es el cáncer. Los ejemplos de enfermedades y afecciones cancerosas en las que un compuesto de Fórmula I o una de las sales farmacéuticamente aceptables de este pueden tener efectos antitumorales potencialmente beneficiosos incluyen cánceres de pulmón, huesos, páncreas, piel, cabeza, cuello, útero, ovarios, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, intestino, sistema endocrino, glándula tiroides, glándula paratiroides, glándula suprarrenal, uretra, próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado; cáncer de recto; cáncer de la región anal; carcinomas de las trompas de Falopio, endometrio, cuello uterino, vagina, vulva, pelvis renal, célula renal; sarcoma de tejido blando; mixoma; rhabdomioma; fibroma; lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; hemangioma; hepatoma; fibrosarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crónica o aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primario del SNC; neoplasias del SNC; tumores del eje espinal; carcinomas de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas pleurales malignos; glioma de tronco encefálico; adenoma pituitario; adenoma bronquial; hanlartoma condromatoso; inesotelioma; Enfermedad de Hodgkin; o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento contra el cáncer.

Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- Se describe, además, el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer.
- 5 Un compuesto de la invención puede emplearse con otros métodos terapéuticos de tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, en terapia antineoplásica, terapia de combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario, otros agentes de anticuerpos hormonales, quimioterapéuticos, así como también tratamientos quirúrgicos y/o de radiación.
- 10 Recientemente se ha demostrado que los inhibidores de puntos de control inmunitario, tal como los anticuerpos humanizados contra PD-1, PD-L1 y CTLA4, tienen un gran éxito en el tratamiento de varios tipos de cáncer metastásico, que incluyen el melanoma, los cánceres de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma de células renales y cáncer de vejiga. (Sharma y Allison, 2015, *Science* 348, 56). Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer se beneficia de las terapias con inhibidores de puntos de control, en parte porque se genera y/o se infiltra en los tumores una cantidad insuficiente de células inmunitarias antitumorales, tal como las células T CD8. La activación de la vía cGAS-STING activa la inmunidad antitumoral, que incluye la producción e infiltración de células T CD8 específicas del tumor. Por lo tanto, se espera que los análogos de GAMPc funcionen de forma sinérgica con los inhibidores de puntos de control inmunitario, y es probable que las terapias combinadas brinden beneficios terapéuticos a un porcentaje mayor de pacientes con cáncer.
- 15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un inhibidor de puntos de control inmunitario.
- 20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un inhibidor de puntos de control inmunitario para su uso en terapia.
- 25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un inhibidor de puntos de control inmunitario para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
- 30 Se describe además el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de las sales farmacéuticamente aceptables de este y al menos un inhibidor de puntos de control inmunitario en la fabricación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer.
- 35 Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un inhibidor de puntos de control inmunitario.
- 40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al menos un inhibidor de punto de control inmunitario, y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 La radiación de tumores, especialmente la radiación de dosis alta, tal como la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), mata las células tumorales con un alto grado de precisión. Las células tumorales muertas no solo proporcionan antígenos tumorales para generar células T citotóxicas específicas de tumores, sino que además liberan ADN tumoral en células presentadoras de antígenos para activar la vía cGAS-STING (Deng y otros, 2014, *Immunity* 41, 843). Por lo tanto, se espera que los análogos de GAMPc funcionen de forma sinérgica con las radioterapias para beneficiar a un mayor porcentaje de pacientes con cáncer.
- 50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con radioterapia tal como SBRT.
- 55 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con radioterapia tal como SBRT, para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
- 60 Se describe además el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con radioterapia tal como SBRT, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer.
- 65 Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con radioterapia tal como SBRT.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables, en combinación con radioterapia tal como SBRT para el tratamiento contra el cáncer.

- Los agentes antineoplásicos incluyen compuestos químicos y anticuerpos que destruyen las células tumorales al inhibir el ciclo celular, la transducción de señales, el metabolismo del ADN y la angiogénesis y/o al promover el daño del ADN, la apoptosis y la necrosis. Estos agentes comprenden la clase más grande de moléculas usadas actualmente para terapias contra el cáncer. Los agentes antineoplásicos matan selectivamente las células tumorales, aunque muchos de ellos destruyen además a las células normales, lo que genera efectos secundarios graves. El procesamiento de antígenos asociados a células tumorales muertas por parte de células presentadoras de antígeno conduce a la generación de células T citotóxicas específicas del tumor. Este proceso puede mejorarse con análogos de GAMPc. Por lo tanto, es probable que la combinación de análogos de GAMPc con agentes antineoplásicos genere efectos sinérgicos que beneficien a un mayor porcentaje de pacientes.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico para su uso en terapia.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
- Se describe además el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de las sales farmacéuticamente aceptables de este y al menos un agente antineoplásico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer.
- Se describe además un método de tratamiento contra el cáncer que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al menos un agente antineoplásico, y uno o más de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- En la combinación puede usarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que se esté tratando. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen los agentes antimicrotúbulos, tales como los diterpenoides y los alcaloides de la vinca; los complejos de coordinación de platino; los agentes alquilantes, tales como las mostazas de nitrógeno, las oxazaforinas, los alquilsulfonatos, las nitrosoureas y los triazenos; los agentes antibióticos, tales como las antraciclinas, las actinomicinas y las bleomicinas; los inhibidores de la topoisomerasa II, tal como las epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como análogos de purinas y pirimidinas y compuestos antifolatos; inhibidores de la topoisomerasa I, tal como las camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de las vías de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis por tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.
- Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase que son activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen diterpenoides y alcaloides de la vinca.
- Los diterpenoides, que son derivados de fuentes naturales, son agentes anticancerígenos específicos de fase, que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión con esta proteína. El desmontaje de la proteína parece entonces que se inhibe con la detención de la mitosis y la muerte celular a continuación. Los ejemplos de diterpenoides incluyen paclitaxel y su análogo docetaxel.
- Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta del bígaro. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular mediante su unión específica a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizarse en los microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en metafase con muerte celular a continuación. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen vinblastina, vincristina, y vinorelbina.
- Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerígenos no específicos de fase, los cuales interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuación y forman enlaces cruzados intra e intercatenarios con el ADN, lo que causa efectos biológicos adversos al tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen oxaliplatino, cisplatino y carboplatino.
- Los agentes alquilantes son agentes anticancerígenos no específicos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación del ADN, a través de porciones nucleofílicas de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación altera la

función de ácidos nucleicos lo que conduce a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfano; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

- 5 Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o se intercalan con el ADN. Típicamente, tal acción resulta en complejos estables con el ADN o la rotura de la cadena, lo cual interrumpe la función normal de los ácidos nucleicos, lo que conduce a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen actinomicinas tal como dactinomicina, antrociclinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.
- 10 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN lo cual causa roturas en la cadena de ADN. Las roturas de cadenas se acumulan y continua la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen etopósido y tenipósido.
- 15 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis de ADN o mediante la inhibición de la síntesis de las bases purina o pirimidina y de esta manera limitan la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no prosigue y continua la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina.
- 20 Las camptotecinas, que incluyen camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitarse a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-étilendioxi-20-camtotecina descritas más abajo.
- 25 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento contra el cáncer en los que existe una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento contra el cáncer incluyen adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letazol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógeno; progestinas tales como acetato de megestrol útil en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma de endometrio 1; estrógenos y antiestrógenos como fulvestrant, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5a-reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como también moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS) útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de esta que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o hormona estimulante del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida.
- 30 Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en la presente, este cambio es proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueadores de dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3-quinasas, señalización de mioinositol, y los oncogenes Ras.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse en sentido amplio como quinasas receptoras o no receptoras.
- Las tirosina quinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana, y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasa receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se llaman receptores de factores de crecimiento. La activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas quinasas, es decir la actividad quinasa aberrante de receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, se ha demostrado que resulta en un crecimiento celular descontrolado. En consecuencia, la actividad aberrante de tales quinasas se ha vinculado con el crecimiento de tejidos malignos. Por consiguiente, los inhibidores de tales quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento contra el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y dominios de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento tipo insulina -I (IGFI), los receptores del factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, factor de crecimiento de

- 5 fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph), y el protooncogén RET. Varios inhibidores de los receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de la tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores de los factores de crecimiento y agentes que inhiben la función de los receptores de factores de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver y otros, DDT Vol 2, No. 2 Febrero 1997; y Loft, FJ y otros en "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.
- 10 Las tirosina quinasas que no son quinasas receptoras de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención que son dianas o dianas potenciales de los fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa Brutons y Bcr-Abl. Tales quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de la tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.
- 15 15 Los bloqueadores de dominio SH2/SH3 son los agentes que alteran los dominios SH2 o SH3 de unión de una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, que incluyen, la subunidad PI3-K p85, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para los fármacos contra el cáncer se analizan en Smithgall, TE (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.
- 20 20 Los inhibidores de las serina/treonina quinasas incluyen los bloqueadores de la cascada de quinasas MAP, los cuales incluyen los bloqueadores de quinasas Raf (rafk), proteína quinasa mitogénica activada (MEK) y quinasas reguladas por señal extracelular (ERK); y bloqueadores miembros de la familia de la proteína quinasa C que incluye los bloqueadores de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de quinasa IKB (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia quinasas AKT, y quinasas receptoras de TGF- beta. Tales serina/treonina quinasas e inhibidores de estas se describen, por ejemplo, en Yamamoto, T. y otros, (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P y otros, (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., y Weis- Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A.; y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27; Lackey, K. y otros Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; patente de Estados Unidos núm. 6,268,391; y Martínez-lacaci, L, y otros, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.
- 25 30 Los inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 quinasa que incluyen los bloqueadores de la quinasa PI3, ATM, DNA PK, y Ku también son útiles en la presente invención. Tales quinasas se discutieron, por ejemplo, en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. y otros, Cancer Res., (2000) 60(6), 1541-1545.
- 35 40 En la presente invención son útiles además los inhibidores de señalización de mioinositol tales como los bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Tales inhibidores de señal se describen, por ejemplo, en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.
- 45 50 Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Tales inhibidores incluyen los inhibidores de la farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y CAAX proteasas, así como también oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se demostró que tales inhibidores bloquean la activación de ras en las células que contienen ras mutante de tipo silvestre, de esta manera actúan como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se discute en Scharovsky, OG, y otros, (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3): 19-30.
- 55 60 Los antagonistas de anticuerpos contra la unión del ligando del receptor quinasa pueden servir además como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados, contra el dominio extracelular de unión del ligando de los receptores tirosina quinasa. Los ejemplos incluyen el anticuerpo específico contra EGFR Imclone C225 (ver Green, M.C. y otros, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo contra erbB2, Herceptin® (ver Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176- 183); y el anticuerpo específico contra VEGFR2, 2CB (ver Brekken, R.A. y otros, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).
- 65 Los agentes antiangiogénicos, tales como los inhibidores de la angiogénesis por MEK no receptora, pueden ser útiles además, así como también, los que inhiben los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, bevacizumab [Avastin™]), y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina avβ3, endostatina y angiostatina).

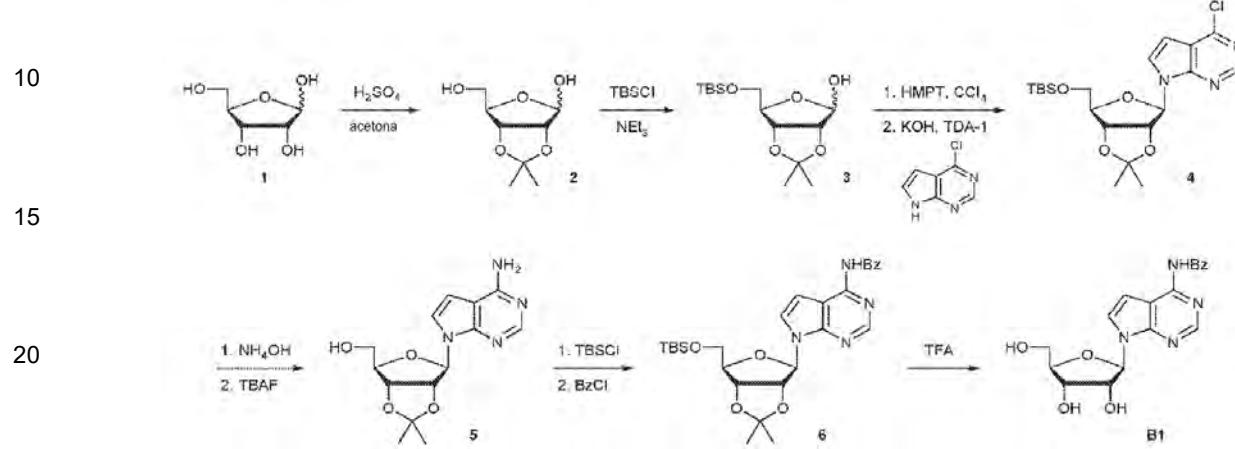
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico que es un agente antimicrotúbulo, un complejo de coordinación de platino, un agente alquilante, un agente antibiótico, un inhibidor de la topoisomerasa II, antimetabolito, inhibidor de la topoisomerasa I, hormonas y análogo hormonal, inhibidor de la vía de transducción de señales, inhibidor de la angiogénesis por MEK, tirosina quinasa no receptora, agente inmunoterapéutico, agente proapoptótico o inhibidor de la señalización del ciclo celular.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico seleccionado de diterpenoides y alcaloides de la vinca.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico que es un complejo de coordinación de platino. En una modalidad, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la vía de transducción de señales. En una modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de quinasa receptora de factores de crecimiento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC o c-fms.
- En otra modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa rafk, akt o PKC-zeta. En otra modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una tirosina quinasa no receptora seleccionada de la familia de quinasas src. En otra modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de c-src. En otra modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado de inhibidores de farnesil transferasa y geranilgeranil transferasa. En otra modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K. En otra modalidad, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor dual de EGFr/erbB2, por ejemplo, N-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-6-[5-((2-(metanosulfonil)ethyl)amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina.
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la señalización del ciclo celular. En una modalidad, el inhibidor de la señalización del ciclo celular es un inhibidor de CDK2, CDK4 o CDK6.
- Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se establece en los esquemas más abajo y/o los ejemplos específicos descritos más abajo. En todos los métodos descritos, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos pueden emplearse cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto mediante el uso de los métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos, así como también, las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de Fórmula I.
- Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en la presente descripción son para propósitos ilustrativos solamente y que, a la luz de estos, varias modificaciones o cambios serán sugeridos a las personas expertas en la técnica y deben incluirse dentro de esta solicitud y alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- La siguiente lista proporciona definiciones de determinadas abreviaturas como se usa en la presente. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de aquellas abreviaturas que no se definen más abajo, será evidente para los expertos en la técnica: Ac es acetilo; AcOH es ácido acético; AC₂O es anhídrido acético; AIBN es 2,2'-azobisisobutironitrilo; Bn es bencilo; BSA es N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, BSTFA es N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida; Bu es butilo; Bz es benzoilo; CAN es nitrato de amonio cérico; CE es 2-cianoetilo; DCA es ácido dicloroacético; DCM es diclorometano; DDTT es 1,2,4-ditiazol-5-tiona; DEAD es azodicarboxilato de dietilo; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA es N,N-diisopropiletilamina; DMAP es 4-(dimetilamino)piridina; DMF es N,N-dimetilformamida; DMOCP es 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforan; DMSO es dimetilsulfóxido; DMTr es 4,4'-dimetoxitritilo; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; HMPT es triamida de hexametilfósforo; HPLC es cromatografía líquida de alta resolución; Ibu es isobutirilo; IBX es ácido 2-yodoxibenzoico; Imid es imidazol; iPr es isopropilo; KOH es hidróxido de potasio; Me es metilo; MeCN es acetonitrilo; MeOH es metanol; MTBE es éter metil *terc*-butílico; Ms es metanosulfonilo; Pd/C es paladio sobre carbón activado; NIS es N-yodosuccinimida; NPE es 2-(4-nitrofenil)etilo; PE es éter de petróleo; Ph es fenilo; PMB es *p*-metoxibencilo; HPP₃ es trifenilfosfina; Py es piridina; TBAF es fluoruro de tetra-n-butilamonio; TBAI es yoduro de tetrabutilamonio; TBDPS es *terc*-butildifenilsililo; TBHP es hidroperóxido de *terc*-butilo; TBS es *terc*-butildimetilsililo; TCDI es 1,1'-tiocarbonildiimidazol; TDA-1 es tris[2-(2-metoxietoxi)elil]amina; TEA es trietilamina; Tf es trifluorometanosulfonilo; TFA es ácido trifluoroacético; TFE es 2,2,2-trifluoroetilo; THF es tetrahidrofurano; TIPS es triisopropilsililo; TLC es

cromatografía en capa fina; TMS es trimetilsililo; TMSOTf es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo; Tol es *p*-toluoilo; Tr es tritilo.

Preparaciones intermedias

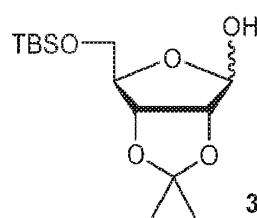
5

Preparación de B1:



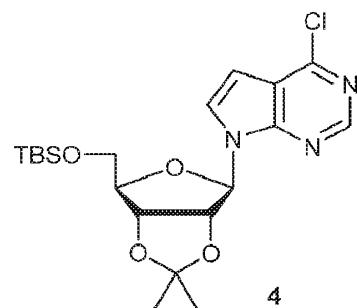
A una suspensión de D- Ribosa (1) (160 g, 1,07 mol) en acetona (2,0 L) se añade gota a gota ácido sulfúrico concentrado (10,7 g, 107 mmol, 5,8 mL) a 27 °C. Después de agitar durante 12 horas, se añade bicarbonato de sodio sólido (100 g). Después la mezcla se filtra y el filtrado se concentra para dar 2 en bruto (215,0 g).

Etapa 2: éter silílico 3



A una solución de 2 en bruto (215 g, 1,13 mol) en DCM (1,5 L) se añade TBSCl (170 g, 1,13 mol) y TEA (172 g, 1,69 mol) a 0 °C. Después de agitar a 27 °C durante 12 horas, la mezcla se filtra, se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/100 a 1/50) para dar a 3 como un aceite incoloro (285 g, 83 % de rendimiento).

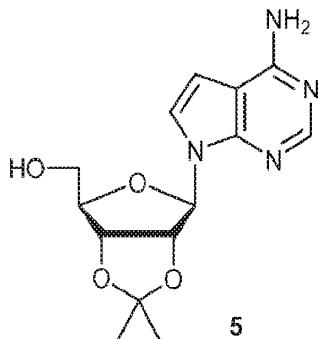
Etapa 3: deazapurina 4



5 A una solución de 3 (60,0 g, 197,08 mmol) y tetracloruro de carbono (67,3 g, 438 mmol, 42 mL) en THF (1,2 L) se añade gota a gota HMPT (63,0 g, 386 mmol, 70 mL) a -78 °C y se agita a 27 °C durante 2 horas. A otra solución de 6-cloro-7-desazapurina (24,2 g, 158 mmol) y KOH (16,6 g, 296 mmol) en MeCN (1,2 L) se añade TDA-1 (6,37 g, 19,7 mmol) a 27 °C seguido por la solución de THF obtenida anteriormente. Después de agitar a 27 °C durante 12 horas, la mezcla de reacción se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/50 a 1/10) para dar a 4 como un aceite amarillo (15,3 g, 18 % de rendimiento).

Etapa 4: adenina 5

10



15

20

25 Una solución de 4 (28,6 g, 64,9 mmol) en dioxano (150 mL) y solución acuosa de hidróxido de amonio (500 mL) se agita a 120 °C durante 30 horas en un autoclave sellado. Después se eliminan los volátiles y la solución acuosa se extrae con EA (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican parcialmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/DCM = 1/1) para dar una espuma amarilla (9,65 g). Después, este residuo se disuelve en THF (50 mL) y se trata con trihidrato de TBAF (10,9 g, 34,4 mmol) a 27 °C. Despues de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/DCM = 1/1 a 7/1) para dar a 5 (5,56 g, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5: benzoato 6

35

40

45

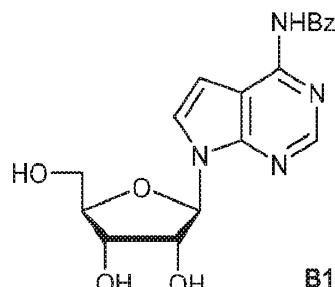
50 A una solución de 5 (7,26 g, 23,7 mmol) en DCM (60 mL) se añade Imid (4,84 g, 71,1 mmol) y TBSCl (5,36 g, 35,6 mmol) a 27 °C. Despues de agitar a 27 °C durante 1,5 horas, se añade agua (100 mL) y la mezcla se extrae con DCM (200 mL). La capa orgánica se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra y se concentra para dar TBS-5 en bruto. A una solución de TBS-5 en bruto obtenido anteriormente en DCM (100 mL) se añade cloruro de benzoilo (5,14 g, 36,6 mmol) a 27 °C. Despues de agitar durante 12 horas, se añade agua (200 mL), la mezcla se extrae con DCM (500 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/50 a 1/10) para dar a 6 como una espuma amarilla (8,12 g, 64 % de rendimiento).

55

Etapa 6: B1

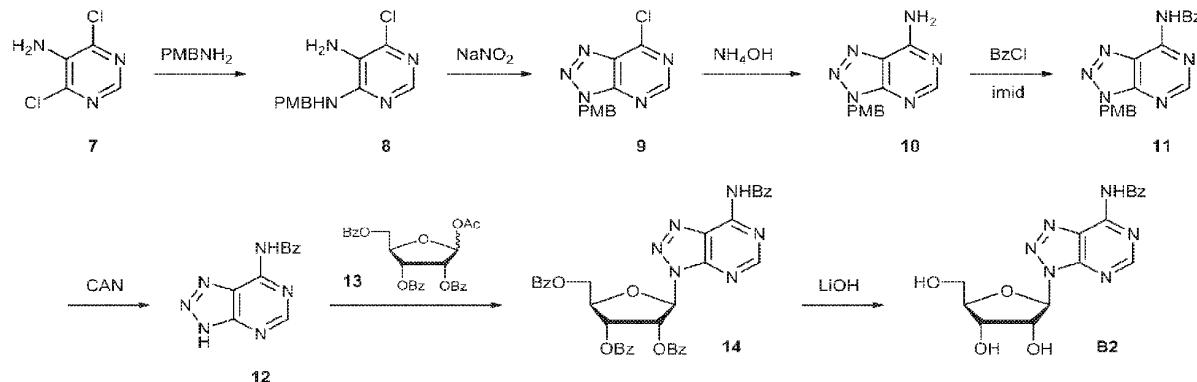
60

65

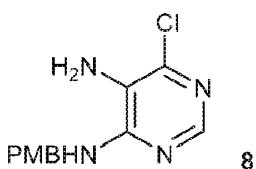


Una solución de 6 (15,2 g, 28,9 mmol) en TFA (90 mL) y DCM (20 mL) se agita a 27 °C durante 12 horas. Despues se eliminan los volátiles y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/10) en B1 como un sólido amarillo (10,16 g, 95 % de rendimiento).

5 Preparación de B2:

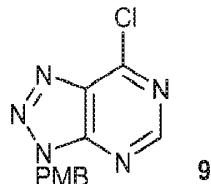


Etapa 1: anilina 8



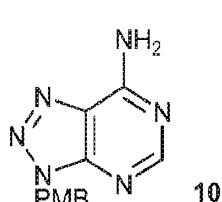
30 A una solución de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (63,0 g, 384 mmol) en *n*-se añade BuOH (300,0 mL) *p*-metoxibencilamina (58,0 g, 423 mmol, 55 mL) y DIPEA (99,3 g, 768 mmol, 134 mL). Despues de agitar a 100-110 °C durante 15 horas, los volátiles se eliminan antes de añadir MTBE (100 mL). El sólido se recoge mediante filtración y se lava con EA para dar 8 como un sólido blanquecino (55,0 g, 54 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 265,0)

35 Etapa 2: azapurina 9



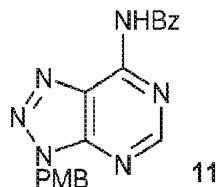
40 A una solución de 8 (10,0 g, 37,8 mmol) en una mezcla de DCM (200 mL), AcOH (100 mL) y agua (100 mL) se añade 45 nitrito de sodio (2,87 g, 41,6 mmol, 2,3 mL) a 0 °C. Despues de agitar a 0-25 °C durante 1 hora, se añaden DCM (30 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Las capas se separan despues y la fase acuosa se extrae con DCM (150 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/3) para dar a 9 como un sólido amarillo claro (6,0 g, 88 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 276,0)

50 Etapa 3: azaadenina 10



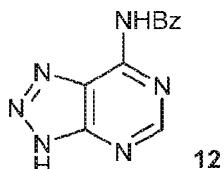
60 A una solución de 9 (6,0 g, 21,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añade una solución acuosa de hidróxido de amonio (30 mL). Despues de agitar a 30-40 °C durante 5 horas, el sólido se recoge mediante filtración para dar a 10 como un sólido blanco (4,0 g, 70 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 257,1)

65 Etapa 4: azaadenina 11



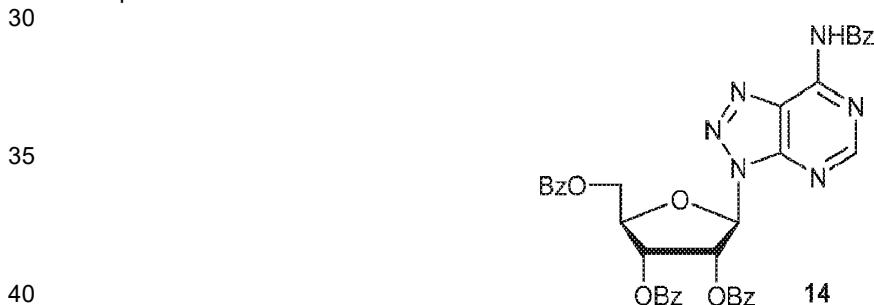
10 A una solución de 10 (17,0 g, 66,3 mmol) en Py (100 mL) se añade DMAP (8,92 g, 73,0 mmol), Imid (13,6 g, 199 mmol) y cloruro de benzoilo (14,0 g, 99,5 mmol, 11,6 mL). Después de agitar a 110-120 °C durante 18 horas, los volátiles se eliminan y se añaden DCM (300 mL) y agua (300 mL). Las capas se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1:1) para dar a 11 como un sólido blanquecino (17,0 g, 68 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 361,2)

15 Etapa 5: azaadenina 12



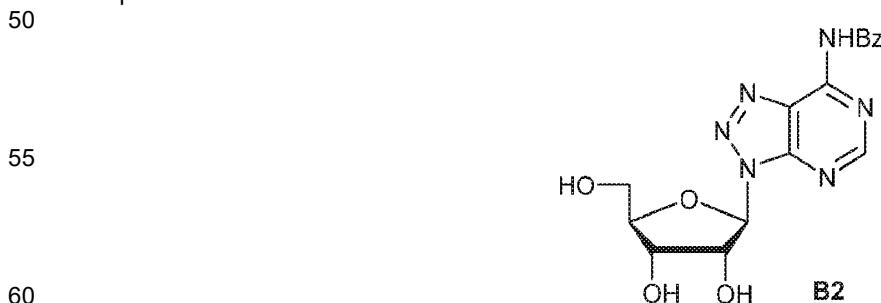
25 A una suspensión de 11 (6,40 g, 17,8 mmol) en MeCN (60 mL) se añade una solución de CAN (29,2 g, 53,3 mmol) y bicarbonato de sodio (1,49 g, 17,76 mmol) en agua (60 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0-25 °C durante 12 horas, la mezcla se neutraliza con bicarbonato de sodio a ~pH 7. El sólido se recoge mediante filtración para dar a 12 (2,6 g, 57 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 241,1)

Etapa 6: azaadenosina 14



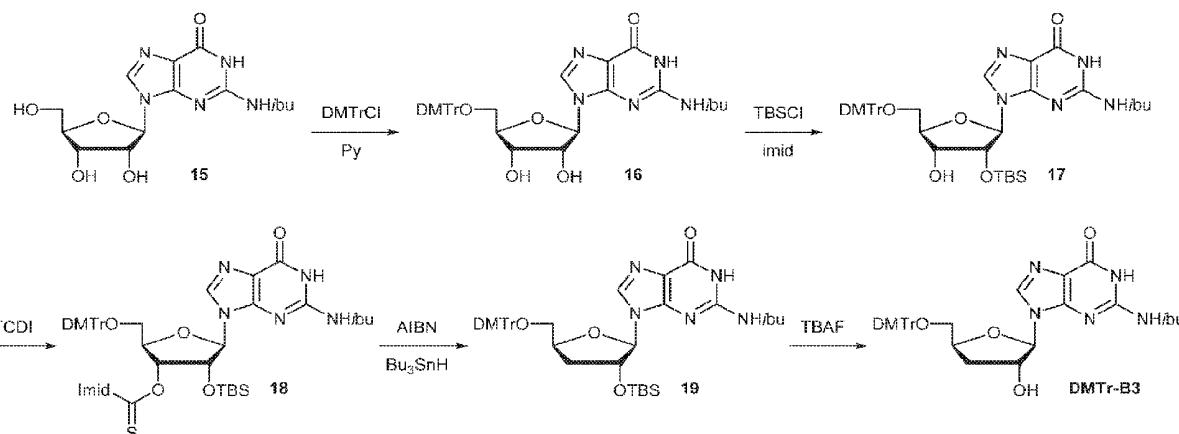
45 A una solución de 12 (9,30 g, 38,7 mmol) y 13 (20,5 g, 40,7 mmol) en MeCN (350 mL) se añade cloruro de estaño (IV) (30,3 g, 116 mmol, 13,6 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0-25 °C durante 24 horas, la mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL). El sólido se filtra y se lava con agua (100 mL). El filtrado se extrae con DCM (150 mL × 4) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/DCM = 1/10) para dar a 14 como una goma blanquecina (6,10 g, 21 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 684,9)

Etapa 7: B2

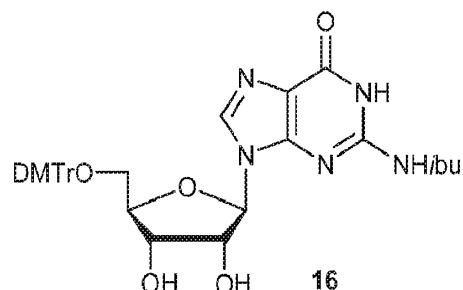


65 A una solución de 14 (6,1 g, 8,9 mmol) en una mezcla de THF (35 mL) y MeOH (28 mL) se añade una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 16,0 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0-25 °C durante 3 horas, la mezcla se neutraliza con una solución acuosa de ácido cítrico (1 M) a ~pH 7 y después se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20) para dar a B2 como un sólido blanquecino (2,9 g, 87 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 373,1)

Preparación de DMTr-B3:

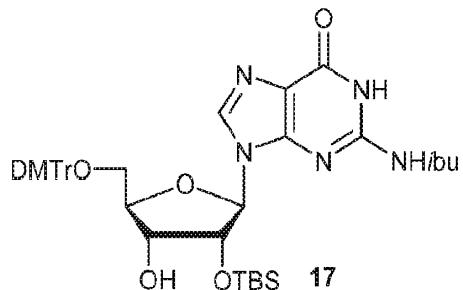


Etapa 1: diol 16



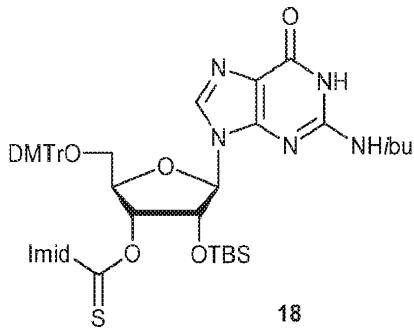
A una solución de 15 (880 mg, 2,5 mmol) en Py (10 mL) se añade una solución de DMTrCl (940 mg, 2,6 mmol) en Py (5 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para proporcionar a 16 como una espuma blanca (1,23 g, 75 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 656,2)

Etapa 2: alcohol 17



A una solución de 16 (900 mg, 1,4 mmol) e Imid (280 mg, 4,15 mmol) en Py (15 mL) se añade TBSCl (310 mg, 2,05 mmol). Después de agitar durante 4 horas, los volátiles se eliminan y el residuo se disuelve en DCM (50 mL), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/tolueno = 1/3 a 2/3) para proporcionar a 17 como un sólido blanco (480 mg, 45 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 770,2)

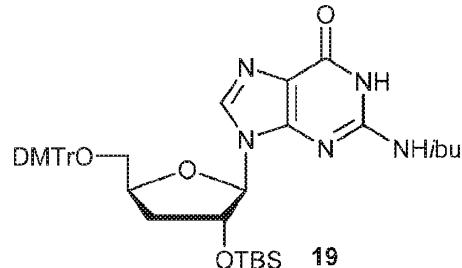
Etapa 3: tiocarbamato 18



A una solución de 17 (500 mg, 0,65 mmol) en DMF (6 mL), se añade TCDI (350 mg, 1,94 mmol). Después de agitar durante 2 días, se añaden EA (40 mL) y agua (25 mL) y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (25 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (20 mL), salmuera (20 mL × 2), se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, y se concentran para a 18 en bruto. (MS: [M+H]⁺ 880,2)

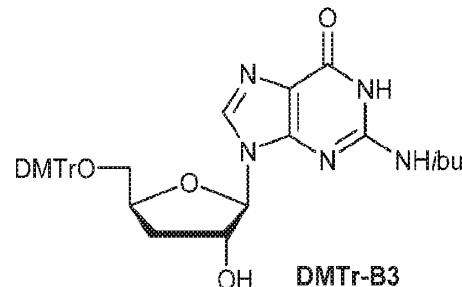
5

Etapa 4: éter silílico 19



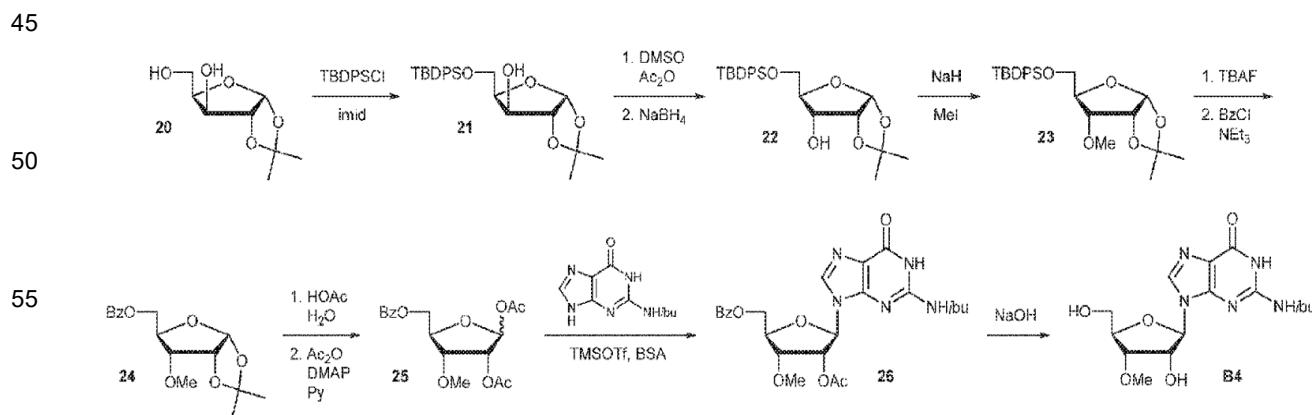
20 A una solución desgasificada de 18 en bruto en tolueno (10 mL) a 110 °C se añade una solución desgasificada de AIBN (57 mg, 0,34 mmol), hidruro de tributilestaño (0,51 mL, 1,94 mmol) en tolueno (3 mL) durante 30 minutos. Después de agitar a 110 °C durante 6 horas, la mezcla se enfriá a temperatura ambiente, se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos = 1/5 a 2/1) para dar a 19 como un aceite amarillo (195 mg, 40 % de rendimiento en dos etapas). (MS: [M+H]⁺ 754,2)

25 Etapa 5: DMTr-B3



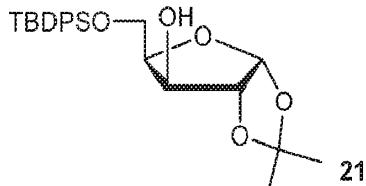
40 A una solución de 19 (190 mg, 0,252 mmol) en THF (5 mL) se añade TBAF (1 M en THF, 0,50 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade agua (5 mL) y la mezcla se extrae con EA (8 mL × 3), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20) para dar a DMTr-B3 como un sólido blanco (132 mg, 82 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 640,2)

Preparación de B4:



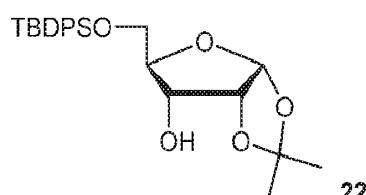
Etapa 1: alcohol 21

65



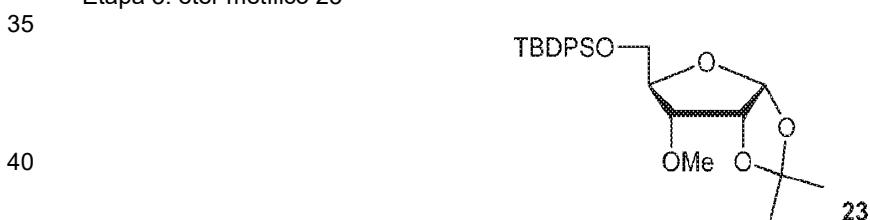
10 A una solución de 20 (12,8 g, 67,0 mmol) en Py (300 mL) se añade TBDPSCI (21,0 mL, 80,4 mmol). Despues de agitar durante 3 h, se añade MeOH (25 mL) y la mezcla se concentra. El residuo se disuelve en éter dietílico (200 mL), se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 %, 100 mL) y agua (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhídro, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/PE = 1/2) para dar a 21 como un sólido blanco (27,2 g, 95 % de rendimiento). (MS: $[M+Na]^+$ 451,2)

15 Etapa 2: alcohol 22



25 Una solución de 21 (27,2 g, 63,7 mmol) en DMSO (200 mL) y Ac_2O (50 mL) se agita durante 16 horas antes de verterlo en agua helada (200 mL). La mezcla se extrae con éter dietílico (100 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 %, 100 mL) y agua (100 mL) y se concentran. Despues el residuo se disuelve en MeOH (250 mL) y DCM (250 mL) a 0 °C, seguido de la adición de borohidruro de sodio (12,0 g) en 10 porciones. Despues de agitar durante 5 minutos, se añade agua (100 mL) y las capas se separan. Despues la capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/PE = 1/2) para dar a 22 como un sólido blanco (20,4 g, 75 % de rendimiento en dos etapas). (MS: $[M+Na]^+$ 451,2)

30 Etapa 3: éter metílico 23



A una solución de 22 (4,0 g, 9,33 mmol) en DMF (45 mL) se añade hidruro de sodio (484 mg, 12,1 mmol) a 0 °C y se agita durante 30 minutos antes de añadir lentamente yoduro de metilo (0,64 mL, 10,3 mmol). Despues de agitar durante 3 horas, se añade agua (3 mL) y los volátiles se eliminan y purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10) para dar a 23 como un sólido blanco (3,8 g, 92 % de rendimiento). (MS: $[M+Na]^+$ 465,2)

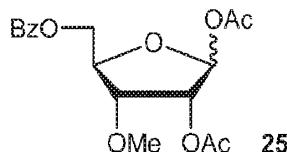
50 Etapa 4: benzoato 24



A una solución de 23 (3,1 g, 7,0 mmol) en THF (50 mL) se añade TBAF (8,4 mL, 8,4 mmol) a 0 °C. Despues de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, se añaden agua (5 mL) y EA. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se concentra y el residuo resultante se disuelve en DCM seguido de la adición de TEA (4,9 mL, 35 mmol) y cloruro de benzoilo (0,98 mL, 8,4 mmol). Despues de agitar durante 1 hora, se añade agua (3 mL) y se eliminan los volátiles. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5) para dar a 24 como un sólido blanco (1,9 g, 88 % de rendimiento). (MS: $[M+Na]^+$ 331,0)

65 Etapa 5: acetato 25

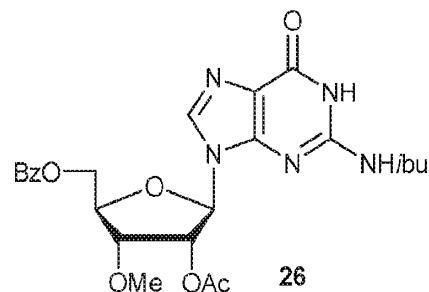
65



Una solución de 24 (0,71 g, 2,3 mmol) en HOAc (14 mL) y agua (6 mL) se calienta a refluro durante 30 minutos. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se coevapora con tolueno (10 mL x 4) y el residuo resultante se disuelve en Py/Ac₂O (10/1 v/v, 10 mL) seguido de la adición de DMAP (50 mg, 0,46 mmol). Despues de agitar durante 4 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografia en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/3) para dar a 25 como un sólido blanco (0,75 g, 92 % de rendimiento). (MS: [M+Na]⁺ 375,0)

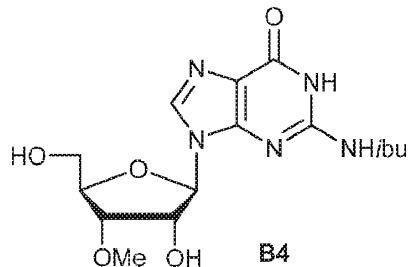
10 Etapa 6: guanosina 27

15



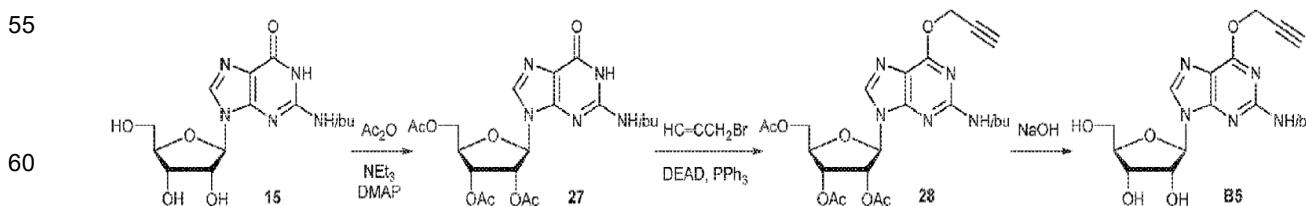
25 A una suspensión de 25 (500 mg, 1,42 mmol) y *N*²-isobutirilguanina (500 mg, 2,13 mmol) en DCM (20 mL) a 80 °C, se añade BSA (1,8 mL, 7,4 mmol) y se agita durante 1 hora antes de la adición de TMSOTf (0,77 mL, 4,26 mmol). Despues de agitar a 80 °C durante 3 horas, la mezcla se enfria a temperatura ambiente antes de añadir una solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL). Despues la mezcla se extrae con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se concentran y se purifican mediante cromatografia en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar a 26 como un polvo blanco (624 mg, 85 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 514,2)

35 Etapa 7: B4

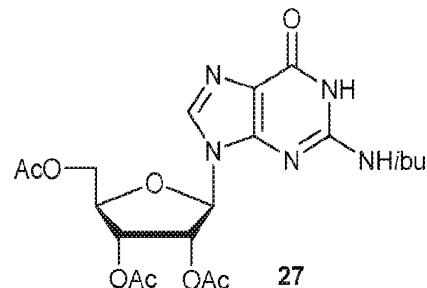


50 A una solución de 27 (0,49 g, 0,96 mmol) en MeOH/THF/agua (4/5/1 v/v/v, 20 mL) se añade solución acuosa de hidróxido de sodio (10 M, 0,25 mL, 2,5 mmol) a 0 °C. Despues de agitar durante 30 minutos, se añade HOAc y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografia en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10 a 1/5) para dar a B4 como un aceite (322 mg, 92 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 368,2)

Preparación de B5:

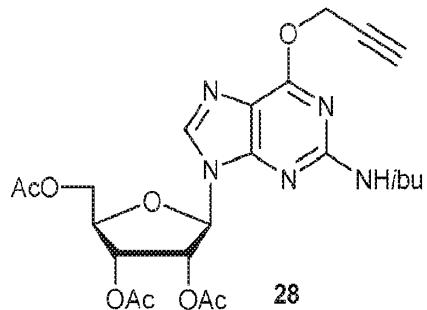


65 Etapa 1: acetato 28



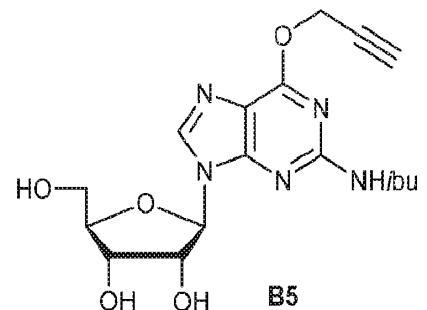
A una solución de 15 (7,0 g, 20 mmol) en MeCN (100 mL) se añade DMAP (1,2 g, 10 mmol) y Ac₂O (7,5 mL, 80 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar a 27 como un sólido blanco (8,77 g, 92 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 480,0)

Etapa 2: éter propargílico 29



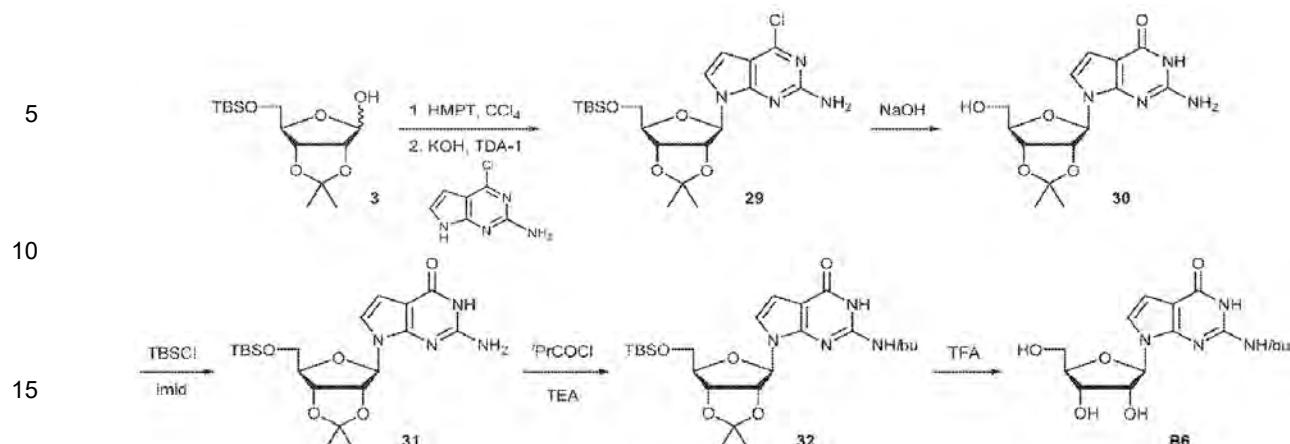
A una solución de 27 (480 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añade PPh₃ (656 mg, 2,5 mmol), bromuro de propargilo (0,15 mL, 2 mmol) y una solución de DEAD (0,49 mL, 2,5 mmol) en dioxano (1 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/50 a 1/20) para dar a 28 como un sólido blanco (440 mg, 47 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 518,2)

Etapa3: B5

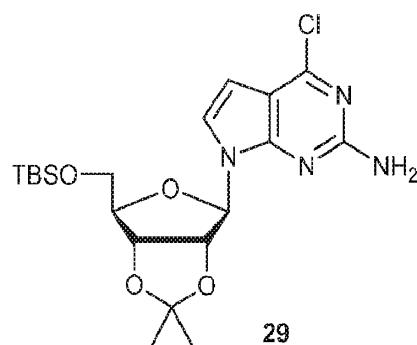


A una solución de 28 (150 mg, 0,17 mmol) en THF (4,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añade solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 0,5 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se añade HOAc (0,1 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar a B5 como un sólido blanco (40 mg, 64 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 392,0)

Preparación de B6:

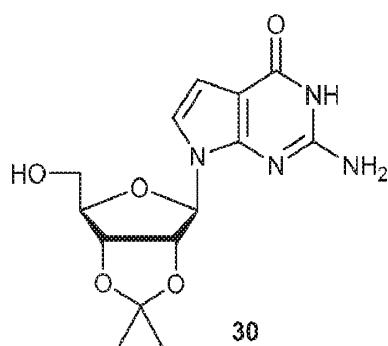


Etapa 1: deazapurina 29



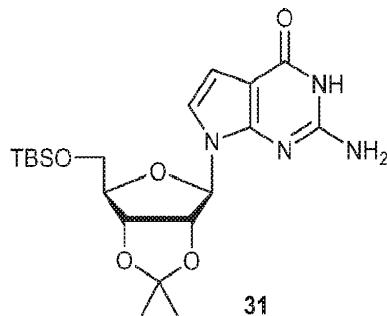
A una solución de 3 (40,0 g, 131 mmol) y tetracloruro de carbono (33,6 g, 218 mmol, 21 mL) en THF (500 mL) a -78 °C se añade HMPT (22,5 g, 138 mmol, 25 mL) a los 15 minutos. Después de agitar durante 2 horas con breves períodos de ligero calentamiento para evitar la formación de gel, la mezcla se concentra hasta aproximadamente 70 mL. A una suspensión de KOH (25,8 g, 460 mmol) en MeCN (600 mL) se añade TDA-1 (4,25 g, 13,14 mmol, 4,2 mL). Después de agitar a 25 °C durante 10 minutos, se añade 2-amino-6-cloro-7-desazapurina (22,2 g, 131 mmol). La mezcla se agita durante otros 10 minutos antes de añadir la solución de THF obtenida anteriormente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 3/17) para dar a 29 (9,20 g, 15 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 455,3)

Etapa 2: alcohol 30



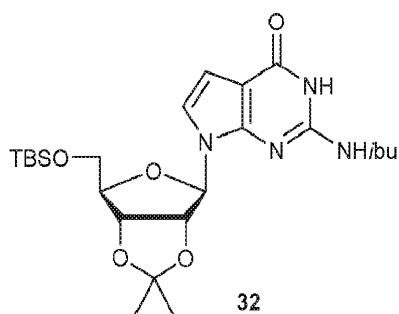
A una mezcla de 29 (13,7 g, 30,1 mmol) en dioxano (10 mL) se añade una solución de hidróxido de sodio (11,7 g, 291 mmol) en agua (100 mL) a 25 °C. Después de agitar a 80 °C durante 64 horas, la mezcla se enfriá a 0 °C, se neutraliza con AcOH a ~pH 7 y se extrae con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran y se concentran para a 30 en bruto. (MS: $[M+1]^+$ 323,1)

Etapa 3: éter silílico 31



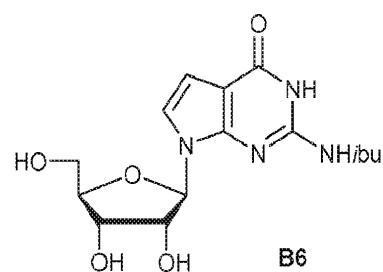
A una solución de 30 en bruto (9,7 g, 30,1 mmol) e imida (4,1 g, 60,3 mmol) en DCM (10 mL) se añade TBSCl (9,08 g, 60,3 mmol) a 25 °C. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se diluye con DCM (100 mL), se lava con salmuera (80 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/4 a 1/1, después MeOH/DCM = 1/50) para dar a 31 (9,0 g, 68 % de rendimiento) como un sólido. (MS: $[M+H]^+$ 437,2)

Etapa 4: isobutirato 32



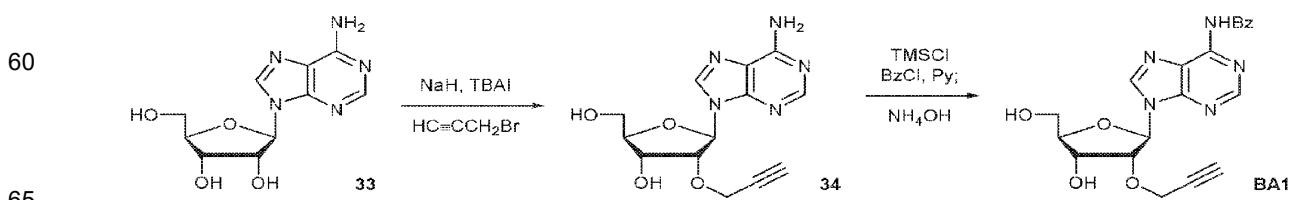
A una solución de 31 (9,0 g, 20,6 mmol) y TEA (4,2 g, 41,2 mmol) en DCM (80 mL) se añade cloruro de isobutirilo (3,29 g, 30,9 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, la mezcla se diluye con DCM (100 mL), se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL x 2) y salmuera (50 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 1/2 para dar a 32 como un sólido blanco (4,2 g, 40 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 507,2)

Etapa 5: B6

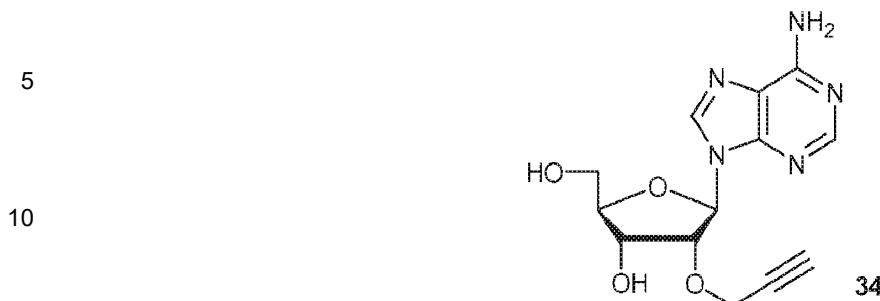


Una solución de 32 (4,2 g, 8,29 mmol) en DCM (6 mL) y TFA (24 mL) se agita a 25 °C durante 1 hora antes de concentrarse. Después el residuo se trata con cloruro de hidrógeno (4 M en MeOH, 10 mL) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 10 minutos, la mezcla se concentra para dar a B6 en bruto como un sólido blanco (2,92 g, 99 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 353,0)

Preparación de BA1:

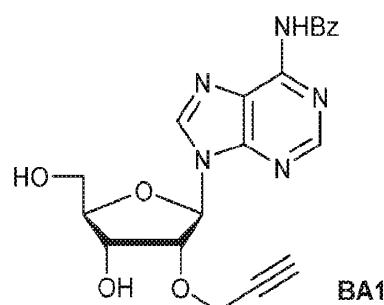


Etapa 1: éter propargílico 34



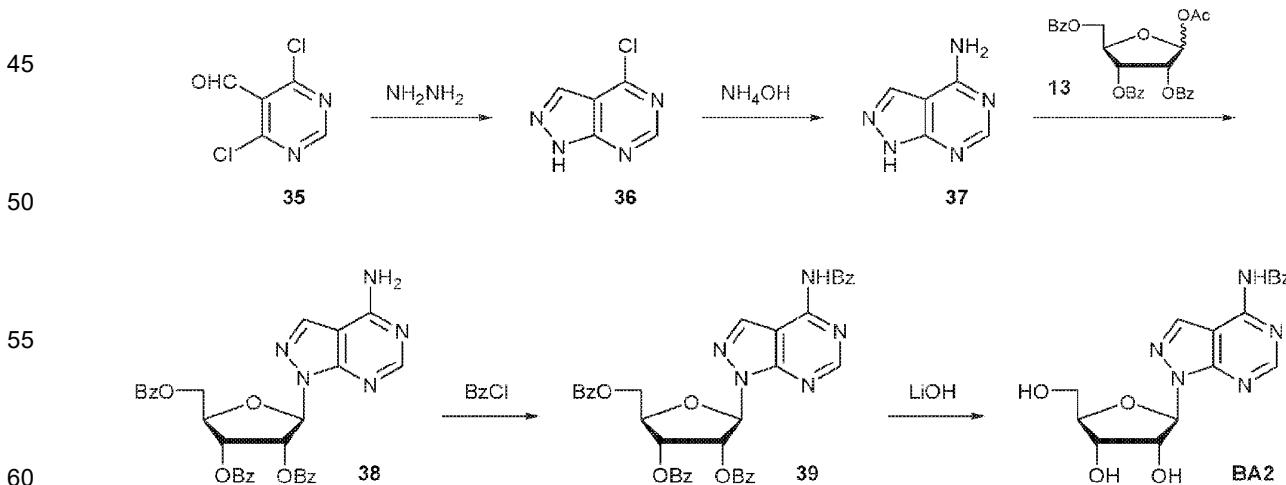
A una solución de adenosina (33) (5,0 g, 18,7 mmol) en DMF (200 mL) a 0 °C se añade hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,0 g, 25 mmol) seguido de TBAI (1,5 g, 4,06 mmol) y bromuro de propargilo (2,12 mL, 20,9 mmol). Después de agitar a 55 °C durante 2 días, la mezcla se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 7/93) seguido de recristalización en etanol para dar a 34 como un sólido amarillo pálido (2,56 g, 45 %).

Etapa 2: BA1

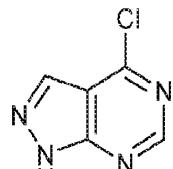


A una solución de 34 (1,4 g, 4,59 mmol, coevaporada dos veces con Py) en Py (20 mL) se añade TMSCl (2,4 mL, 18,9 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añade cloruro de benzoilo (0,7 mL, 6,0 mmol) y la mezcla se agita durante 3 horas antes de la adición de agua (10 mL) y solución acuosa de hidróxido de amonio (15 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con DCM (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 5:95) para dar a BA1 como una espuma blanca (1,73 g, 92 %). (MS: [M+H]⁺ 410,2)

Preparación de BA2:



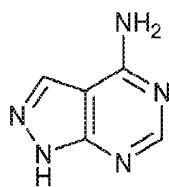
Etapa 1: pirazolopirimidina 36



10 A una solución de 35 (10,0 g, 56,5 mmol) en THF (80 mL) se añade DIPEA (7,3 g, 56,5 mmol, 9,9 mL). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, se añade una solución de hidrazina (1,81 g, 56,5 mmol, 2,0 mL) en THF (20 mL). Despues la mezcla se agita a 20 °C durante 2 horas antes de concentrarse. Despues de la adición de DCM (100 mL) y H₂O (100 mL) al residuo, las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/15 a 1/8) para dar a 36 como un sólido amarillo (3,10 g, 35 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 155,1)

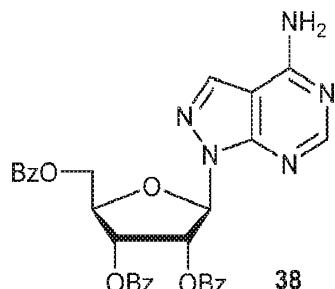
15

20 Etapa 2: pirazolopirimidina 37



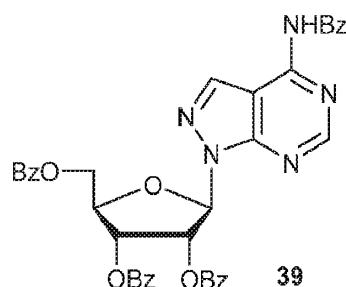
30 A una solución de 36 (200 mg, 1,29 mmol) en THF (2,0 mL) se añade hidróxido de amonio (2,0 mL). Despues de agitar a 20-30 °C durante 2 horas, la mezcla se concentra, se tritura con MeCN (0,5 mL) y se recoge mediante filtración para dar a 37 como un sólido rojo (100 mg, 57 % de rendimiento).

35 Etapa 3: tribenzoato 38



45 A una suspensión de 37 (20,0 g, 148 mmol) y 13 (101 g, 200 mmol) en MeCN (1,2 L) se añade dietil eterato de trifluoruro de boro (30,5 g, 215 mmol, 26,5 mL). Despues de agitar a 75-85 °C durante 2 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 2/1) para dar a 38 como un sólido amarillo (35,0 g, 40 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 580,3)

55 Etapa 4: benzamida 39



65 A una solución de 38 (10,0 g, 17,3 mmol) en DCM (100 mL) se añade DMAP (421 mg, 3,45 mmol) y TGA (5,24 g, 51,8 mmol, 7,2 mL) seguido por cloruro de benzoilo (2,91 g, 20,7 mmol, 2,4 mL) gota a gota. Despues de agitar a 20-25 °C

durante 8 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 11/) para dar a 39 como un sólido blanco (9,0 g, 76 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 684,1)

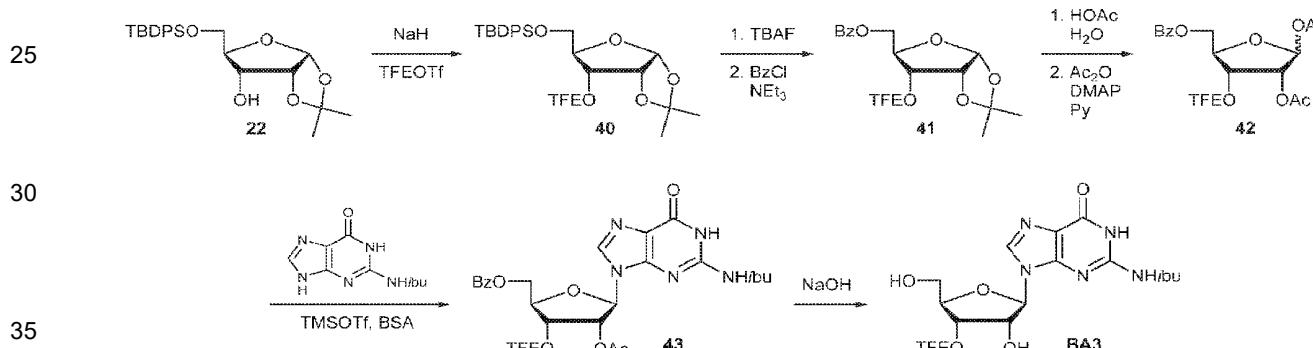
Etapa 5: BA2

5



20 A una solución de 39 (1,0 g, 1,46 mmol) en THF (1,5 mL), MeOH (1,2 mL) y H₂O (0,3 mL) se añade solución acuosa de hidróxido de litio (5 M, 0,53 mL). Después de agitar a 0-25 °C durante 2 horas, la mezcla se neutraliza con ácido cítrico (1 M) a ~pH 7 antes de eliminar los volátiles. Después el sólido en la solución acuosa se recoge mediante filtración para dar a BA2 como un sólido blanquecino (300 mg, 54 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 372,2)

Preparación de BA3:



Etapa 1: éter trifluoroetílico 40



50 A una solución de 22 (0,4 g, 0,93 mmol) en DMF (8 mL) se añade hidruro de sodio (48 mg, 1,12 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita durante 30 minutos antes de añadir lentamente 2,2,2-trifluoroethyl trifluorometanosulfonato (0,165 mL, 1,12 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 3 horas, se añade agua (3 mL), la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos = 1/10) para dar a 40 como un sólido blanco (218 mg, 46 % de rendimiento).

Etapa 2: benzoato 41

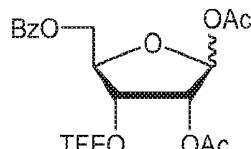


65 A una solución de 40 (1,4 g, 2,74 mmol) en THF (25 mL) se añade TBAF (3,3 mL, 3,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se añade agua (2 mL) y la mezcla se extrae con EA. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, y se concentra. Despues el residuo se disuelve en DCM seguido de la adición de TEA (1,92 mL, 13,8 mmol) y cloruro de benzoilo (0,42 mL, 3,6 mmol). Despues de agitar durante 1 hora, se añade agua

(1 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5) para dar a 41 como un sólido blanco (0,795 g, 77 % de rendimiento).

Etapa 3: acetato 42

5



10

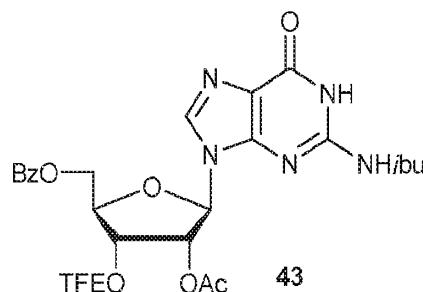
15

Una solución de 41 (0,79 g, 2,1 mmol) en HOAc (17,5 mL) y agua (7,5 mL) se agita a reflujo durante 30 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente y se coevapora con tolueno (10 mL x 4). Después el residuo se disuelve en Py (12 mL) seguido de la adición de Ac₂O (0,8 mL, 8,4 mmol). Después de agitar durante 6 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/4) para dar a 42 como un sólido blanco (0,82 g, 91 % de rendimiento).

20

Etapa 4: guanosina 43

25



30

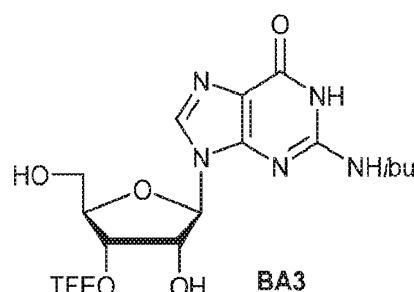
35

A una suspensión de 42 (800 mg, 1,9 mmol) y *N*²-isobutirilguanina (633 mg, 2,86 mmol) en dicloroetano (25 mL) a 80 °C, se añade BSA (2,74 mL, 10,1 mmol) y se agita durante 1 hora antes de la adición de TMSOTf (1,03 mL, 5,7 mmol). Después de agitar durante 3 horas a 100 °C, la mezcla se vierte en solución acuosa de bicarbonato de sodio (60 mL) y se extrae con DCM (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20 a 1/10) para dar a 43 como un sólido blanco (938 mg, 85 % de rendimiento).

40

Etapa 5: BA3

45



50

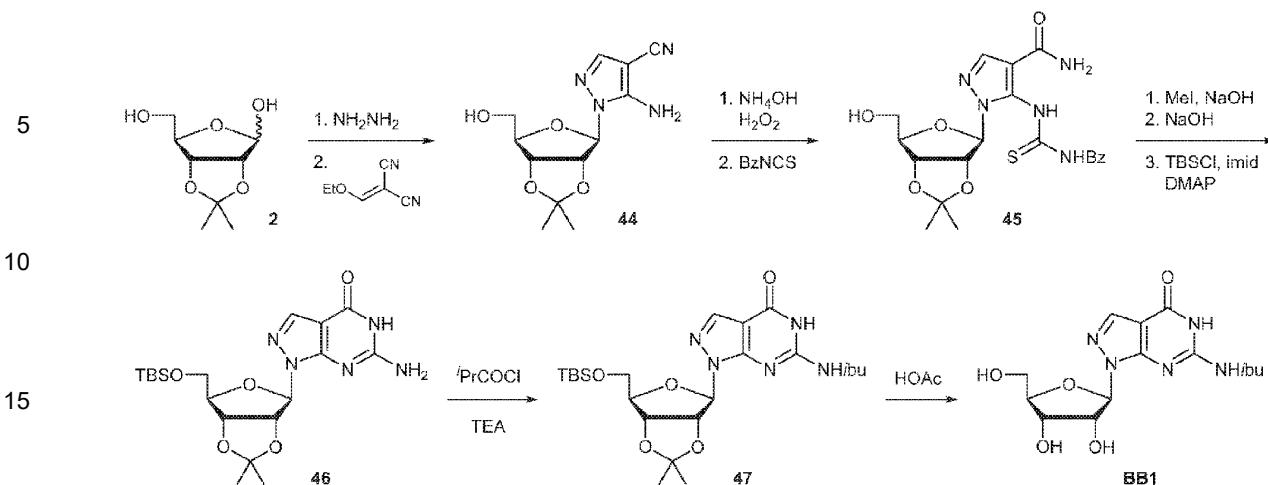
55

A una solución de 43 (0,5 g, 0,86 mmol) en MeOH (8 mL), THF (10 mL) y agua (2 mL) se añade solución acuosa de hidróxido de sodio (10 M, 0,34 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añade HOAc y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10 a 1/5) para dar a BA3 como un aceite (348 mg, 93 % de rendimiento).

Preparación de BB1:

60

65

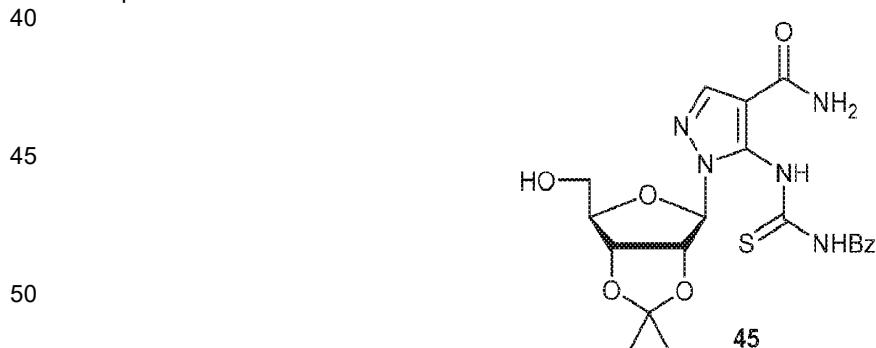


20 Etapa 1: pirazol 44



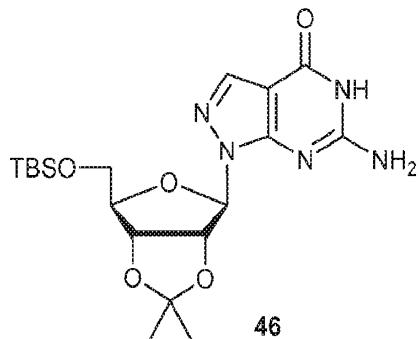
25 A una solución de 2 (75 g, 395 mmol) en MeOH (600 mL) se añade hidrato de hidrazina (120 mL) a 25 °C. Despues de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra y el residuo se disuelve en EtOH (600 mL) antes de la adición de (etoximetileno) malononitrilo (110 g, 901 mmol). Despues de agitar a 78 °C durante 30 minutos, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/20 a 1/15) para dar a 44 como un sólido amarillo pálido (42 g, 38 % de rendimiento).

35 Etapa 2: tiourea 45



40 A una solución de 44 (16,0 g, 57 mmol) en MeOH (75 mL) y agua (25 mL) se añade hidróxido de amonio (280 mL) y peróxido de hidrógeno (150 mL). Despues de agitar a 25 °C durante 16 horas, la mezcla se vierte en solución acuosa de sulfito de sodio (2 L) y despues se extrae con EA (700 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtran, y se concentran. Despues el residuo se disuelve en acetona (90 mL) antes de añadir isotiocianato de benzoilo (6,96 g, 42,7 mmol, 5,75 mL) a 25 °C. Despues de agitar a 60 °C durante 4 horas, la mezcla se concentra para dar a 45 en bruto como un sólido amarillo.

45 Etapa 3: pirazolopirimidina 46

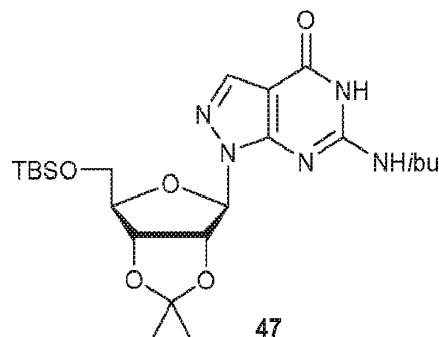


- 15 A una solución de 45 en bruto obtenido anteriormente en MeOH (150 mL) se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,7 M, 80 mL) seguido de yoduro de metilo (6,8 g, 47,9 mmol, 3,0 mL). Después de agitar a 20 °C durante 2 horas, la mezcla se neutraliza con HOAc a ~pH 6 seguido de la adición de agua (80 mL) y se extrae con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, y se concentran. Después el residuo se disuelve en MeOH (30 mL) y se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,4 M, 250 mL).

20 Después de agitar a 100 °C durante 2 horas, la mezcla se concentra y el residuo se coevapora con tolueno (200 mL x 3) y se disuelve en DCM (500 mL). Después se añaden imida (18,5 g, 271 mmol), DMAP (1,66 g, 13,6 mmol) y TBSCl (40,9 g, 271 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 18 horas, la mezcla se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 L) y la mezcla se extrae con EA (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/60 a 1/30) para dar a 46 como un sólido blanco (8,50 g, 34 % de rendimiento).

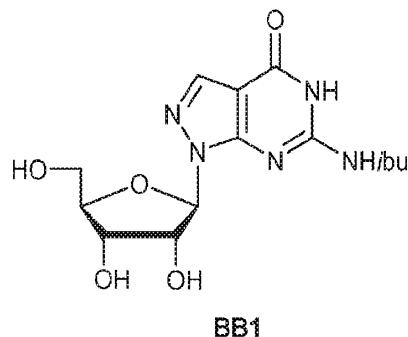
25

Etapa 4: isobutirato 47



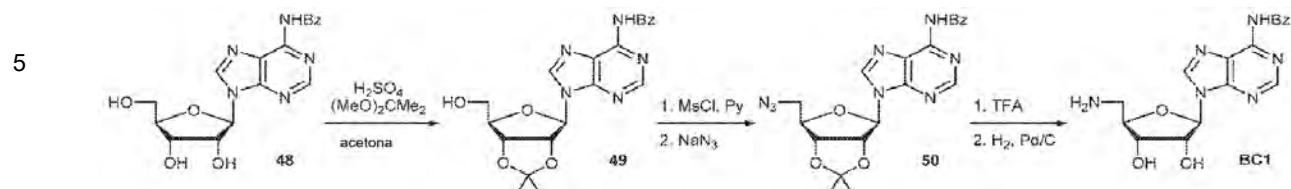
- 40 A una solución de 46 (23,4 g, 53,5 mmol) en Py (120 mL) se añade cloruro de isobutirilo (11,4 g, 107 mmol, 11,2 mL) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, se añade hidróxido de amonio (0,5 mL) y la mezcla se agita durante 30 minutos antes de concentrarse. Después el residuo se disuelve en EtAc (1,5 L), se lava con una solución acuosa saturada de hidróxido de amonio (500 mL × 3) y salmuera (500 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10 a 1/3) para dar a 47 como un sólido amarillo claro (24,0 g, 88 % de rendimiento). (MS: $[M+Na]^+$ 530,1)

Etapa 5: BB1

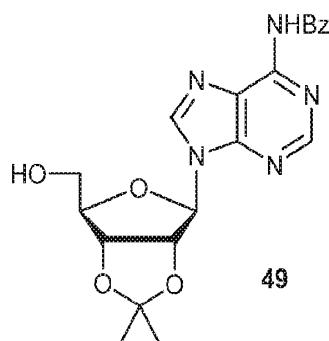


- Una solución de 47 (10,0 g, 19,7 mmol) en HOAc (6 mL) y agua (3 mL) se agita a 65 °C durante 5 horas. Despues la mezcla se concentra y se tritura con DCM (15 mL). El sólido se recoge mediante filtración para dar a BB1 en bruto como un sólido blanco (4,0 g). (MS: $[M+H]^+$ 354,0)

Preparación de BC1:

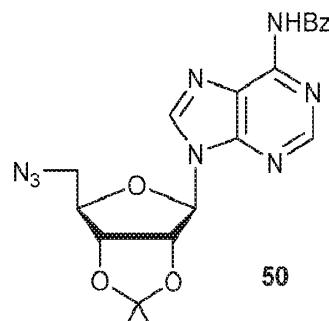


Etapa 1: acetónido 49



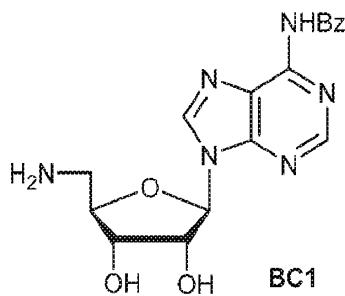
A una solución de 48 (50 g, 135 mmol) en acetona (500 mL) se añade 2,2-dimetoxipropano (85 g, 816 mmol, 100 mL) y ácido sulfúrico concentrado (1,32 g, 13,5 mmol, 0,72 mL). Después de agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). La solución se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/200 a 1/50) para dar a 49 como un sólido blanco (35 g, 63 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 412,1)

Etapa 2: azida 50



A una solución de 49 (5,0 g, 12,2 mmol) en Py (50 mL) se añade cloruro de metanosulfonilo (2,1 g, 18 mmol, 1,4 mL) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añade DCM (200 mL) y la solución se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguida de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentra. Después el residuo se disuelve en DMF (50 mL) seguido de la adición de azida de sodio (3,4 mL, 52,3 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 16 horas, se añade DCM (400 mL). La mezcla se lava con agua (300 mL), salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/1) para dar a 50 como un sólido amarillo claro (4,0 g). (MS: [M+H]⁺ 437,1)

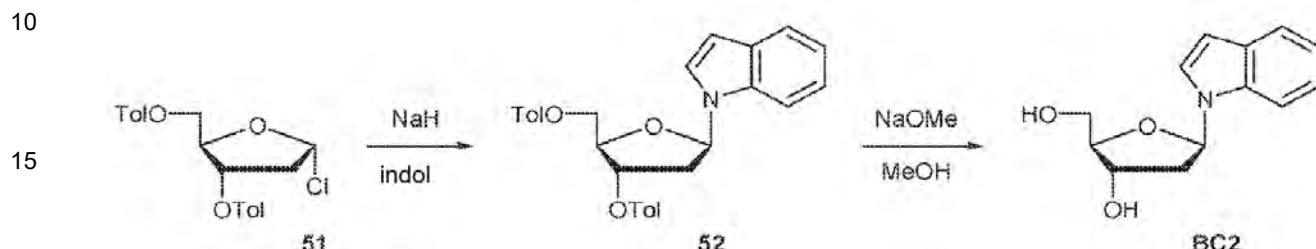
Etapa 3: BC1



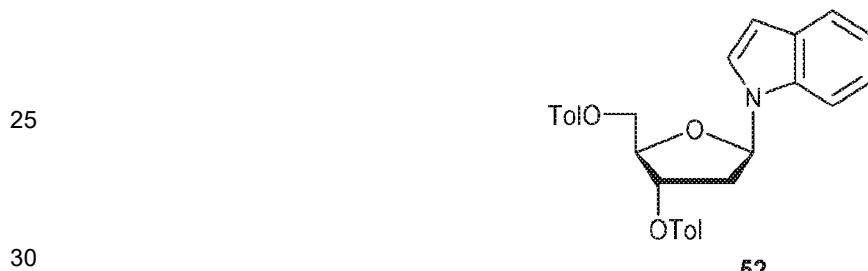
Una solución de 50 (50 g, 115 mmol) en TFA (125 mL) y agua (125 mL) se agita a 25 °C durante 5 horas antes de concentrarse, se coevapora dos veces con tolueno y se disuelve en MeOH (50 mL). Después la mezcla se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato de sodio (1 %) y se tritura con MTBE. El sólido se recoge, se lava con MTBE, se seca y se disuelve en DMF (400 mL). Después se añade Pd/C (10 % p/p, 10 g) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) a 25 °C durante 6 horas antes de filtrarse y concentrarse para dar a BC1 en bruto como un aceite amarillo (39 g). (MS: $[M+H]^+$ 371,1)

5

Preparación de BC2:

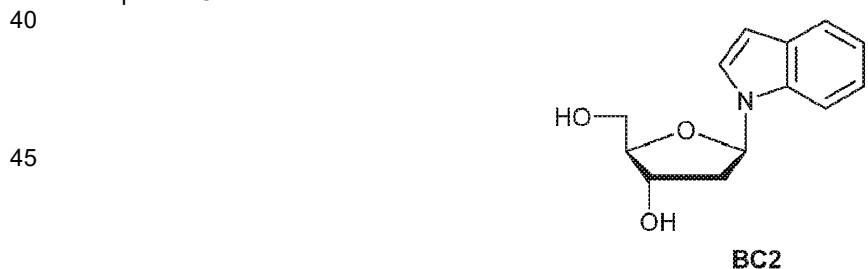


20 Etapa 1: indol 52



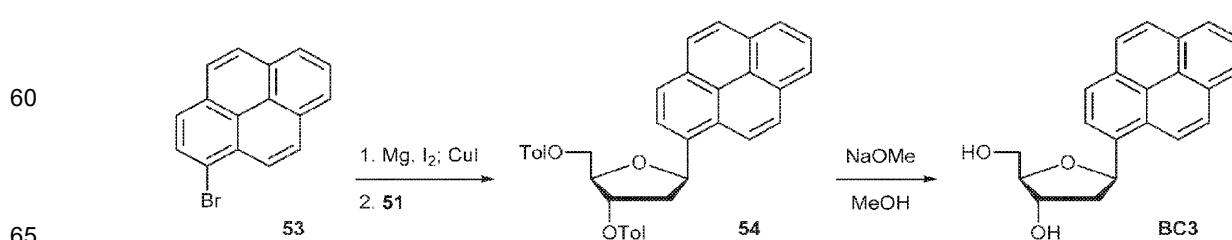
35 A una solución de indol (305 mg, 2,6 mmol) en MeCN (10 mL) se añade hidruro de sodio (160 mg, 4,0 mmol) a 0 °C y se agita durante 30 minutos antes de añadir a 51 (1,0 mL, 2,6 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL) y la mezcla se extrae con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos = 1/4) para dar a 52 como un aceite amarillo (886 mg, 71 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 470,2)

40 Etapa 2: BC2



55 A una solución de 52 (610 mg, 1,3 mmol) en MeOH (9 mL) se añade metóxido de sodio (5,4 M en metanol, 0,54 mL). Después de agitar durante 1 hora, se añade ácido clorhídrico (5 M, 0,5 mL) a 0 °C y la solución se agita durante 10 minutos antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/9) para dar el producto deseado como un sólido blanco (197 mg, 92 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 234,1)

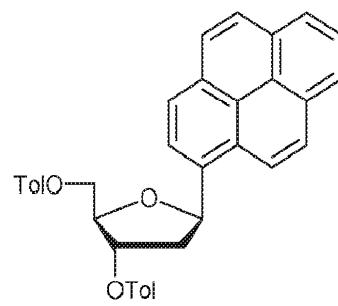
55 Preparación de BC3:



Etapa 1: pireno 54

5

10

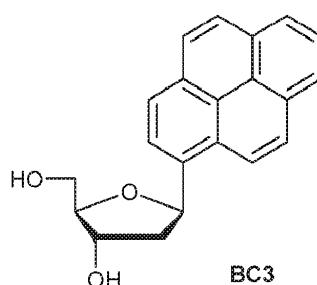


- 15 A una solución de 53 (560 mg, 2 mmol) en THF se añade magnesio (54 mg, 2,3 mmol) seguido de una pequeña cantidad de yodo. Después de agitar a 55 °C durante 3 horas, se añade yoduro de cobre (I) (213 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de añadir a 51 (367 mg, 0,98 mmol) a 40 °C. Después de agitar durante 2 horas, se añaden solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 mL) y DCM (20 mL). Las capas se separan y la capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se concentra y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos = 1/10 a 1/5) para dar a 54 como un sólido blanco (52 mg, 10 %).
- 20

Etapa 2: BC3

25

30



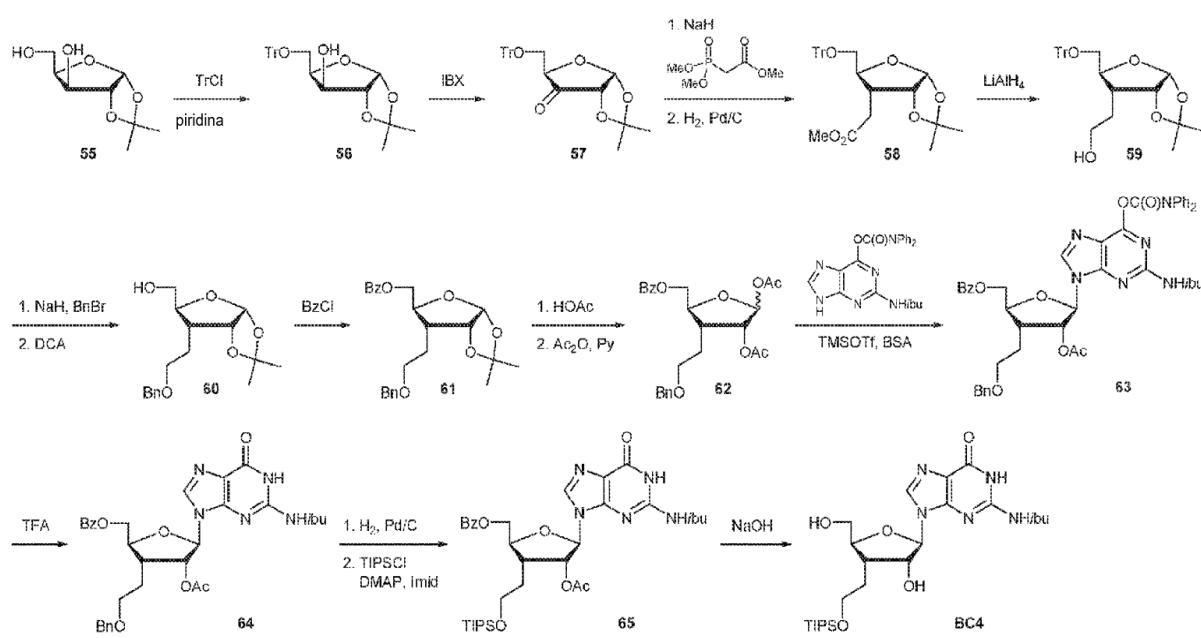
35

- A una solución de 54 (230 mg, 0,4 mmol) en MeOH (5 mL) se añade metóxido de sodio (al 30 % en MeOH, 0,23 mL, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se añade cloruro de amonio saturado (5 mL) y la mezcla se extrae por EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, y se concentran para a BC3 en bruto como un sólido blanco (150 mg).

40

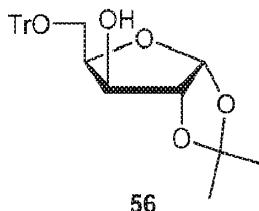
Preparación de BC4:

45



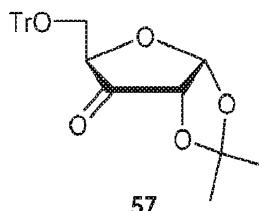
65

Etapa 1: alcohol 56



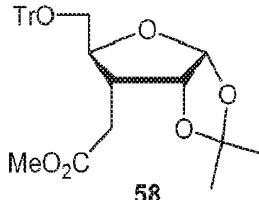
10 A una solución de 55 (91,4 g, 481 mmol) en Py (600 mL) se añade cloruro de tritilo (160,7 mL, 577 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 16 horas, la mezcla se concentra y se coevapora con tolueno por tres veces. Se reparte el residuo entre DCM (400 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (750 mL). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con DCM (400 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10 a 1/5) para dar a 56 como un sólido blanco (180,5 g, 87 % de rendimiento). (MS: $[M+Na]^+$ 455,0)

Etapa 2: cetona 57



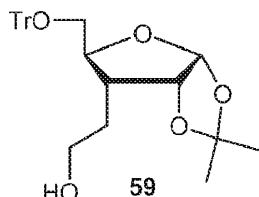
30 A una solución de 56 (176 g, 407 mmol) en MeCN (1,0 L) se añade IBX (228 g, 814 mmol). Después de agitar a 90 °C durante 6 horas, la mezcla se filtra y se concentra para dar a 57 en bruto como un aceite amarillo claro (175 g). (MS: $[M+Na]^+$ 453,0)

Etapa 3: éster 58



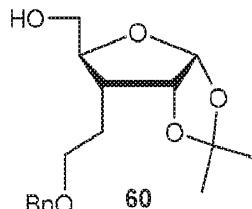
45 A una solución de hidruro de sodio (20,1 g, 502 mmol) en THF (1,0 L) se añade 2-dimetoxifosforilacetato de metilo (96,3 g, 529 mmol, 76,5 mL) a 0 °C gota a gota durante 15 minutos. Después de agitar durante 60 minutos, se añade gota a gota a 0 °C el 57 en bruto (175 g) obtenido anteriormente en THF (500 mL). Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, se añade agua (50 mL) a 0 °C y se eliminan los volátiles y se añade salmuera (500 mL). Después la mezcla se extrae con DCM (500 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, y se concentran. Después el residuo (198 g de los 216 g obtenido anteriormente) se disuelve en EA (500 mL) y se añade Pd/C (10 % p/p, 10 g). Después de agitar bajo atmósfera de hidrógeno (20 psi) a 25 °C durante 16 horas, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/15 a 1/10) para dar a 58 como un sólido blanco (120 g, 66 % de rendimiento) (MS: $[M+Na]^+$ 511,1)

Etapa 4: alcohol 59



65 A una solución de hidruro de litio y aluminio (6,21 g, 164 mmol) en THF (200 mL) se añade a 58 (20,0 g, 40,9 mmol) en THF (50 mL) lentamente a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, la reacción se inactiva mediante la adición secuencial de agua (6,2 mL), solución acuosa de hidróxido de sodio (15 %, 6,2 mL) y agua (18,6 mL). Después la mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10 a 1/4) para dar a 59 como un sólido blanco. (MS: $[M+Na]^+$ 483,2)

Etapa 5: alcohol 60

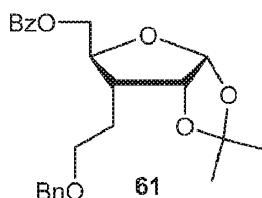


10 A una solución de hidruro de sodio (60 % p/p, 6,95 g, 174 mmol) en THF (200 mL) se añade a 59 (20,0 g, 43,4 mmol) en THF (80 mL) a -20 °C gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar a 25 °C durante 2 horas, se añade gota a gota bromuro de bencilo (22,3 g, 130 mmol, 15,5 mL) y la mezcla se agita a 80 °C durante 16 horas antes de añadir agua (2 mL) a 0 °C. La mezcla se diluye con agua (200 mL) y se extrae con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, y se concentran. Después el residuo se disuelve en DCM (200 mL) y se añade DCA (5,48 g, 42,5 mmol, 12,0 mL). Después de agitar a 25 °C durante 3 horas, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C. La mezcla después se extrae con DCM (150 mL x 3). El solvente orgánico combinado se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 1/2) para dar a 60 como un aceite amarillo (12,1 g, 90 % de rendimiento).

15

20

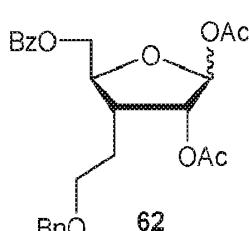
Etapa 6: benzoato 61



30 A una solución de 60 (24,0 g, 78 mmol) en DCM (500 mL) se añade cloruro de benzoilo (16,4 g, 116,7 mmol, 13,6 mL) y TEA (23,6 g, 233,5 mmol, 32,4 mL). Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/15 a 1/10) para dar a 61 como un aceite amarillo claro (30,0 g, 93 % de rendimiento). (MS: [M+Na]⁺ 435,1)

35

Etapa 7: acetato 62

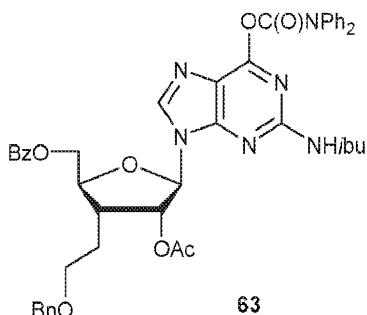


45 Una mezcla de 61 (29,0 g, 70,3 mmol) y agua (3,0 mL) en HOAc (220 mL) se agita a 70 °C durante 16 horas antes de añadir solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla después se extrae con DCM (400 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentran y el residuo se disuelve en Py (30 mL) seguido de la adición de Ac₂O (28,5 g, 280 mmol, 26 mL). Después de agitar a 20 °C durante 16 horas, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla después se extrae con DCM (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10 a 1/5) para dar a 62 como un sólido blanco (31,1 g, 97 % de rendimiento). (MS: [M+Na]⁺ 479,1)

50

55

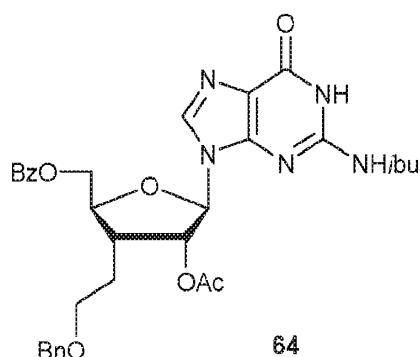
Etapa 8: purina 63



A una suspensión de O^6 -difenilcarbamilo- N^6 -isobutirilguanina (5,47 g, 13,1 mmol) en MeCN (150 mL) se añade BSA (11,6 g, 57,0 mmol, 14,1 mL) a 20 °C. Después de agitar a 63 °C durante 30 minutos, se eliminan los volátiles y el residuo se disuelve en MeCN (200 mL) antes de añadir a 62 (5,00 g, 11,0 mmol) en MeCN (50 mL) y TMSOTf (3,65 g, 16,4 mmol, 3,0 mL) a -15 °C. Después de agitar a 63 °C durante 50 minutos, la mezcla se enfriá a 0 °C, se vierte en

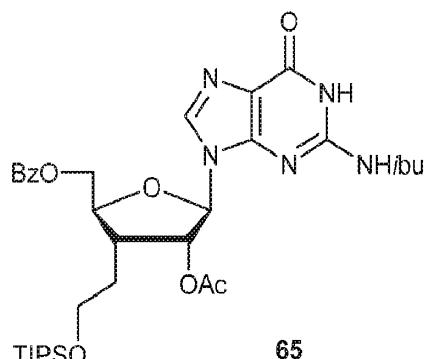
5 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con EA (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentran y se purifican mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EA/PE = 1/3 a 1/1) para dar a 63 como un sólido blanco. (MS: $[M+H]^+$ 813,1)

10 Etapa 9: guanosina 64



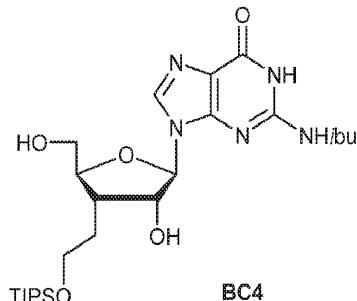
Una solución de 63 (16,2 g, 19,9 mmol) en una solución acuosa de TFA al 90 % (60 mL) se agita a 20 °C durante 30 minutos antes de verterse en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C y se extrae con EA (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentran y se purifican mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EA/PE = 1/1 a 1/0) para dar a 64 como un sólido blanco (11,4 g, 93 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 618,1)

Etapa 10: éter silílico 65



A una solución de 64 (15,0 g, 24,3 mmol) en EtOH (500 mL) se añade Pd/C (10 % p/p, 2,0 g) y ácido clorhídrico concentrado (10 gotas). Después de agitar a 50 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 15 horas, la mezcla se filtra y el sólido se lava con EtOH (100 mL x 3). El filtrado se concentra y un tercio del residuo se disuelve en DMF (60 mL) seguido de la adición de Imid (1,57 g, 23,0 mmol), DMAP (46,9 mg, 0,38 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (2,22 g, 11,5 mmol, 2,5 mL). Después de agitar a 20 °C durante 16 horas, se añaden solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y agua (100 mL). Después la mezcla se extrae con EA (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 2/1) para dar a 65 como un sólido blanco (4,52 g, 86 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 684,4)

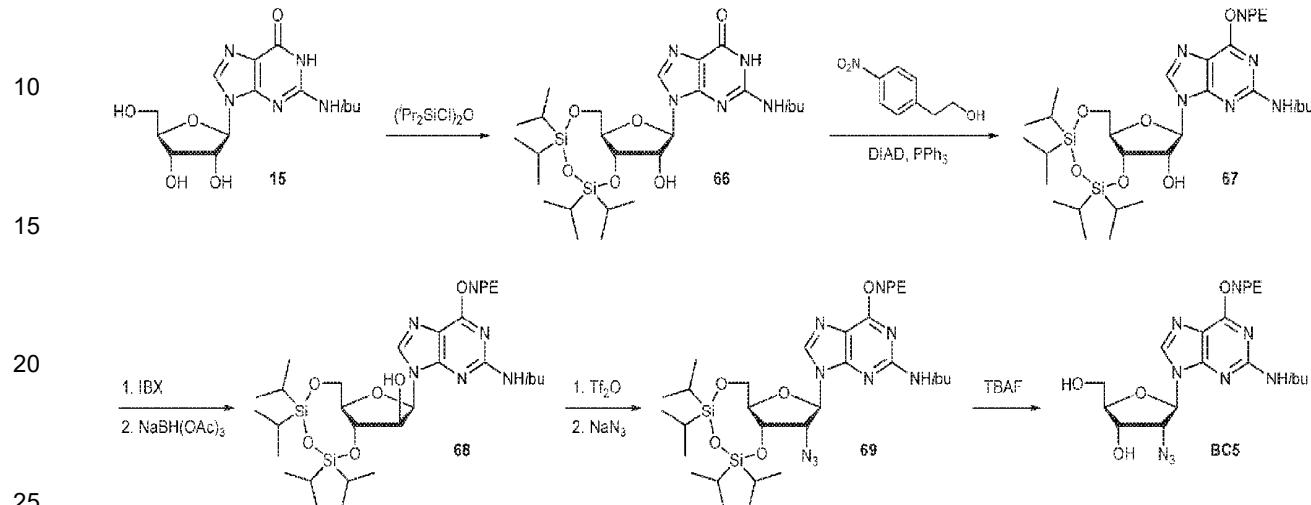
Etapa 11: BC4



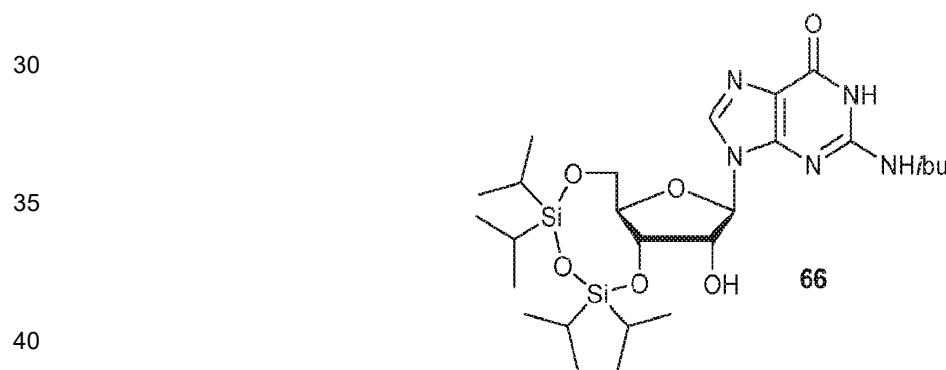
A una solución de 65 (3,0 g, 4,4 mmol) en EtOH (30 mL) se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 31 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla se neutraliza mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico (1 N) y HOAc a 0 °C. Después se añade tolueno (30 mL) y la mezcla se concentra para dar a BC4 en bruto como un sólido blanco (3,0 g). (MS: [M+H]⁺ 538,2)

5

Preparación de BC5:

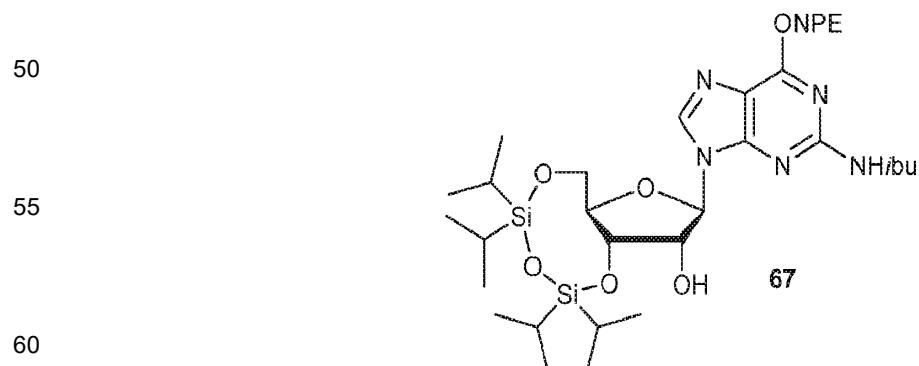


Etapa 1: alcohol 66



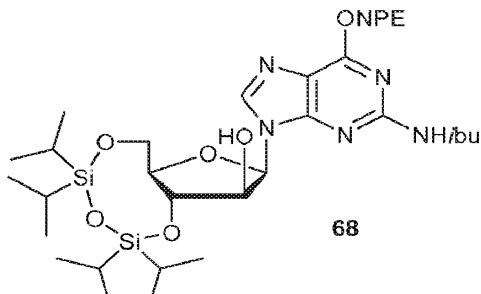
A una solución de 15 (2,0 g, 5,66 mmol) en Py (56 mL) a 0 °C se añade lentamente 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (1,79 g, 5,66 mmol, 1,8 mL). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos y a 25 °C durante 12 horas, la solución se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20) para dar a 66 (1,6 g, 47 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 596,3)

Etapa 2: purina 67



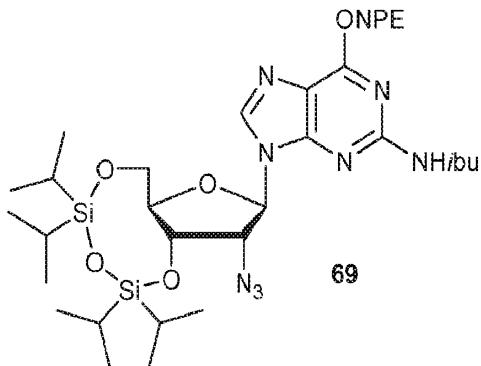
A una solución de 66 (8,0 g, 13,5 mmol) y 2-(4-nitrofenil)etanol (3,37 g, 20,2 mmol) en THF (100 mL) se añade lentamente DIAD (6,81 g, 33,7 mmol, 6,6 mL) y PPh3 (8,83 g, 33,7 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 12 horas, se añade agua (5 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20) para dar a 67 como un sólido amarillo pálido (4,5 g, 44 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 745,3)

Etapa 3: alcohol 68



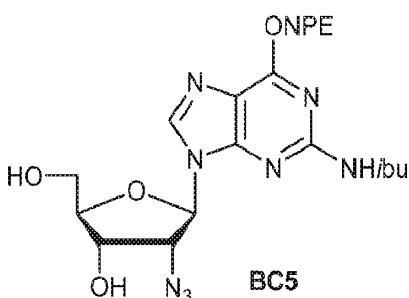
A una solución de 67 (4,20 g, 5,64 mmol) en MeCN (40 mL) a 25 °C, se añade IBX (3,16 g, 11,3 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 12 horas, la mezcla se filtra y se concentra y se disuelve en THF (50 mL). Después se añade lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (5,7 g, 27,0 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 6 horas, se añade agua (5 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20) para dar a 68 como un aceite amarillo pálido (1,0 g, 33 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 745,3)

Etapa 4: azida 69



A una solución de 68 (2,2 g, 2,95 mmol) y DMAP (1,44 g, 11,8 mmol) en DCM (140 mL) y Py (10 mL) se añade lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (1,33 g, 4,72 mmol, 0,78 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1,5 horas, la mezcla se concentra. Después el residuo se disuelve en DMF (10 mL) y se añade azida sódica (0,49 g, 7,53 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 6 horas, la solución se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa (MeOH/agua con 0,1 % HCOOH: 40-100 %) para dar a 69 como un sólido amarillo pálido (1,50 g, 79 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 770,4)

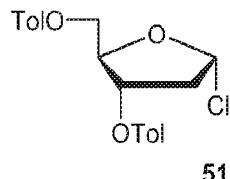
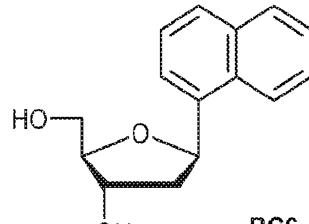
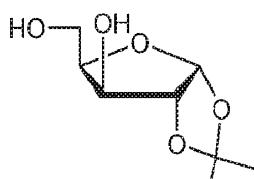
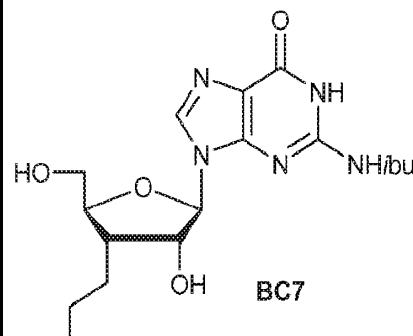
Etapa 5: BC5



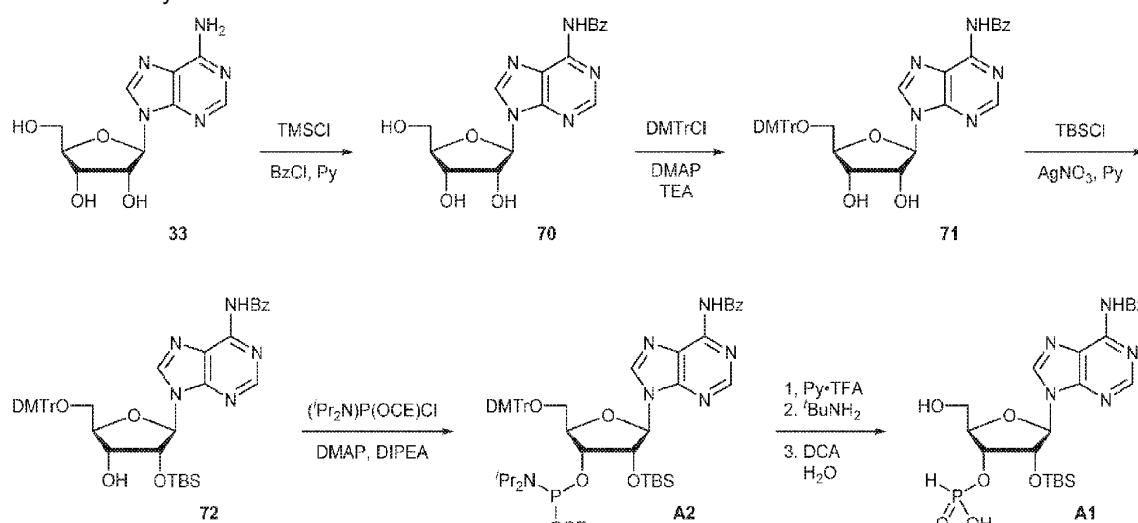
A una solución de 69 (2,50 g, 3,25 mmol) en THF (12 mL) se añade lentamente TBAF (13,1 g, 50,1 mmol) y HOAc (1,50 g, 25,0 mmol, 1,43 mL) a 15 °C. Después de agitar a 15 °C durante 12 horas, la mezcla se concentra. Después el residuo se disuelve en DCM (20 mL), se lava con agua (5 mL × 2), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/20) para dar a BC5 como un sólido amarillo pálido (900 mg, 53 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 528,2)

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el método anterior para los Intermedios BC3 y BC4.

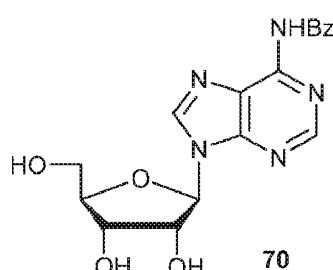
Tabla 1. Intermediarios BC6 y BC7

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
		BC3
		BC4

Preparación de A1 y A2:



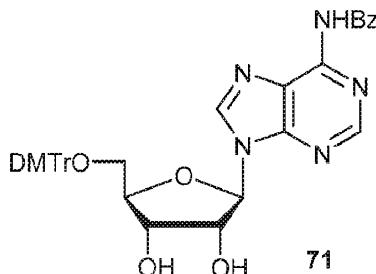
Etapa 1: benzoato 70



65 A una solución de 33 (120 g, 449 mmol) en Py (1,0 L) se añade TMSCl (390 g, 3,59 mol, 454 mL). Despues de agitar a 0 °C durante 2 horas, se añade gota a gota cloruro de benzoilo (316 g, 2,25 mol, 261 mL) y la mezcla se agita a 25 °C durante 14 horas antes de enfriar a 0 °C. Despues se añade agua (240 mL) y la mezcla se agita a 25 °C durante

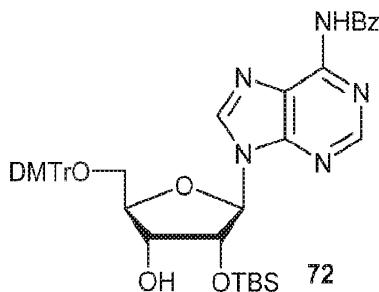
30 minutos antes de añadir hidróxido de amonio (460 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra para dar a 70 como un sólido blanco (150 g, 90 % de rendimiento).

Etapa 2: diol 71



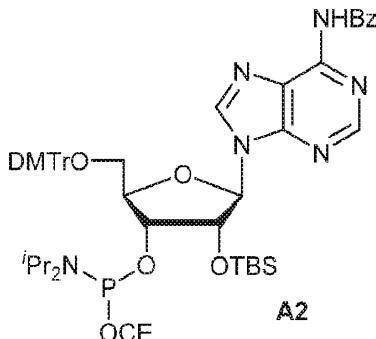
A una solución de 70 (150 g, 404 mmol) en Py (500 mL) se añade DMTrCl (274 g, 808 mmol), TEA (81,8 g, 808 mmol, 112 mL) y DMAP (4,93 g, 40,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, se añade una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 L) y la mezcla se extrae con EtOAc (600 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE 1/4 a 1/2 después MeOH/DCM 1/100 a 1/20) para dar a 71 como un sólido blanco (65,0 g, 24 % de rendimiento).

Etapa 3: éter silílico 72



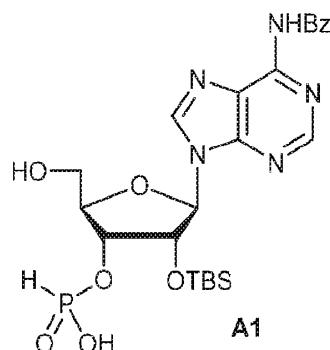
A una solución de 71 (65,0 g, 96,5 mmol) en Py (500 mL) se añade nitrato de plata (32,8 g, 193 mmol) y TBSCl (29,1 g, 193 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añade una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 L) y la mezcla se extrae con EtOAc (600 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/4 a 1/1) para dar a 72 como un sólido blanco (20,0 g, 26 % de rendimiento).

Etapa 4: A2



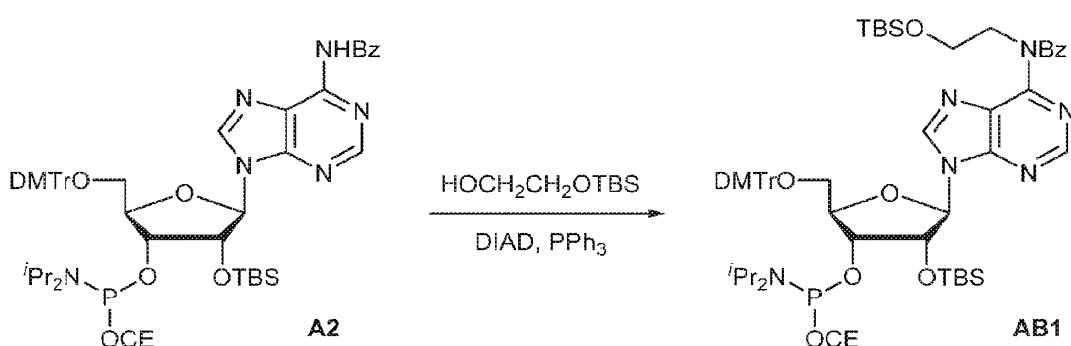
A una solución de 72 (12,0 g, 15,2 mmol) en DIPEA (15 mL) y DCM (30 mL) se añade DMAP (744 mg, 6,09 mmol) y 2-cianoetilo N,N-diisopropilclorofosforamidita (5,41 g, 22,9 mmol) a 25 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (EA/PE = 1/4 a 1/1) para dar a A2 como un sólido blanco (13,0 g, 86 % de rendimiento).

Etapa 5: A1



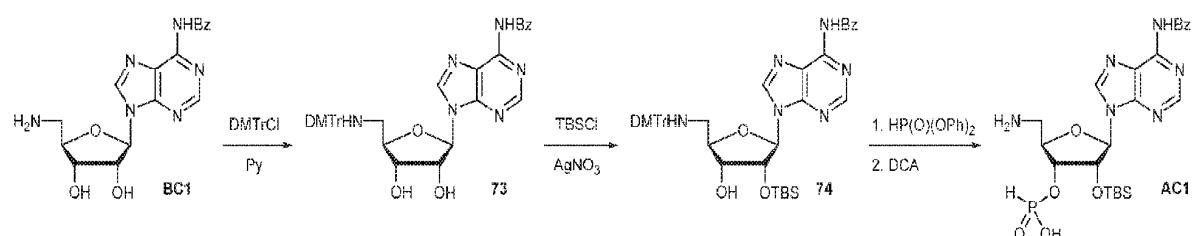
15 A una solución de A2 (3,8 g, 3,9 mmol) en MeCN (20 mL) se añade agua (0,1 mL) y trifluoroacetato de piridinio (1,1 g, 5,8 mmol) a 25 °C y se agita durante 5 minutos antes de añadir *terc*-butilamina (14,0 g, 0,19 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se eliminan los volátiles y el residuo se disuelve en DCM (20 mL). Después se añade una solución de DCA (1,9 g, 14,6 mmol) en DCM (20 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se añade TEA (3 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1%/agua = 0% a 100%) para dar la sal de A1•TEA como un sólido blanco (1,5 g, 71 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 549,2)

Preparación de AB1:

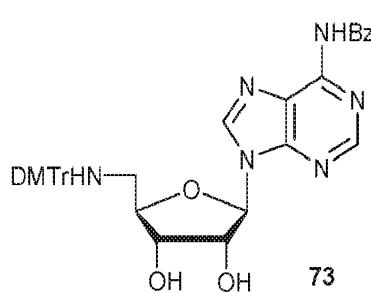


A una solución de A2 (494 mg, 0,5 mmol) y trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmol) y 2-(*terc*-butildimetilsiloxi)etanol (132 mg, 0,75 mmol) en THF (5 mL) se añade DIAD (0,15 mL, 0,75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/hexanos = 1/9 a 1/4) para dar a AB1 como un sólido blanco (230 mg, 40 % de rendimiento).

Preparación de AC1:

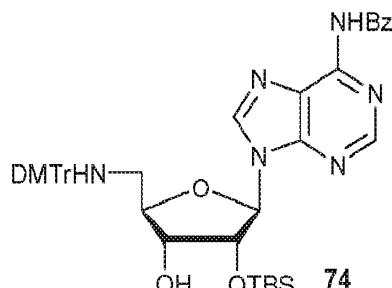


Etapa 1: diol 73



5 A una solución de BC1 en bruto (39 g) en Py (40 mL) se añade DMTrCl (35,9 g, 106 mmol) a 0 °C. Despues de agitar a 25 °C durante 16 horas, se añade MeOH (50 mL) y la mezcla se concentra. Despues el residuo se disuelve en DCM (600 mL), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se concentra y se purifica mediante chromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/50) para dar a 73 como un sólido amarillo pálido (34,0 g, 48 % de rendimiento en dos etapas). (MS: [M+H]⁺ 673,2)

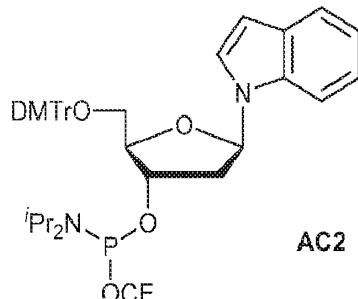
Etapa 2: éter silílico 74



A una solución de BC2 (348 mg, 1,49 mmol) en Py (15 mL) se añade DMAP (18 mg, 0,15 mmol) y DMTrCl (0,66 g, 1,94 mmol). Despues de agitar durante la noche, se añade MeOH (3 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografia en columna de gel de sílice (EA/hexanos = 1/4) para dar a 75 (662 mg, 83 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 536,2)

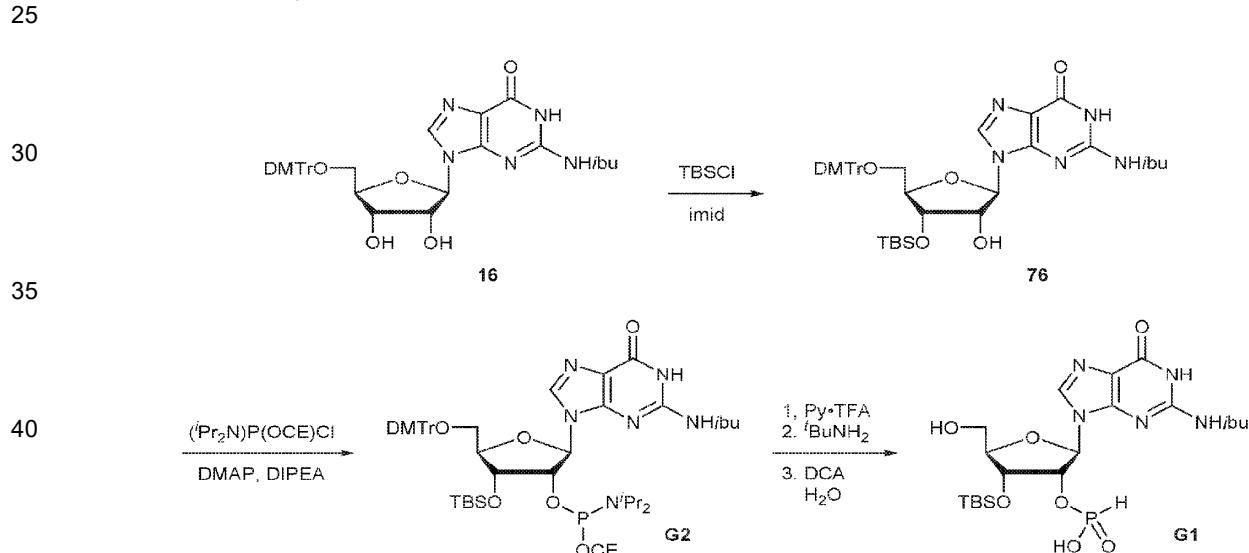
5

Etapa 2: AC2

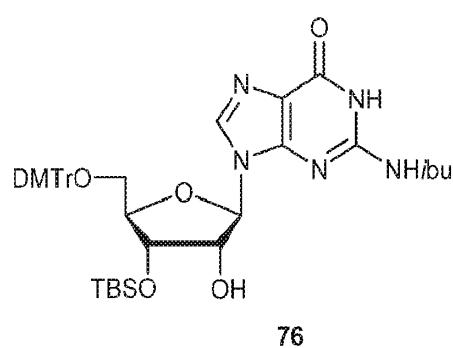


20 A una solución de 75 (0,2 g, 0,37 mmol) en DCM (4 mL) se añade DIEPA (0,15 g, 1,2 mmol, 0,2 mL) y 2-cianoethyl *N,N*-diisopropilcloroforamidita (0,14 g, 0,56 mmol, 0,13 mL). Despues de agitar durante 4 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografia en columna de gel de sílice (EA/hexanos con 1 % TEA = 1/4) para dar a AC2 (232 mg, 85 % de rendimiento). (MS: $[M-N^iPr_2+H_2O]^+$ 653,2)

25 Preparación de G1 y G2:

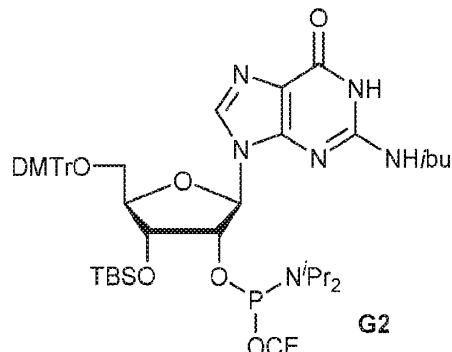


50



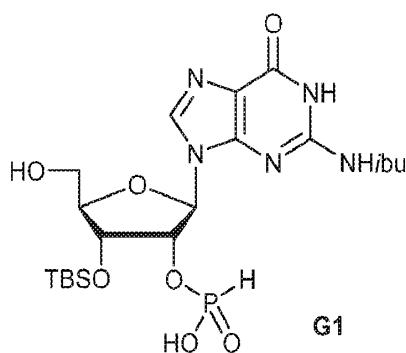
60 A una solución de 16 (11,0 g, 16,8 mmol) en DCM (80 mL) se añade TBSCl (7,59 g, 50,3 mmol) e Imid (3,43 g, 50,3 mmol). Despues de agitar a 25 °C durante 16 horas, la mezcla se añade solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 30 mL) y la mezcla se extrae con DCM (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografia en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 1/1) para dar a 76 como un sólido blanco (2,1 g, 16 % de rendimiento).

65 Etapa 2: G2



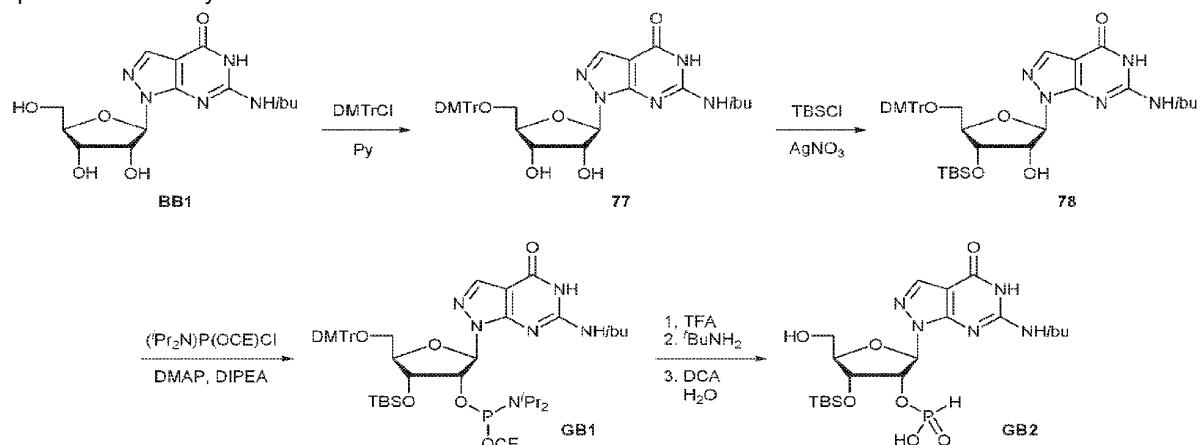
15 A una solución de 76 (900 mg, 1,17 mmol) en THF (4,0 mL) y DIEPA (4,0 mL) se añade DMAP (14,3 mg, 0,12 mmol) seguido de 2-cianoethyl *N,N*-diisopropilclorofosforamidita (415 mg, 1,76 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a 20-25 °C durante 2 horas, se añade una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 15 mL) a 0 °C. Después la mezcla se diluye con agua (15 mL) y se extrae con EA (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (10 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifica mediante 20 cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/PE = 1/10 a 1/3) para dar a G2 como un sólido blanco (600 mg, 53 % de rendimiento).

Etapa 3: G1



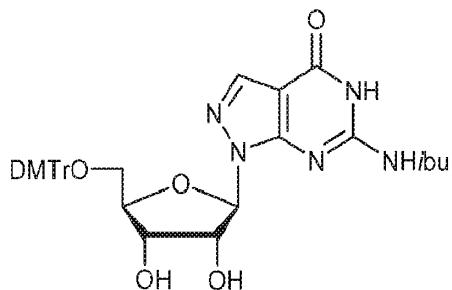
A una solución de G1 (7,0 g, 7,22 mmol) en MeCN (30 mL) se añade agua (0,11 mL) y trifluoroacetato de piridinio (4,18 g, 21,7 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 15 minutos, se añade *terc*-butilamina (37 mL) y la mezcla se agita a 25 °C durante 45 minutos antes de concentrarse. Después el residuo se disuelve en DCM (30 mL) y se añade gota a gota una solución de DCA en DCM (6 % v/v, 30 mL). Después de agitar a 20-25 °C durante 30 minutos, se añaden DCM (30 mL) y TEA (4 mL). Después la mezcla se concentra, se disuelve en una mezcla de MeCN (5 mL) y agua (5 mL) y se purifica mediante cromatografía líquida de presión media de fase inversa C18 (MeCN con 0,1 % TEA/agua = 0 % a 60 %) para dar la sal G1•TEA como un sólido amarillo (2,30 g, 56 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 532,3)

Preparación de GB1 y GB2:



65 Etapa 1: diol 77

5

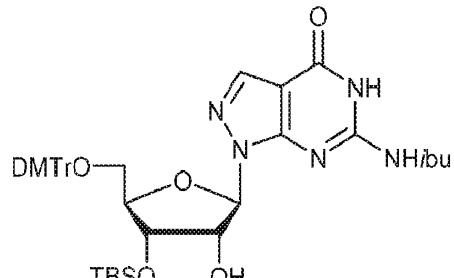


77

- 15 A una solución de dos lotes del BB1 en bruto (8,0 g) obtenido anteriormente en Py (50 mL) se añade DMTrCl (9,2 g, 27,2 mmol). Después de agitar a 20-30 °C durante 1 hora, se añade MeOH (10 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/5 a MeOH/DCM = 1/20) para dar a 77 como un sólido amarillo (11,0 g, 30 % de rendimiento en dos etapas). (MS: $[M+Na]^+$ 678,2)

20 Etapa 2: éter silílico 78

25

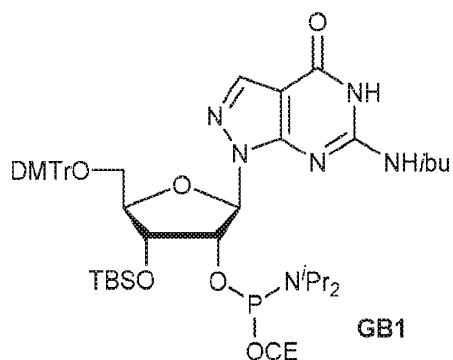


78

- 35 A una solución de 77 (9,0 g, 14,0 mmol) en Py (50 mL) se añade TBSCl (2,48 g, 16,5 mmol) y nitrato de plata (5,83 g, 34,3 mmol). Después de agitar a 25-30 °C durante 30 minutos, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla después se extrae con DCM (200 mL × 2), y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10 a 1/5 a 1/3) para dar a 78 como una espuma blanca (1,50 g, 40 14 % de rendimiento). (MS: $[M+Na]^+$ 792,2)

Etapa 3: GB1

45



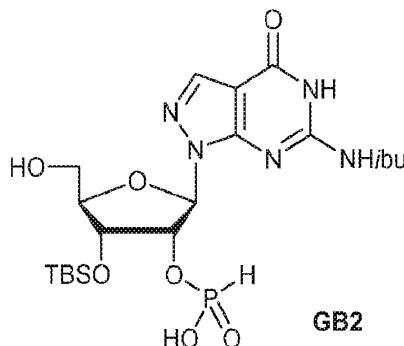
GB1

50

- 55 A una solución de 78 (2,50 g, 3,3 mmol) en DIEPA (5 mL) y DCM (5 mL) se añade DMAP (200 mg, 1,62 mmol) y 2-cianoethyl *N,N*-diisopropilclorofosforamidita (1,0 g, 4,22 mmol). Después de agitar a 20-25 °C durante 2 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/10 a 1/4) para dar a GB1 como una espuma blanca (2,30 g, 73 % de rendimiento).

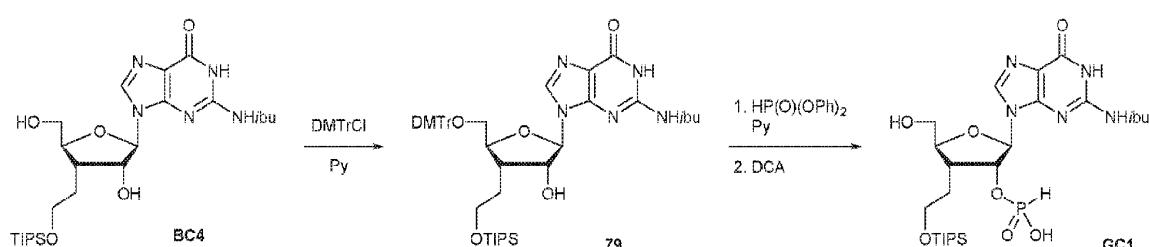
60 Etapa 4: GB2

65

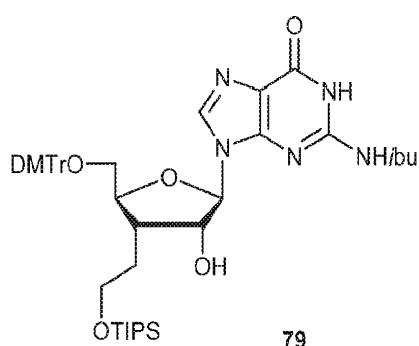


15 A una solución de GB1 (2,30 g, 2,4 mmol) en MeCN (2,0 mL) se añade agua (0,11 mL, 6,1 mmol) y trifluoroacetato de piridinio (687 mg, 3,56 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25-30 °C durante 30 minutos, la mezcla se concentra y el residuo se disuelve en MeCN (20 mL) antes de añadir *terc*-butilamina (10,5 g, 144 mmol, 15,0 mL). Después de agitar a 25-30 °C durante 30 minutos, la mezcla se concentra y se añade DCM (20 mL) seguido de la adición de una solución de DCA en DCM (6 % v/v, 18,2 mL). La mezcla se agita a 25-30 °C durante 30 minutos antes de neutralizarse por TEA a ~pH 7, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa C18 (MeCN con 0,1 % TEA/agua = 0 % a 40 %) para dar a GB2 como un sólido blanco (800 mg, 63 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 532,0)

Preparación de GC1

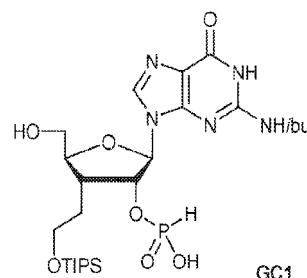


Etapa 1: alcohol 79



A una solución de BC4 (1,97 g, 2,4 mmol) en Py (20 mL) se añade DMTrCl (984 mg, 2,90 mmol) a 25 °C. Después de agitar durante 3 horas, se añade MeOH (30 mL), la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida básica sobre gel de sílice (EA/PE = 1/5 a 4/1) para dar a 79 como un polvo amarillo claro (1,65 g, 82 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 840,2)

Etapa 2: GC1



5 A una solución de 79 (2,0 g, 2,38 mmol) en Py (15 mL) se añade fosfito de difenilo (1,7 g, 7,1 mmol, 1,4 mL). Despues de agitar a 20 °C durante 30 minutos, se añade solucion acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) y la mezcla se agita durante 1 hora. Despues la mezcla se extrae con EA (30 mL x 3). Las capas organicas combinadas se lavan con solucion acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y salmuera (20 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. Despues el residuo se disuelve en DCM (40 mL) seguido de la adicion de agua (0,4 mL) y DCA (6 % v/v en DCM, 40 mL). Despues de agitar a 20 °C durante 15 minutos, la mezcla se neutraliza por TEA a ~pH 7, se concentra y se purifica mediante cromatografia en columna de gel de silice de fase inversa (MeCN/agua = 25 % a 90 %) para dar a GC1 como un sólido blanco (1,3 g, 90 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 602,1)

10 Preparación de GC2:

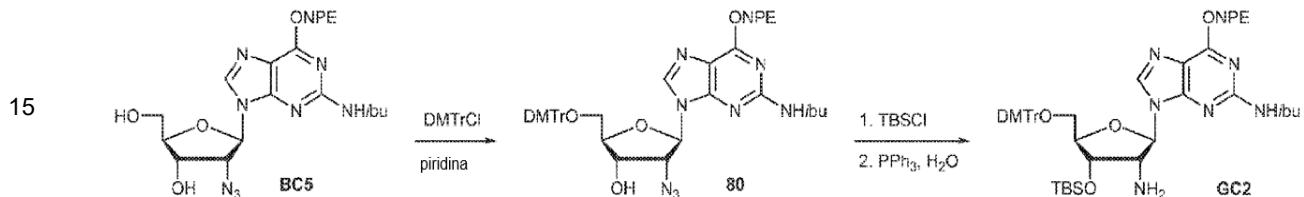
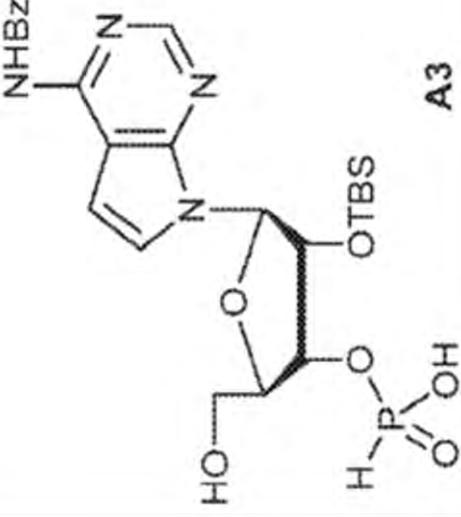
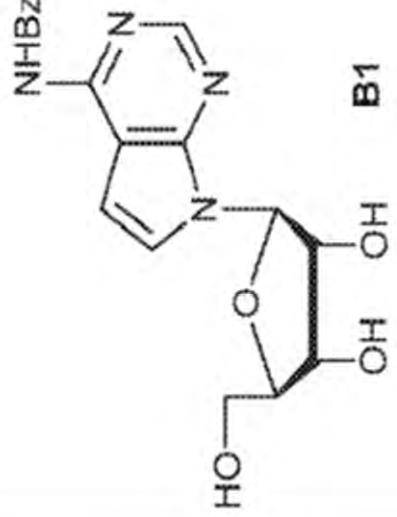
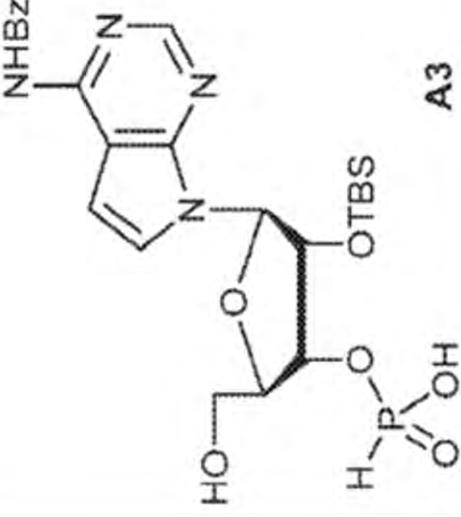
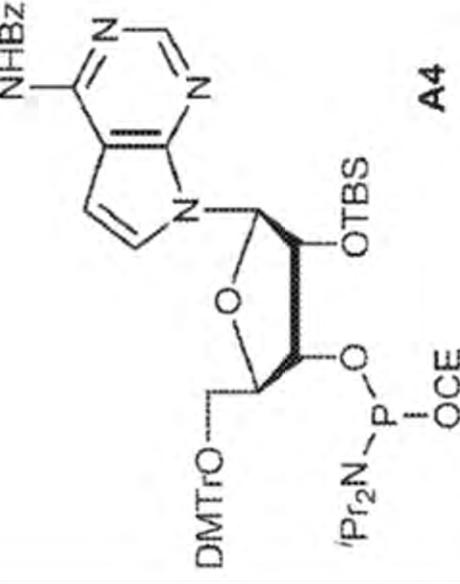


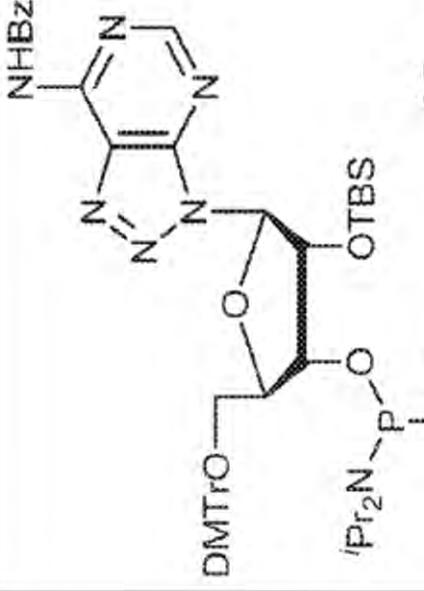
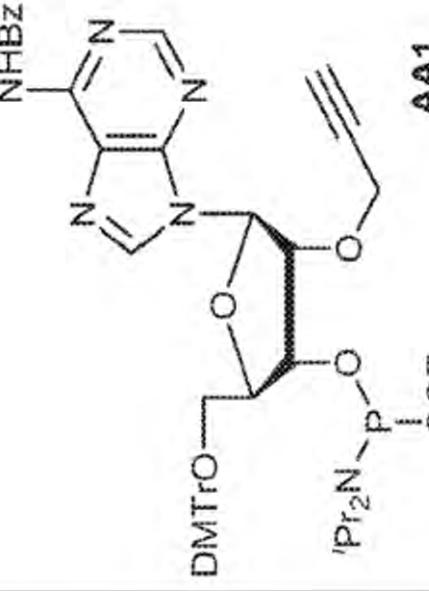
Tabla 2. Intermediarios A1 a A5, AA1, AA2, AB1, AC1 a AC6, G1 a G7, GA1, GB1 a GB3 y GC1 a GC5

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
	 HO- O-P(OH)2- OH	33
	 HO- O-P(OH)2- OH	A1

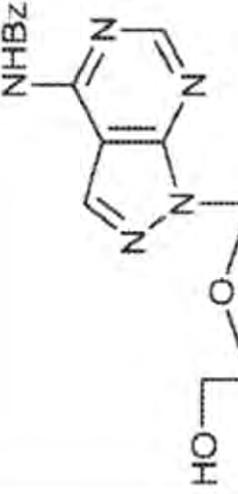
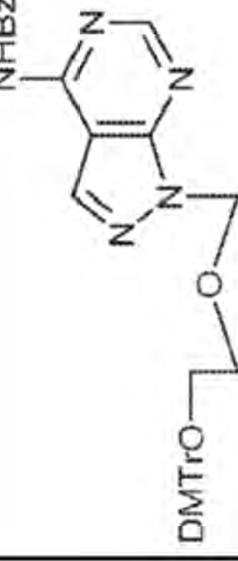
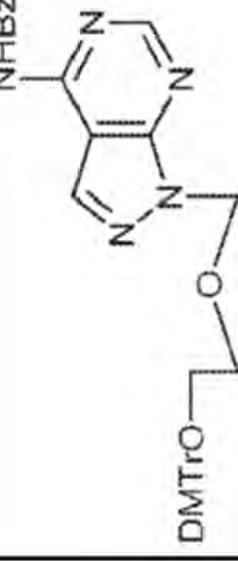
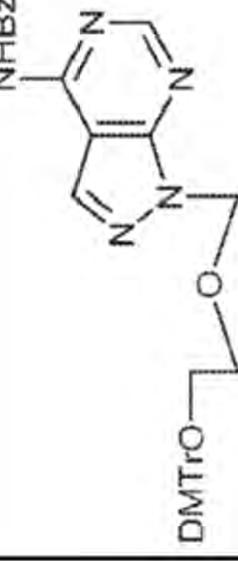
(continuación)

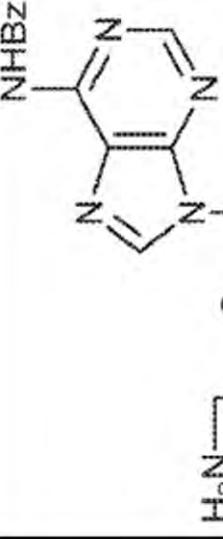
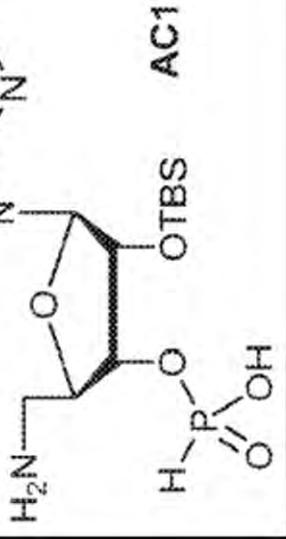
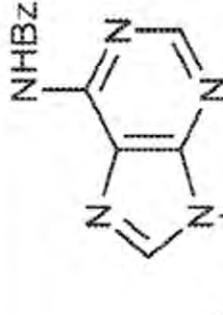
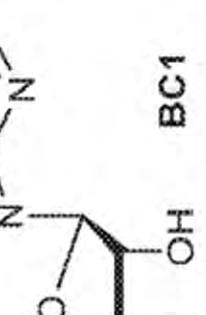
Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
	 <p>A1</p>	
 <p>B1</p>	 <p>A3</p>	<p>A2</p>  <p>A4</p>

(continuación)

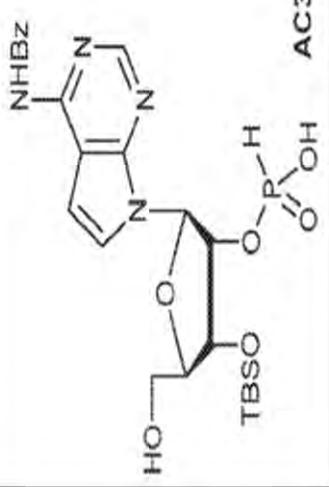
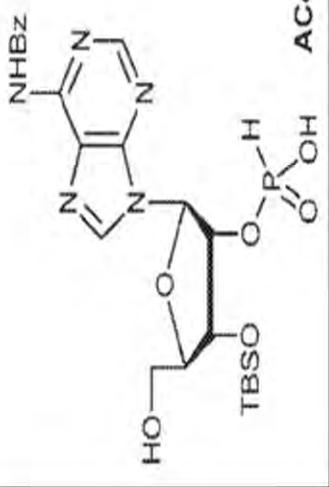
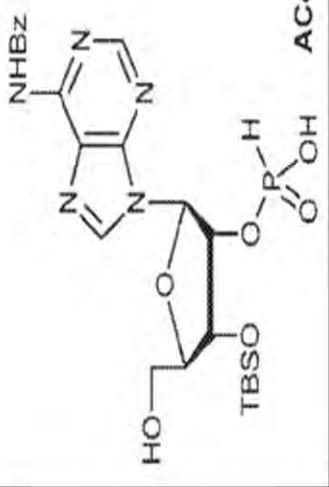
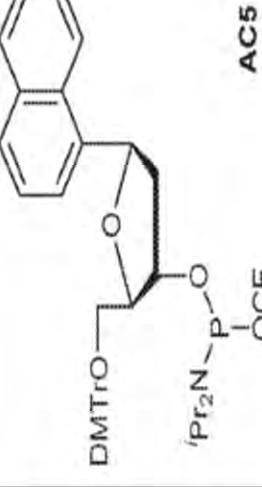
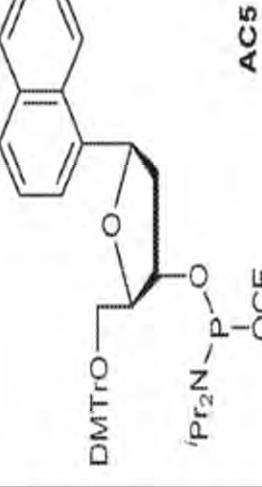
Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
NHBz	 A2	
NHBz	 A2	AA1

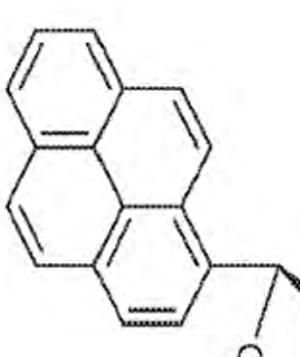
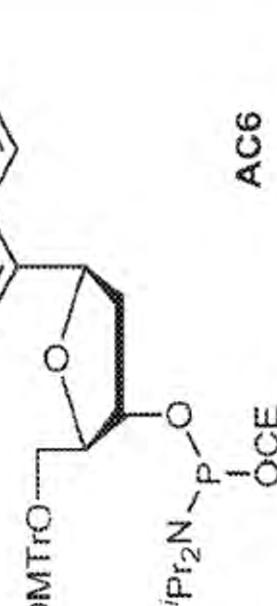
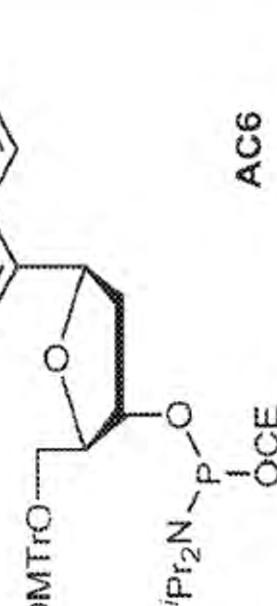
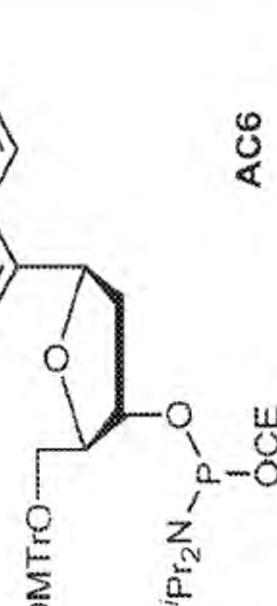
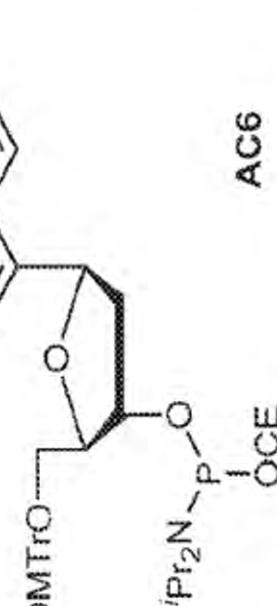
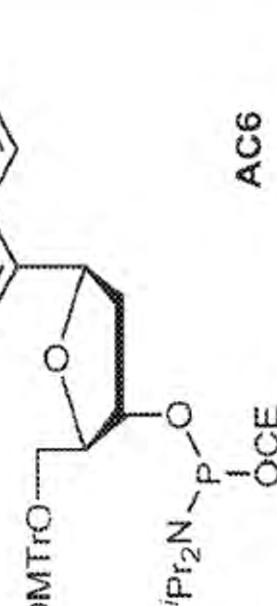
(continuación)

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
		A2
		AA2

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
 NHBz	 H ₂ N	AC1
 NHBz	 OH OH	BC1

(continuación)

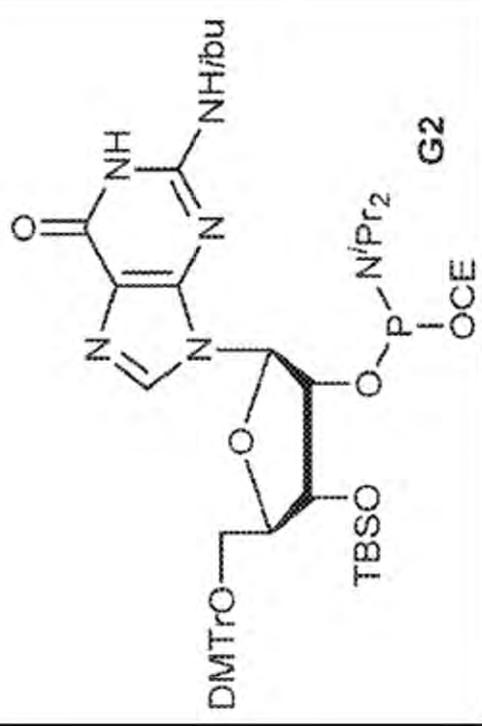
Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
B1		G1
33		G1
		AC2
		AC5
		BC6

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
	 AC6	AC2
	 AC6	G1
	 AC6	G1

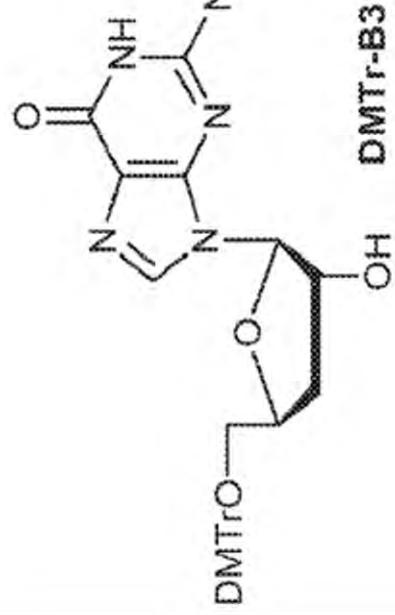
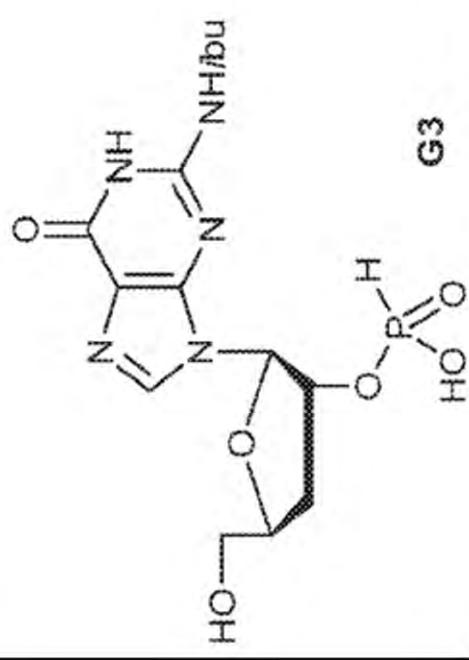
(continuación)

37

G2



G1



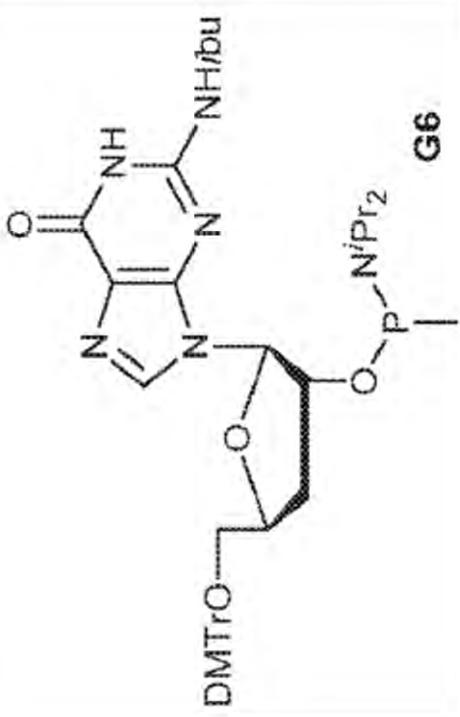
(continuación)

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
		G1
		G2

(continuación)

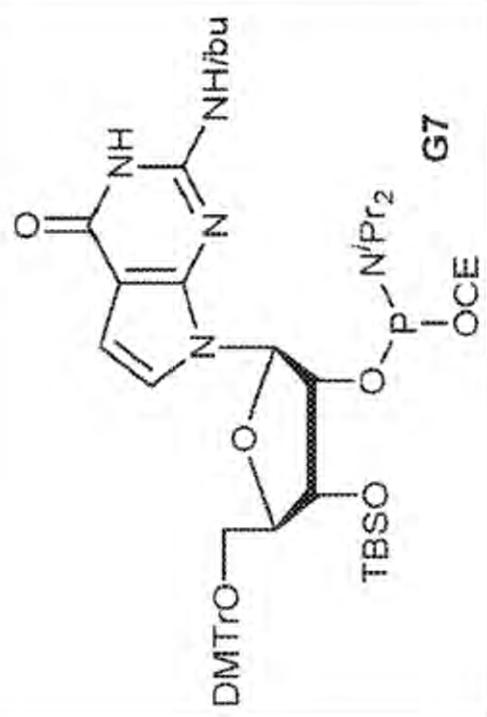
DMTr-B3

G2



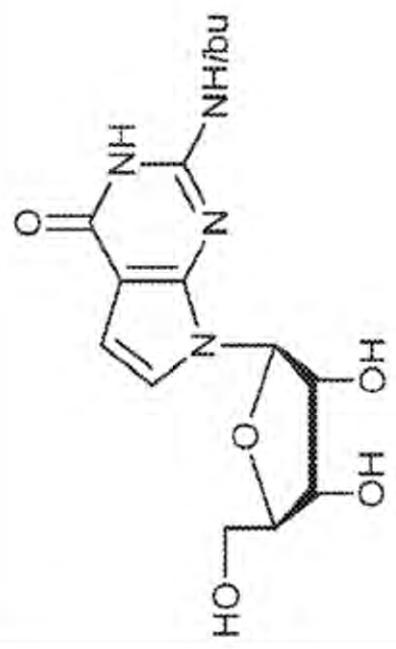
66

G2



67

$$\text{O}_-\text{P}(\text{OCE})\text{N}^+\text{Pr}_2$$

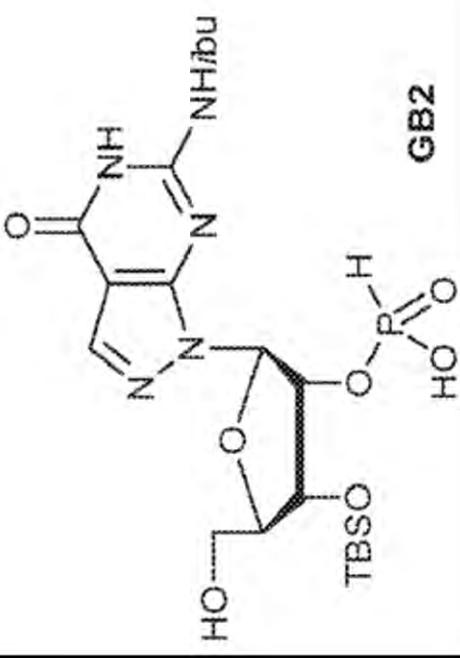
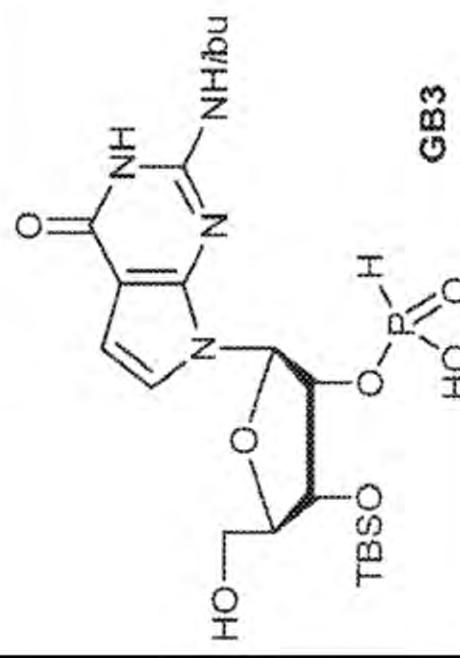
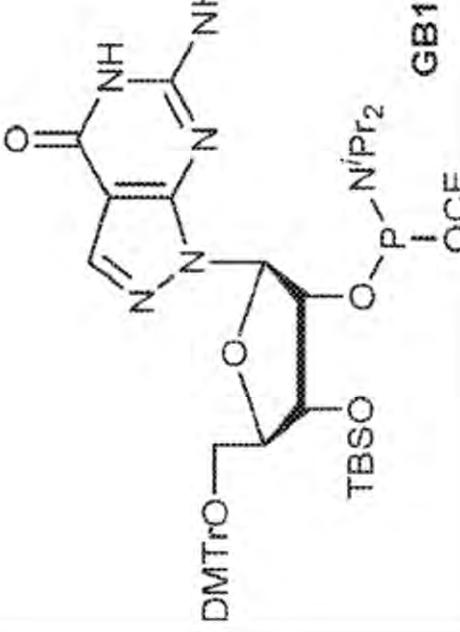
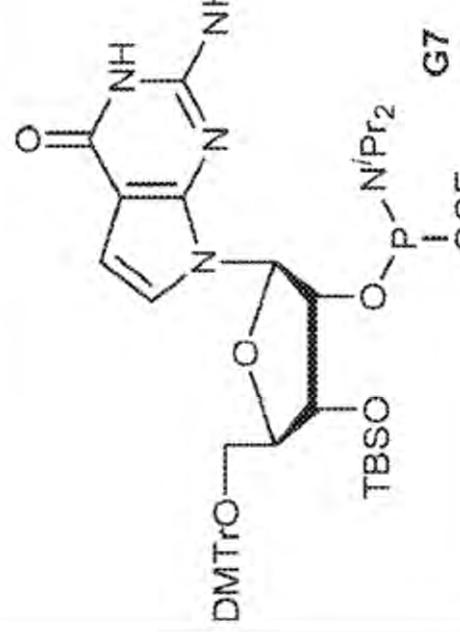


66

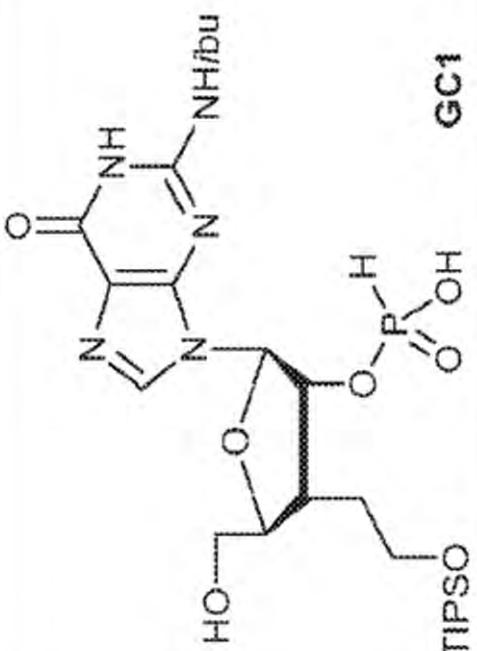
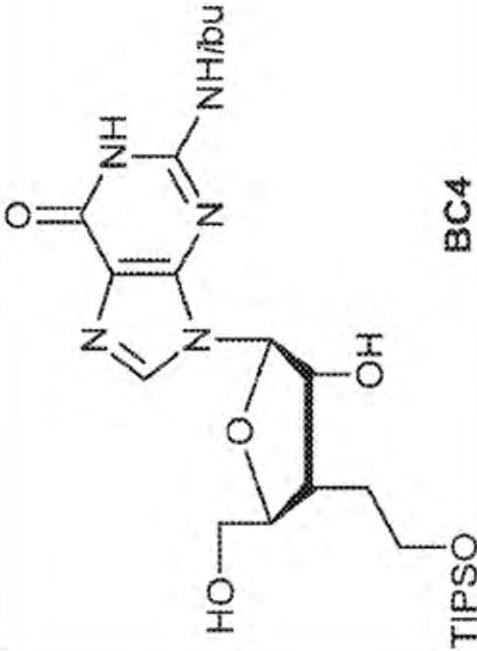
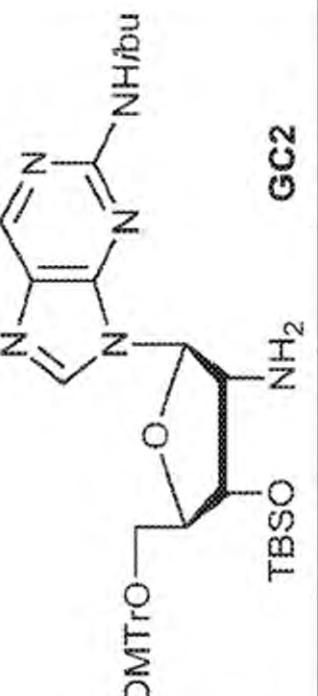
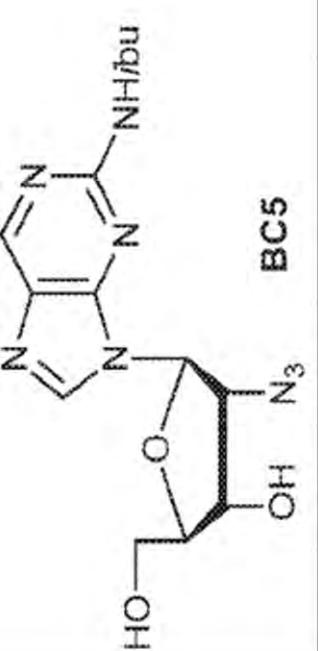
(continuación)

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
		G2 GA1 OCE GB1
		BA3 BB1 OCE GB1

(continuación)

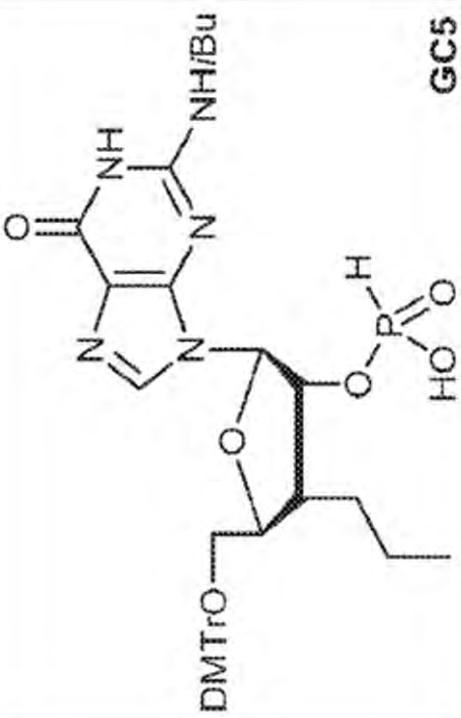
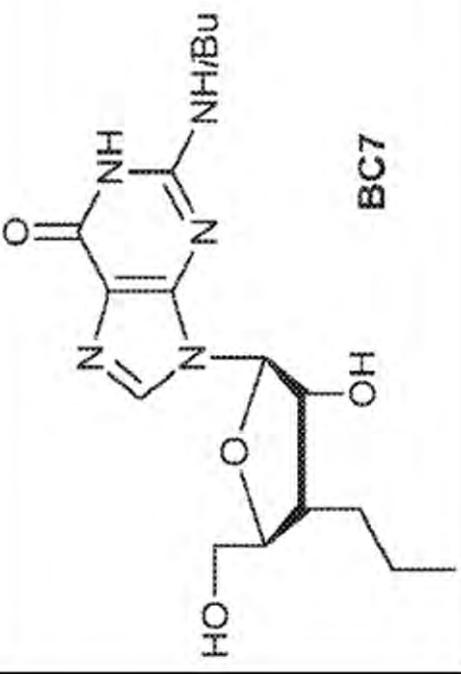
GB2	GB2
 <p>GB2</p>	 <p>GB2</p>
 <p>GB1</p>	 <p>G7</p>

(continuación)

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación	
		GC1	
		BC4	GC1
		ONPE	GC2
		DMTrO	BC5

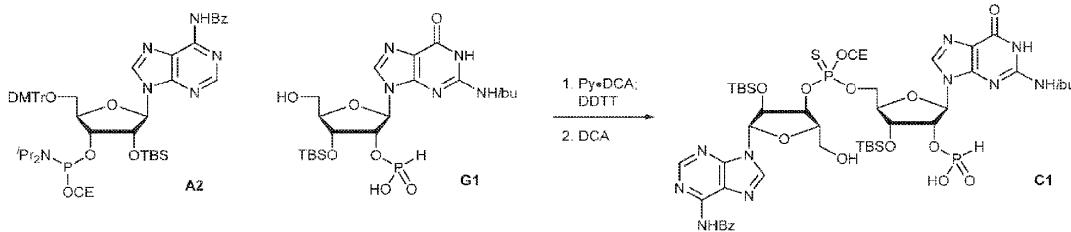
(continuación)

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
		GA1
		GC3
		A2
		GC4
		B6

Material de Partida	Producto	Referencia de Preparación
		GC1
		BC7 GC5

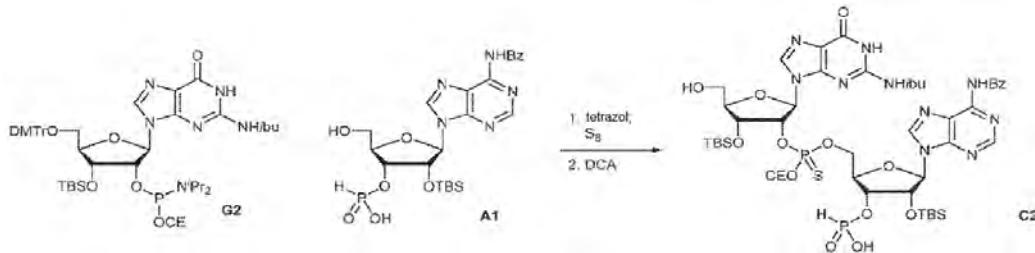
(continuación)

Preparación de C1



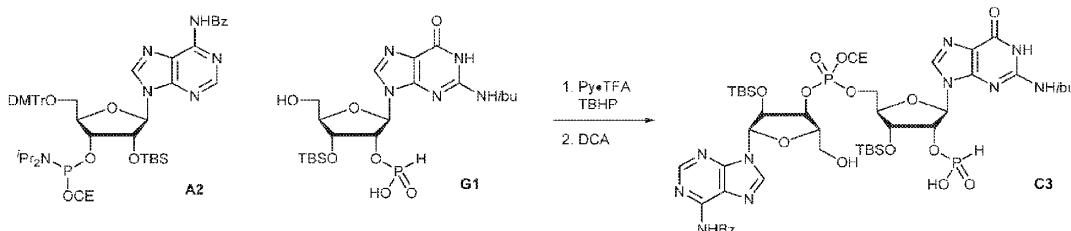
A una solución de G1 en bruto (obtenido a partir de 187 mg de sal G2•TEA, 0,2 mmol, que contiene sal Py•DCA) en MeCN (0,5 mL), se añade una solución de A2 (0,26 g, 0,26 mmol) en MeCN (0,2 mL). Despues de agitar durante 30 minutos, se añade DDTT (46 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora antes de concentrarse. El residuo se disuelve en DCM (4,8 mL) y se añaden agua (0,036 mL) y DCA (al 6 % en DCM, 4,8 mL). Despues de agitar durante 10 minutos, se añade Py (1 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10 a 1/5) para dar la sal C1•Py como un sólido blanco (86 mg, 35 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 1148,0)

Preparación de C2



30 A una mezcla de A1 (1,0 g, 1,82 mmol, MeCN coevaporado 20 mL \times 3) y G2 (2,3 g, 2,37 mmol, coevaporado con MeCN 20 mL \times 3) se añade tetrazol (0,45 M en MeCN, 10 mL) a 25 °C y se agita durante 1 hora antes de añadir azufre elemental (1,75 g, 6,84 mmol). Despues de agitar durante 1 hora, se añade MeCN (20 mL) y la mezcla se filtra y concentra. Despues el residuo se disuelve en DCM (100 mL) y se añade DCA (1,96 g, 15,2 mmol, 1,25 mL). Despues de agitar a 25 °C durante 2 horas, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EA (100 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1 %/agua = 0 % a 100 %) para dar la sal C2•TEA como un sólido blanco (100 mg, 5 % de rendimiento). (MS: $[(M+2H)^{2+}]$ /2 574,6)

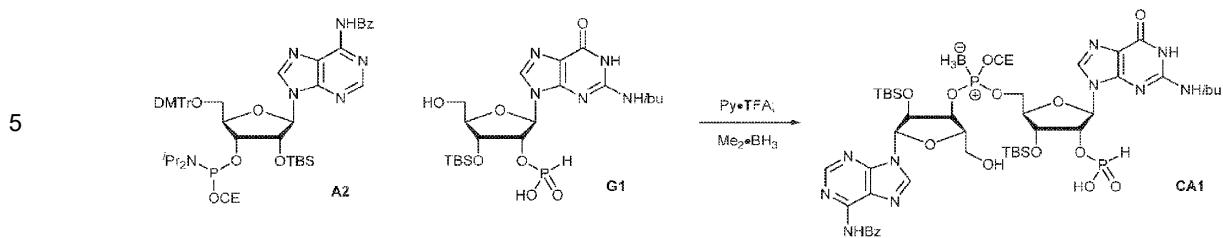
Preparación de C3:

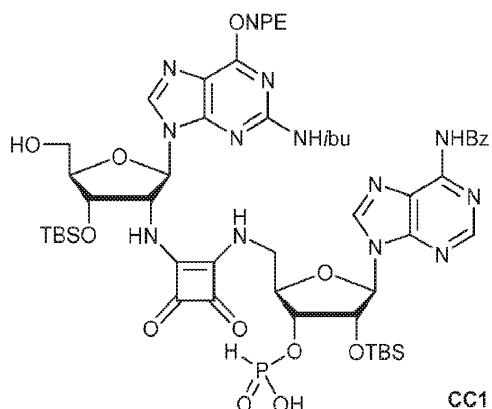


50 A una solución de A2 (510 mg, 0,52 mmol, coevaporada con MeCN 5 mL \times 3) en MeCN (1 mL) tratada con 3 Å MS (100 mg) durante 30 minutos, se añade una mezcla de G1 (250 mg, 0,47 mmol, coevaporado con MeCN 5 mL \times 3) y trifluoroacetato de piridinio (109 mg, 0,56 mmol, coevaporado con MeCN 5 mL \times 3) en MeCN (1,5 mL) tratado con 3 Å MS (50 mg) durante 30 minutos. Despues de agitar durante 4 horas, se añade TBHP (5,5 M en decano, 0,26 mL) y la mezcla se agita durante 30 minutos antes de añadir una solución acuosa de bisulfito de sodio (33 %, 0,24 mL) a 0 °C. Despues la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de filtrarse y concentrarse. El residuo se disuelve en DCM (6,2 mL) seguido de la adición de agua (0,09 mL) y DCA (0,37 mL) en DCM (6,2 mL). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añaden Py (0,73 mL, 9,05 mmol) y DCM (35 mL). La mezcla se lava con agua (10 mL \times 2) y las capas acuosas combinadas se extraen con diclorometano (10 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrico, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂/Py = 10:89.5:0.5 a 25:74.5:0.5) para dar a C3 como un sólido blanco (250 mg, 47 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 1132,2)

Preparación de CA1:

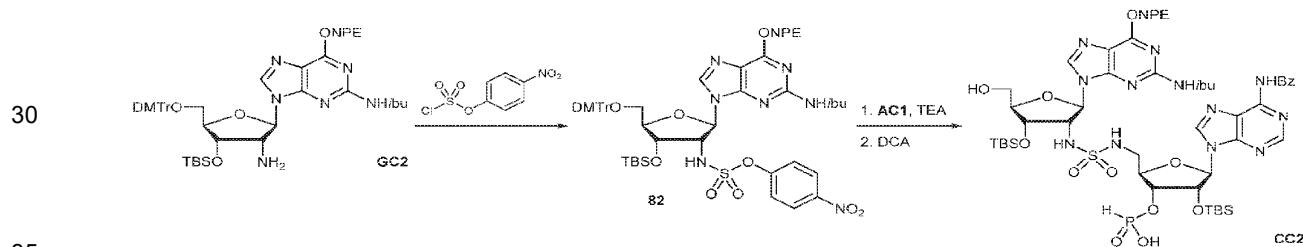
65



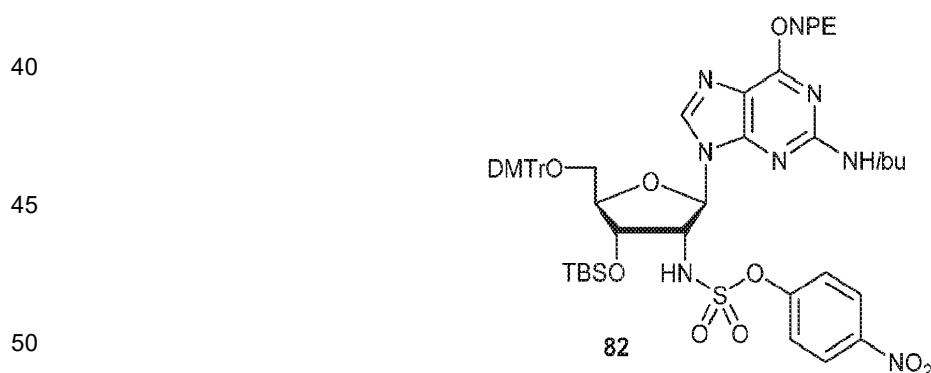


20 A una solución de 81 (aprox. 84 % puro, 0,6 g) obtenida anteriormente y AC1 (0,64 g, 1,17 mmol) en DMF (5,0 mL) se añade TEA (177 mg, 1,75 mmol, 0,24 mL) a 15 °C. Después de agitar a 15 °C durante 12 horas, la mezcla se concentra y el residuo se disuelve en DCM (5,0 mL) antes de añadir DCA (470 mg, 3,65 mmol, 0,3 mL). Después la mezcla se agita a 15 °C durante 15 minutos antes de concentrarse. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1 %/agua = 0 % a 100 %) para dar a CC1 como un sólido blanco (0,54 g, 40 % de rendimiento en dos etapas). (MS: [M+H]⁺ 1242,3)

25 Preparación de CC2

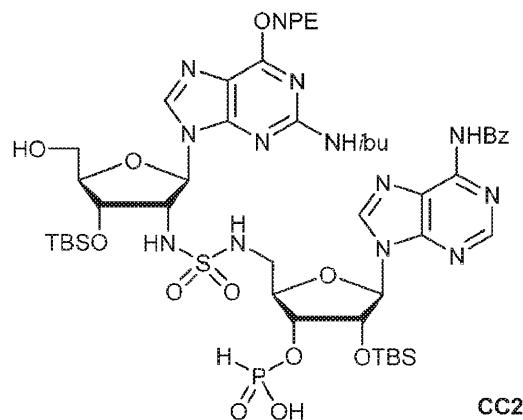


Etapa 1: sulfamato 82



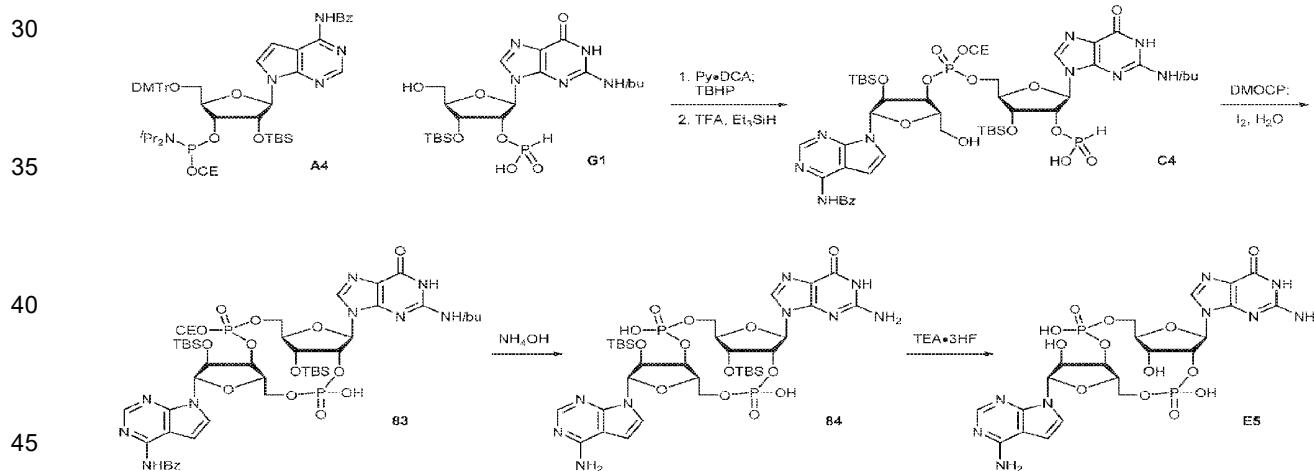
55 A una solución de clorosulfato de 4-nitrofenilo (0,31 g, 1,31 mmol) en DCM (1,0 mL) se añade una solución de GC2 (0,40 g, 0,44 mmol), 4-nitrofenol (0,61 g, 4,4 mmol) y TEA (0,73 mL, 5,23 mmol) en DCM (5 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, se diluye con DCM (20 mL) y se lava con agua (20 mL x 3). Las capas acuosas combinadas se extraen con DCM (20 mL x 2) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhídrido, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE con TEA al 1% = 1/5 a 1/2) para dar a 82 como un sólido blanco (0,30 g, 59 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 1118,9)

60 Etapa 2: CC2

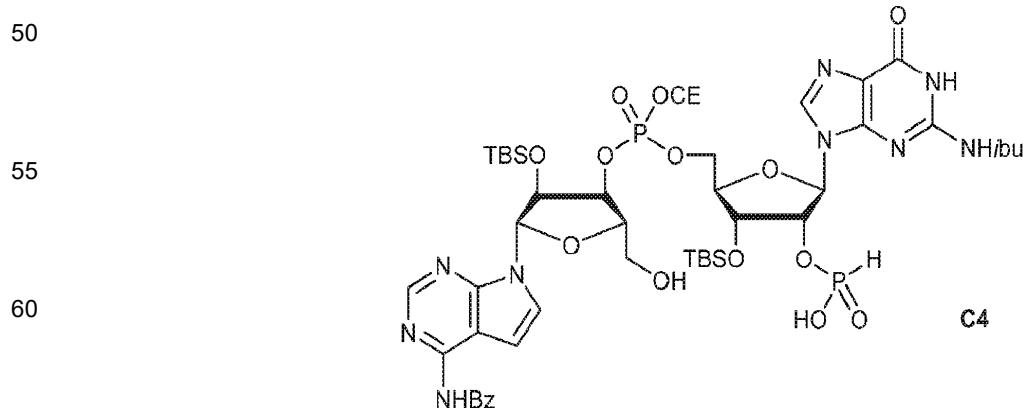


- 20 A una solución de 82 (0,2 g, 0,18 mmol) en THF (1,0 mL), 4Å MS (0,05 g) y TEA (0,12 mL, 0,89 mmol) se añade AC1 (0,12 g, 0,21 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la mezcla se diluye con THF (2 mL), se filtra y se concentra. Despues el residuo se disuelve en DCM (5,0 mL) antes de añadir agua (0,1 mL) y una solución de DCA (0,46 mL) en DCM (5,0 mL). Despues de agitar durante 15 minutos, la mezcla neutraliza con TEA a ~pH 7 antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa C18 (MeCN con TEA al 0,5 %/agua = 0 % a 40 %) para dar a CC2 como un sólido blanco (0,11 g, 44 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 1226,0)
- 25 **Ejemplos.** A continuación, los únicos ejemplos de la invención son EC1, EC2, EC3, EC24, EA2. Todos los demás ejemplos son solo como referencia.

Ejemplo A: Síntesis de E5



Etapa 1: C4

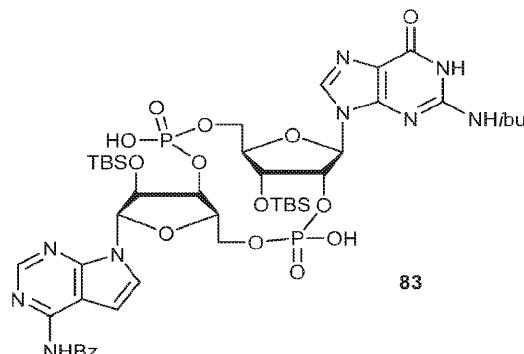


- 65 A una solución de A4 (1,0 g, 1,01 mmol) y G1 (1,07 g, 2,02 mmol) en MeCN (10 mL) se añade Py-DCA (420 mg, 2,02 mmol). Despues de agitar a 20 °C durante 2 horas, se añade TBHP (70 % en agua, 0,65 mL, 5,05 mmol) y la

mezcla se agita durante 1 hora antes de añadir solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL). La mezcla se extrae con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lava con salmuera (30 mL), se seca con sulfato de sodio anhídrico, se filtra y se concentra. Después el residuo se disuelve en una mezcla de DCM (20 mL), TFA (1,0 mL) y trietilsilano (5,0 mL). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se neutraliza con bicarbonato de sodio sólido a ~pH 7. Después

5 la mezcla se filtra y el sólido se lava con EA (50 mL × 3). El filtrado se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa (MeCN con TEA AL 0,1 %/agua = 0 % a 30 %) para dar C4•TEA como un sólido blanco (620 mg, 49 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 1131,1)

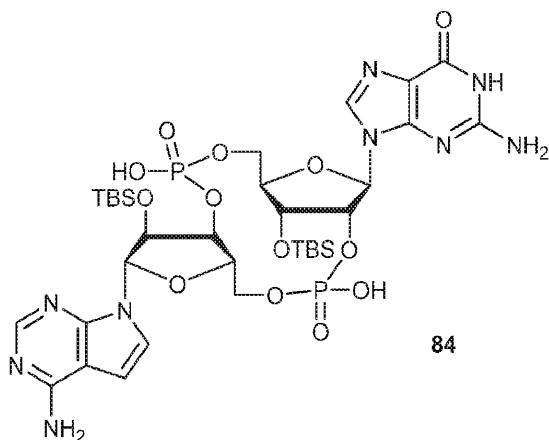
10 Etapa 2: fosfodiéster 83



15 A una solución de C4 (583 mg, 0,515 mmol) en Py (10 mL) se añade DMOCP (583 mg, 3,16 mmol) a 20 °C. Después de agitar durante 2 horas, se añade yodo (654 mg, 2,58 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora antes de añadir una solución acuosa saturada de sulfato de sodio (30 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Después la mezcla se extrae con EA (100 mL), se lava con salmuera (60 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1 %/agua = 20 % a 40 %) para dar a 83•TEA como un sólido blanco (172,0 mg, 31 % de rendimiento).

20 (MS: $[M+H]^+$ 1076,1)

25 Etapa 3: bifosfodiéster 84

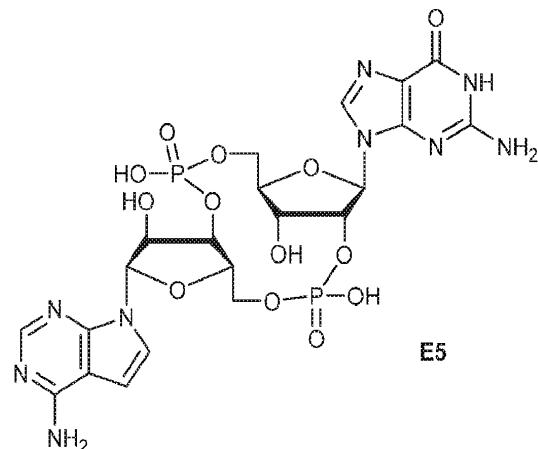


30 Una solución de 83 (100 mg, 0,093 mmol) en MeOH (1,0 mL) e hidróxido de amonio (1,0 mL) se agita a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1%/agua = 20 % a 40 %) para dar a 84 como un sólido amarillo (27,0 g, 32 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 902,5)

35 55 Etapa 4: E5

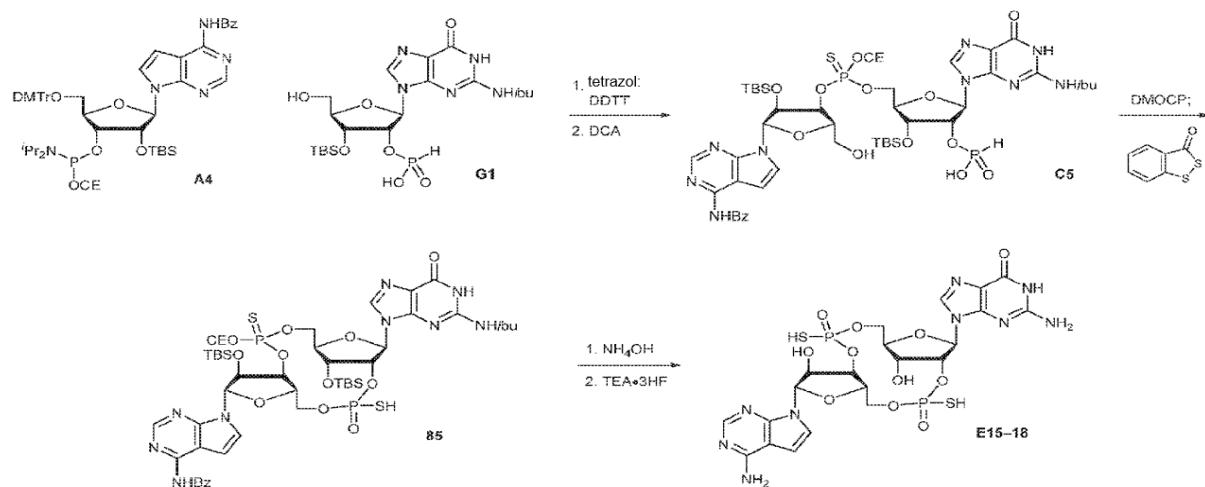
40 60

45 65

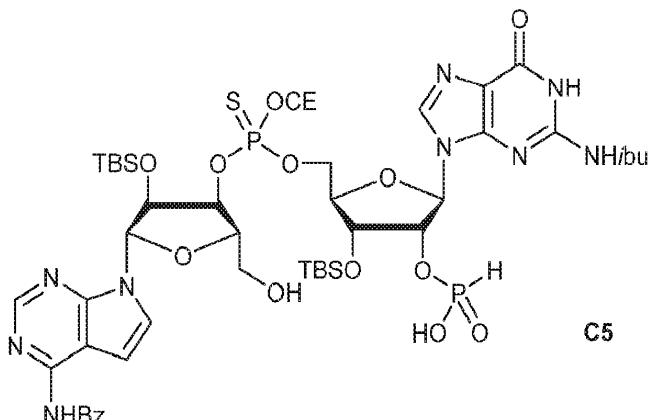


Una solución de 84 (27 mg, 0,030 mmol) TEA·3HF (10 mL) se agita a 50 °C durante 3 horas. Después la mezcla se neutraliza con bicarbonato de trietilamonio a pH 7, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa C18 (MeCN con TEA al 0,1%/agua = 0 % a 20 %) para dar a E5·TEA como un sólido blanco (5,2 mg, 26 % de rendimiento). (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 673,7)

Ejemplo B: Síntesis de E15-E18



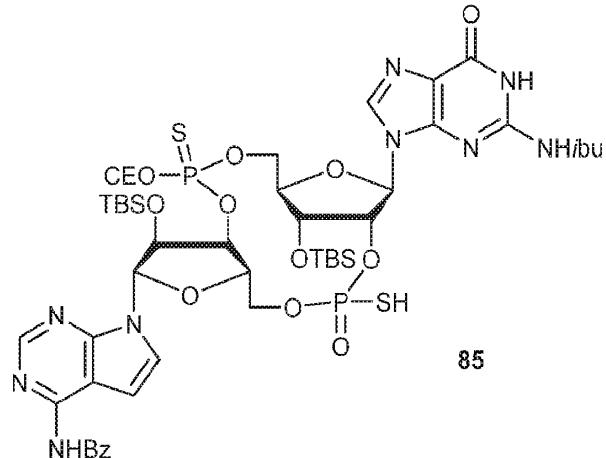
Etapa 1: C5



A una mezcla de A4 (500 mg, 0,50 mmol, coevaporado con MeCN 5 mL \times 1 y tolueno 10 mL \times 2) y G1 (322 mg, 0,61 mmol, coevaporado con MeCN 5 mL \times 1 y tolueno 10 mL \times 2) se añade tetrazol (0,45 M en MeCN, 4,0 mL). Después de agitar a 25 °C durante 2 horas, se añade DDTT (240 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas antes de filtrarse y concentrarse. Después el residuo se disuelve en DCM (10 mL) seguido de la adición de agua

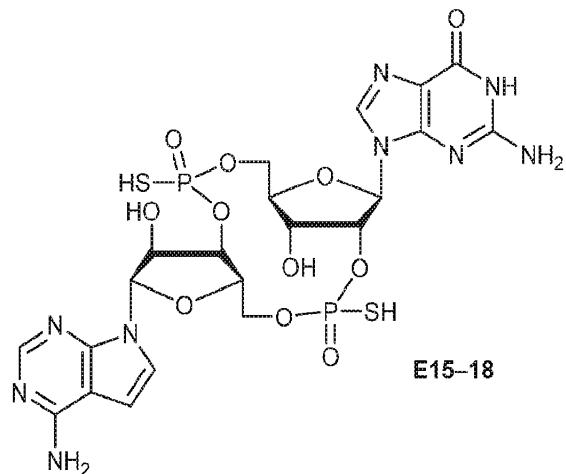
(0,1 mL) y DCA (0,21 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se añade TEA (1 mL) y la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1%/agua = 0 % a 100 %) para dar a C5•TEA como un sólido blanco (250 mg, 35 % de rendimiento). (MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$ 574,6)

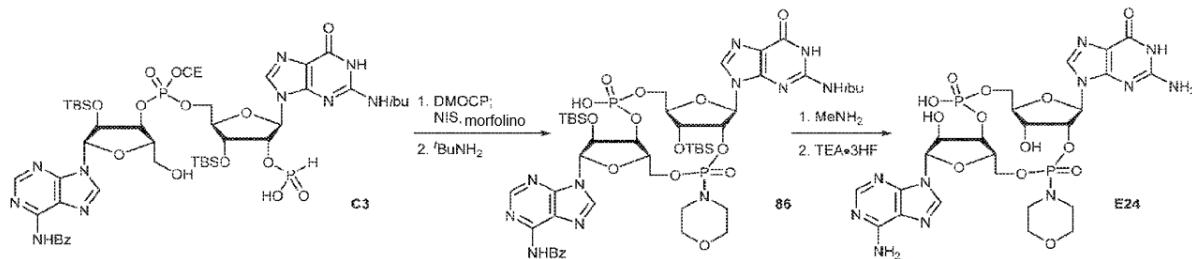
5 Etapa 2: fosforotioato 85



A una solución de C5 (600 mg, 0,423 mmol, coevaporada con Py 3 mL x 2) en Py (5,0 mL) se añade DMOCP (313 mg, 1,69 mmol) a 25 °C. Después de agitar durante 2 horas, se añade 3H-1,2-benzoditiol-3-ona (142 mg, 0,85 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas antes de añadir solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 10 mL). Después la mezcla se extrae con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante HPLC de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1 %/agua = 0 % a 100 %) para dar cuatro diastereómeros de 85•TEA como sólidos blancos. Isómero 1 (28 mg) (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1160,9); Isómero 2 (25 mg) (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1160,9); Isómero 3 (50 mg) (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1160,9); Isómero 4 (52 mg) (MS: $[\text{M}+1]^+$ 1160,9)

Etapa 3: E15-E18

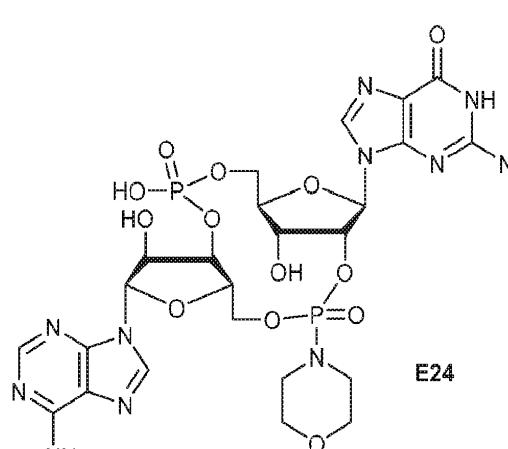




Etapa 1: fosforamidato 44

35 A una solución de C3 (16 mg, 0,014 mmol), coevaporación con Py 1 mL × 3 en Py (0,5 mL) se añade DMOCPP (10,4 mg, 0,056 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añaden NIS (4,1 mg, 0,0183 mmol) y morfolina (0,012 mL, 0,141 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora antes de añadir solución acuosa de bisulfito de sodio (0,14 %, 1 mL) y bicarbonato de sodio (80 mg). Después la mezcla se extrae con DCM (5 mL × 3), se seca sobre sulfato de sodio anhídrico, y se concentra. Después el residuo se agita en MeCN (0,5 mL) y *t*-butilamina (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de concentrarse. El residuo resultante después se coevapora con MeCN (1 mL × 3) y se purifica mediante HPLC para dar a 86 como un sólido blanco (2,4 mg, 15 %). (MS: [M+H]⁺ 1046,2)

Etapa 2: E24

40 

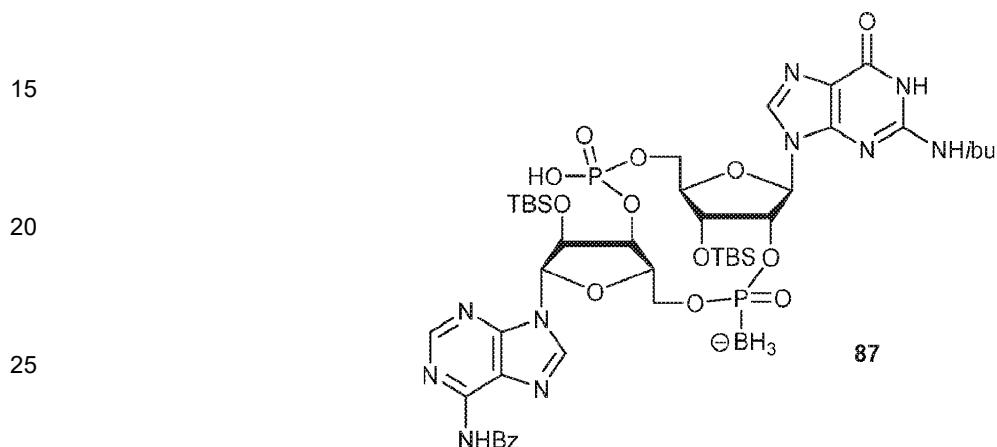
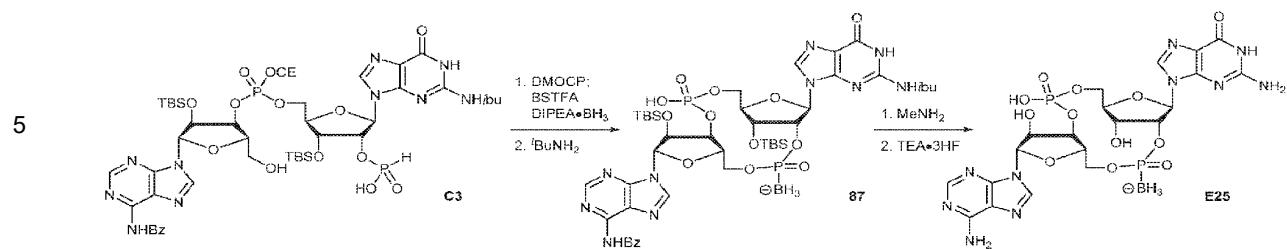
45 

50 

55 

60 A 86 (2,4 mg, 0,0021 mmol) se añade metilamina (al 33 % en EtOH, 0,3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se concentra y el residuo se agita en una mezcla de TEA y TEA·3HF en THF (0,036 mL/0,018 mL/0,3 mL) a 35 °C durante 18 horas. Después se añade MeCN (1,0 mL) y el sólido se recoge por centrifugación, se lava con MeCN (1 mL × 2) para dar a E24 como un sólido blanco (0,6 mg, 38 % de rendimiento). (MS: [M+H]⁺ 744,0)

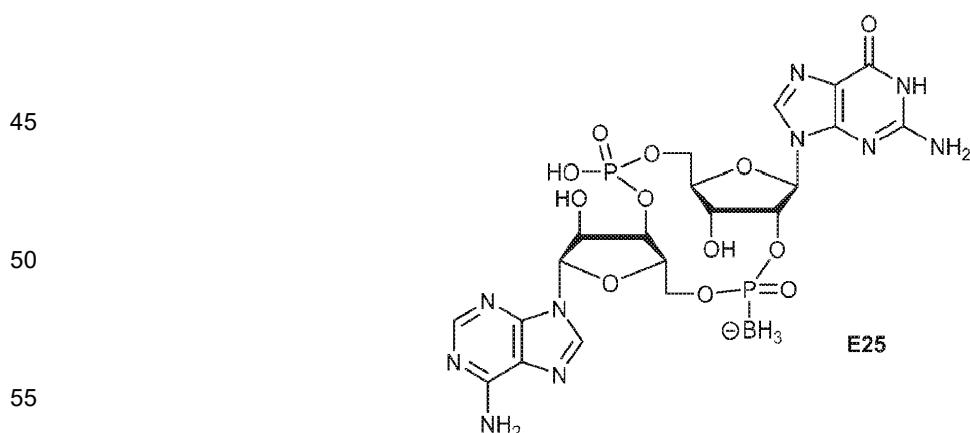
Ejemplo D: Síntesis de E25



30 A una solución de C3 (100 mg, 0,088 mmol, coevaporado con Py 4 mL × 3) en Py (3 mL) se añade DMOCP (57 mg, 0,337 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añade gota a gota BSTFA (0,10 mL, 0,371 mmol) y la mezcla se agita durante 20 minutos antes de añadir el complejo de borano N,N-diisopropiletilamina (0,092 mL, 0,530 mmol). Después la mezcla se agita durante 3 horas antes de concentrarse y purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/19 a 1/9) para dar a 87 semipuro protegido con CE como un sólido amarillo. El 87 semipuro protegido con CE obtenido anteriormente se agita en una mezcla de MeCN (1 mL) y *t*-butilamina (0,5 mL) durante 10 minutos antes de concentrarse. El residuo resultante después se coevapora con MeCN (4 mL × 3) y se purifica mediante HPLC de fase inversa (MeCN con TEA al 0,1 %/agua = 40 % a 90 %) para dar a 87 como un sólido blanco (11 mg, 12 % en dos etapas). (MS: [M]⁺ 1073,2)

35

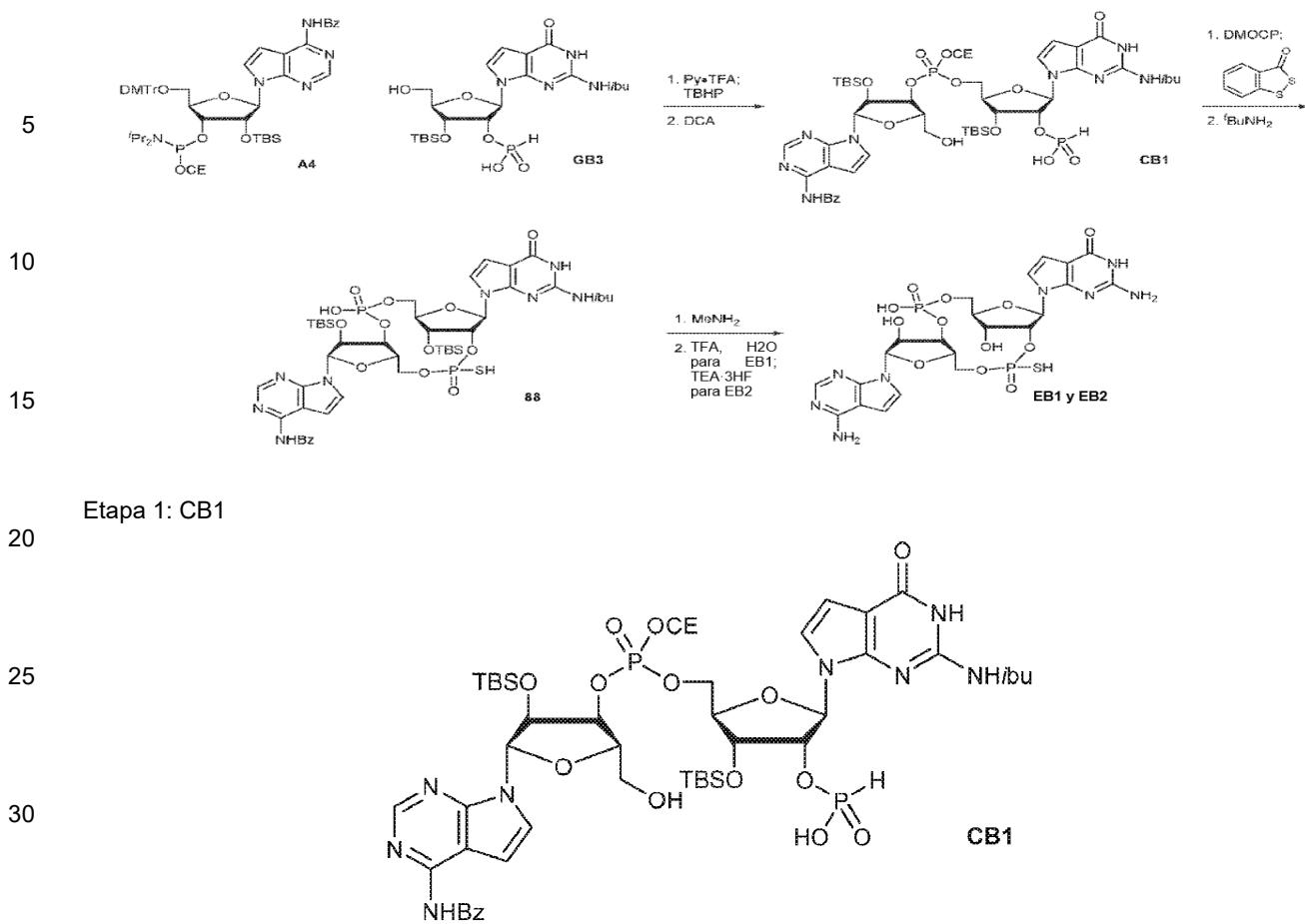
40 Etapa 2: E25



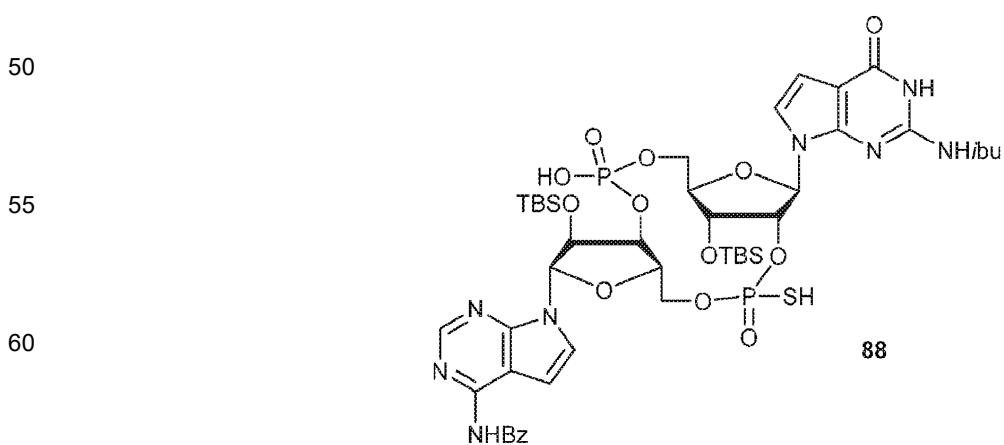
60 A 87 (5,7 mg, 0,0053 mmol) se añade metilamina (al 33 % en EtOH, 1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se concentra y el residuo se agita en una mezcla de TEA (0,08 mL) y TEA-3HF (0,04 mL) en THF (0,5 mL) a 35 °C durante 18 horas. Después se añade MeCN (1,2 mL) y el sólido se recoge por centrifugación, se purifica mediante HPLC de fase inversa (MeCN con TFA al 0,1 %/agua = 0 % a 20 %) para dar E25 como un sólido blanco (2,5 mg, 61 % de rendimiento) (MS: [M]⁺ 671,2)

Ejemplo E: Síntesis de EB1 y EB2

65



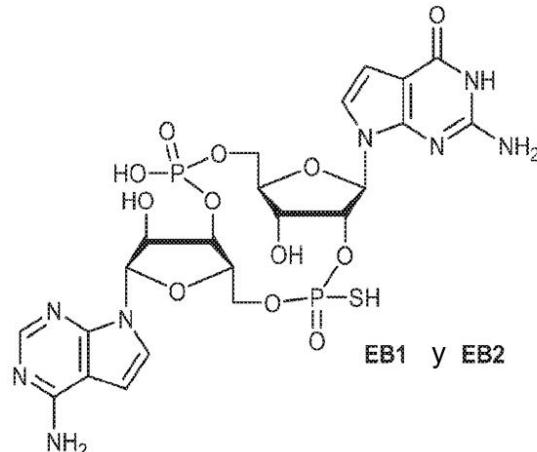
Etapa 2: fosforotioato 88



A una solución de CB1 (60 mg, 53 μ mol) en Py (1 mL) se añade DMOCP (30 mg, 162,5 pmol). Despues de agitar durante 10 minutos, se añaden agua (0,027 mL) y 3H-1,2-benzoditiol-3-ona (13 mg, 0,077 mmol). La mezcla se agita durante 5 minutos antes de verterla en una solución de bicarbonato de sodio (210 mg) en agua (7,5 mL). Despues de agitar durante 5 minutos, la mezcla se extrae con EA/éter dietílico (1:1, 10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas

5 se concentran para dar un sólido amarillo (100 mg). A una solución del sólido amarillo obtenido anteriormente en MeCN (0,5 mL) se añade *terc*-butilamina (0,5 mL). Despues de agitar durante 10 minutos, la mezcla se concentra y purifica mediante HPLC (MeCN/agua con TFA al 0,1%: 50% a 100%) para dar dos diastereoisómeros de 88. Isómero 1 (7 mg) ($[M+H]^+$ 977,0); Isómero 2 (16 mg) (MS: $[M+H]^+$ 977,0)

10 Etapa 3: EB1 y EB2



Al Isómero 1 de 88 (7 mg) se añade metilamina (33 % en etanol, 1 mL). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla se concentra y el residuo se disuelve en solución acuosa de TFA (3 % v/v, 1 mL). Despues de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante HPLC (MeCN/agua con TFA al 0,1 %, 0 % a 45%) para dar a EB1 como un sólido blanco (2,5 mg, 57 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 689,0)

Al Isómero 2 de 63 (16 mg) se añade metilamina (al 33 % en etanol, 2 mL) a 0 °C. Despues de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla se concentra y el residuo se coevapora con una mezcla de Py/TEA (5 mL/2 mL x 3) antes de disolverse en Py (0,04 mL). Despues se añaden TEA (0,25 mL) y TEA•3HF (0,15 mL). Despues de agitar a 55 °C durante 3 horas, se añade acetona (2 mL). El sólido se recoge (10 mg) mediante filtración y se purifica mediante HPLC (MeCN/agua con TFA al 0,1 %, 0 % a 30%) para dar a EB2 como un sólido blanco (5 mg, 45 % de rendimiento). (MS: $[M+H]^+$ 689,0, $[MH]^-$ 687,0)

Ejemplo F: Síntesis de EC25

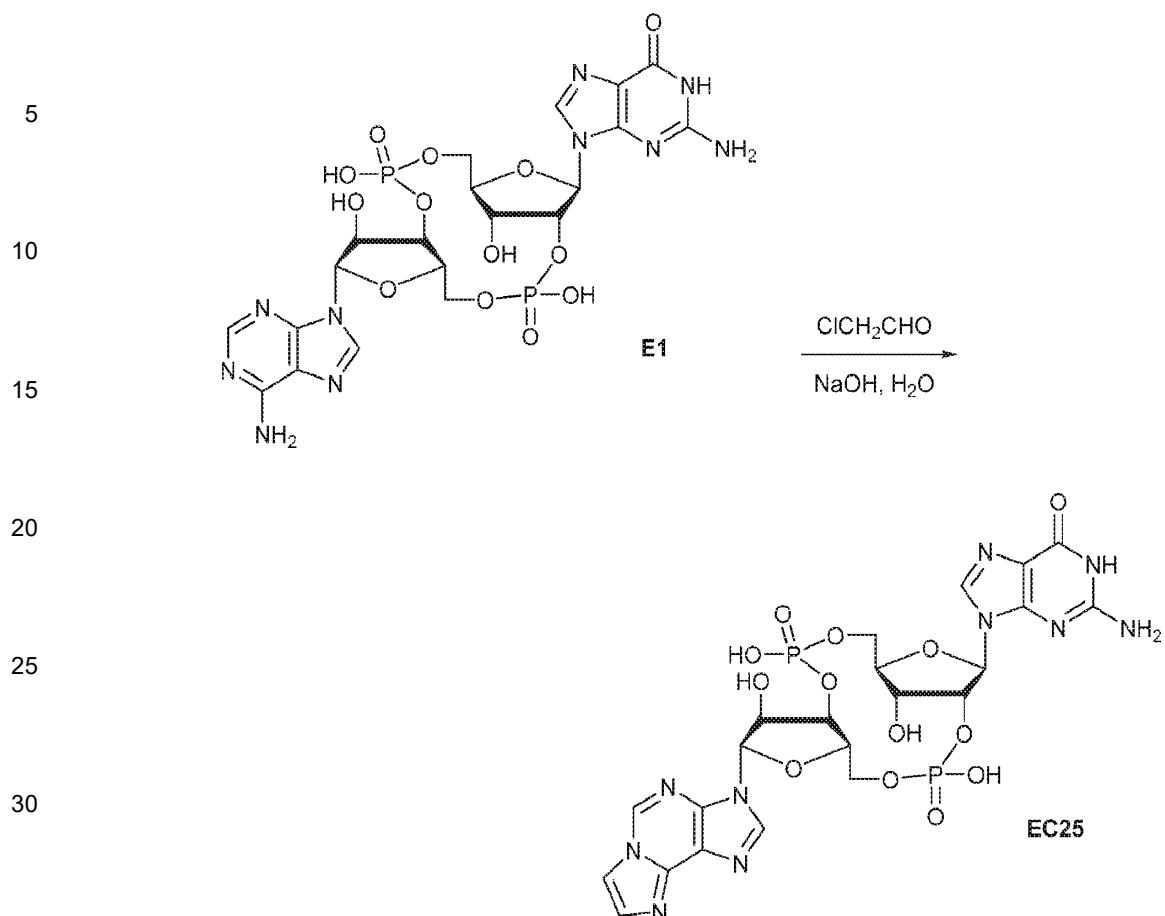
45

50

55

60

65

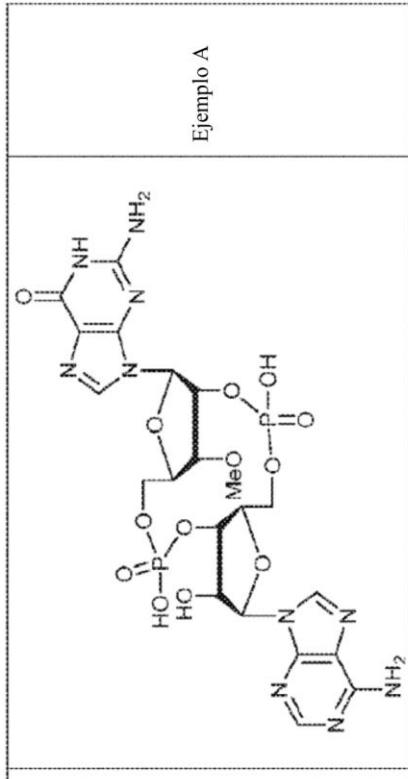
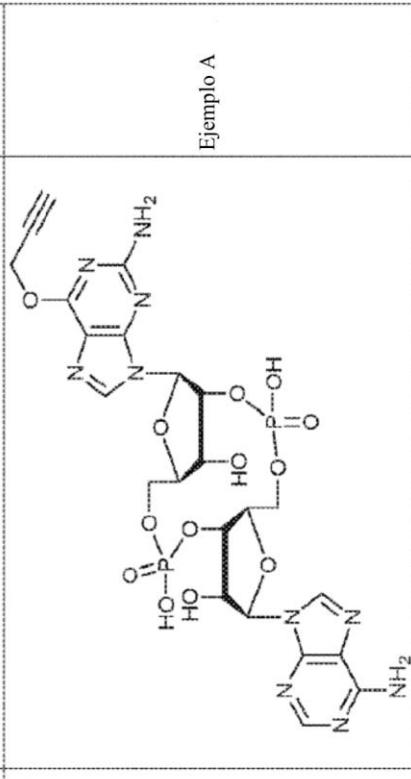
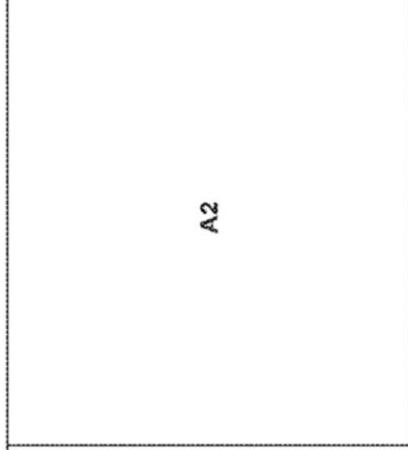
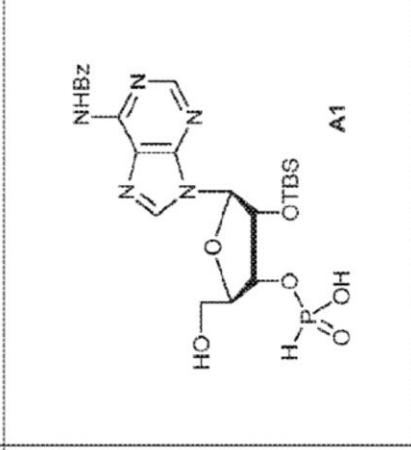
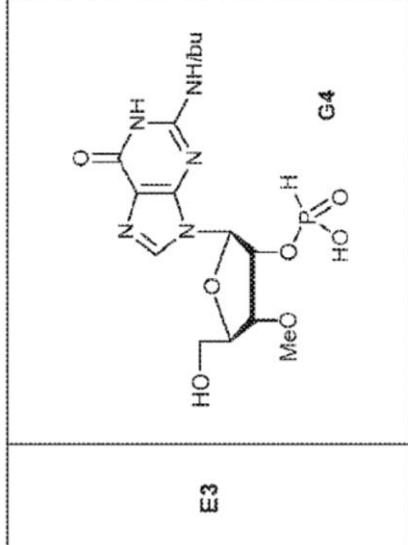
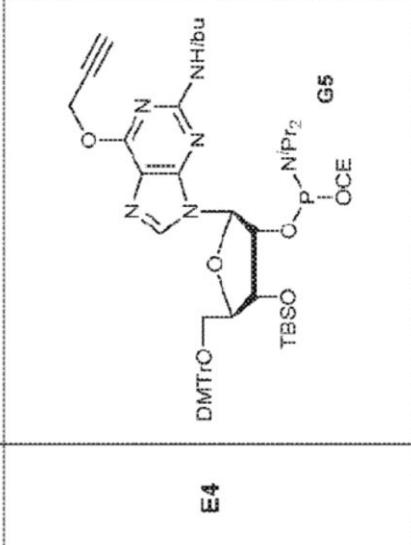


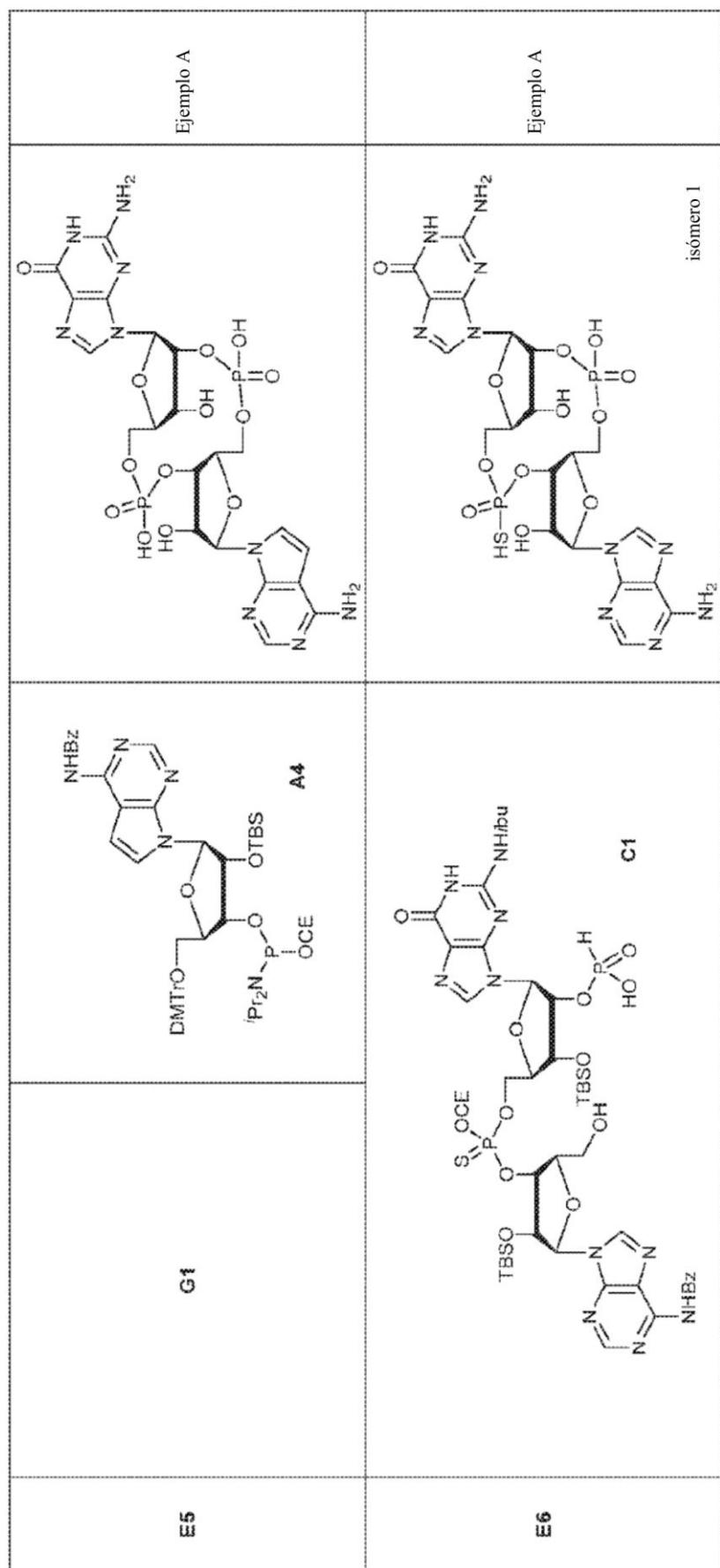
A una solución de sal de E1•TEA (10 mg, 0,0114 mmol) en agua (0,3 mL) se añade 2-cloroacetaldehído (0,015 mL, 0,118 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 0,012 mL, 0,012 mmol). Después de agitar a 37 °C durante 18 horas, la mezcla se concentra y se purifica mediante HPLC de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %, 0 % a 30 %) para dar a EC26 como un sólido blanco. (MS: [M] 697,1)

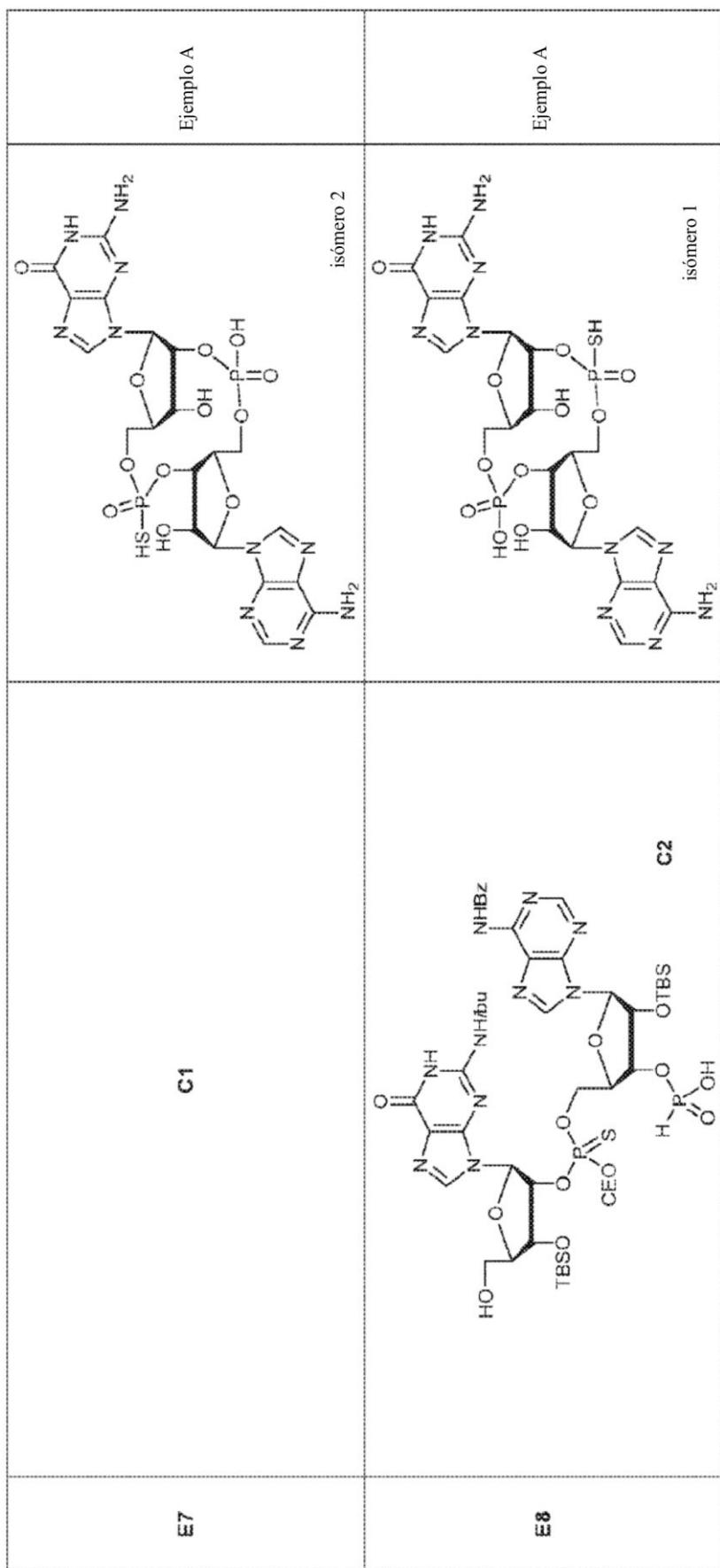
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante los métodos anteriores.

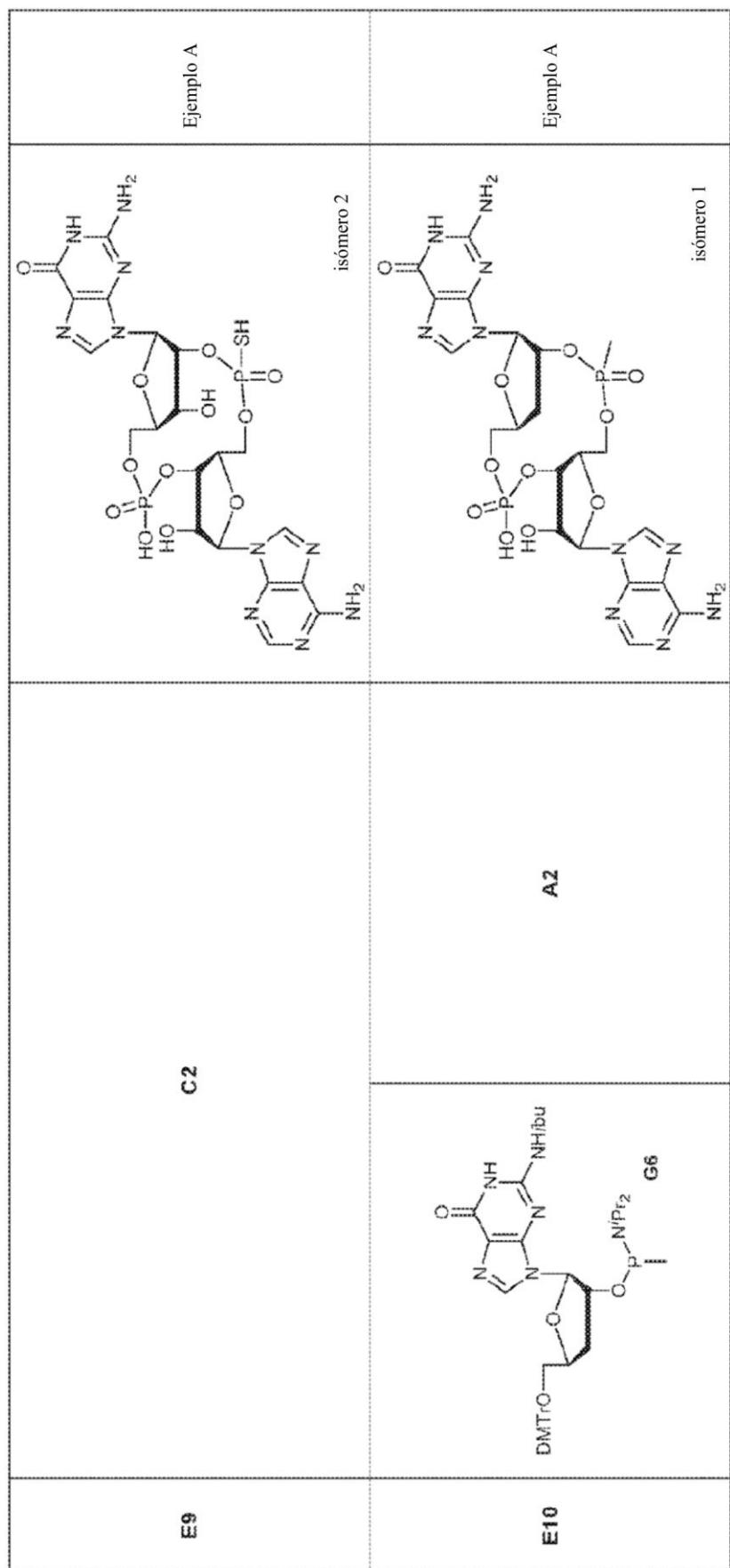
Tabla 3. Ejemplos E1 a E25, EA1 a EA11, EB1 a EB7, y EC1 a EC24

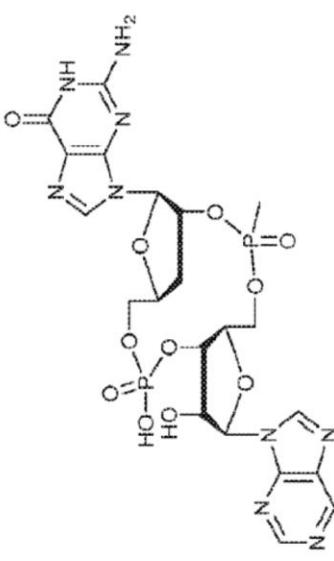
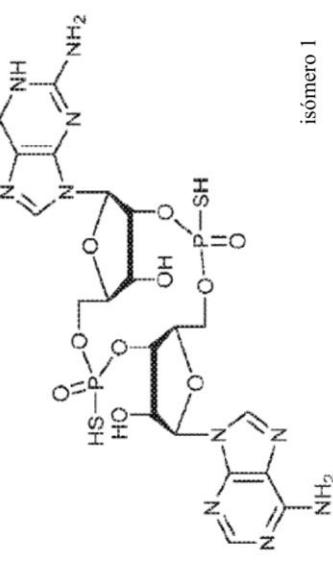
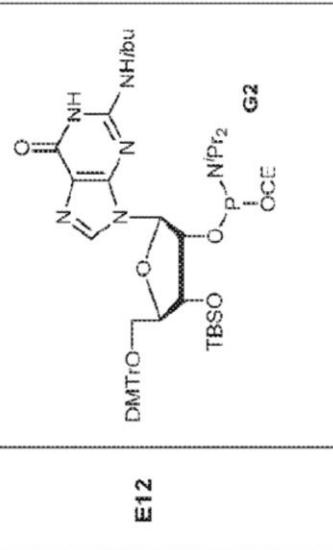
Ejemplo	Intermedio 1	Intermedio 2	Estructura	Referencia de la Preparación
E1	<p>G1</p>	<p>A2</p>	<p>Ejemplo A</p>	
E2		<p>A2</p>	<p>Ejemplo A</p>	

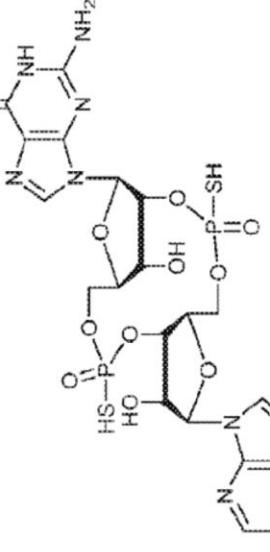
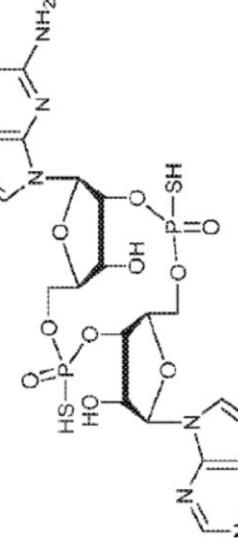
 <p>Ejemplo A</p> <p>A2</p>	 <p>Ejemplo A</p> <p>A1</p>
 <p>E3</p>	 <p>G4</p>
 <p>E4</p>	 <p>G5</p>

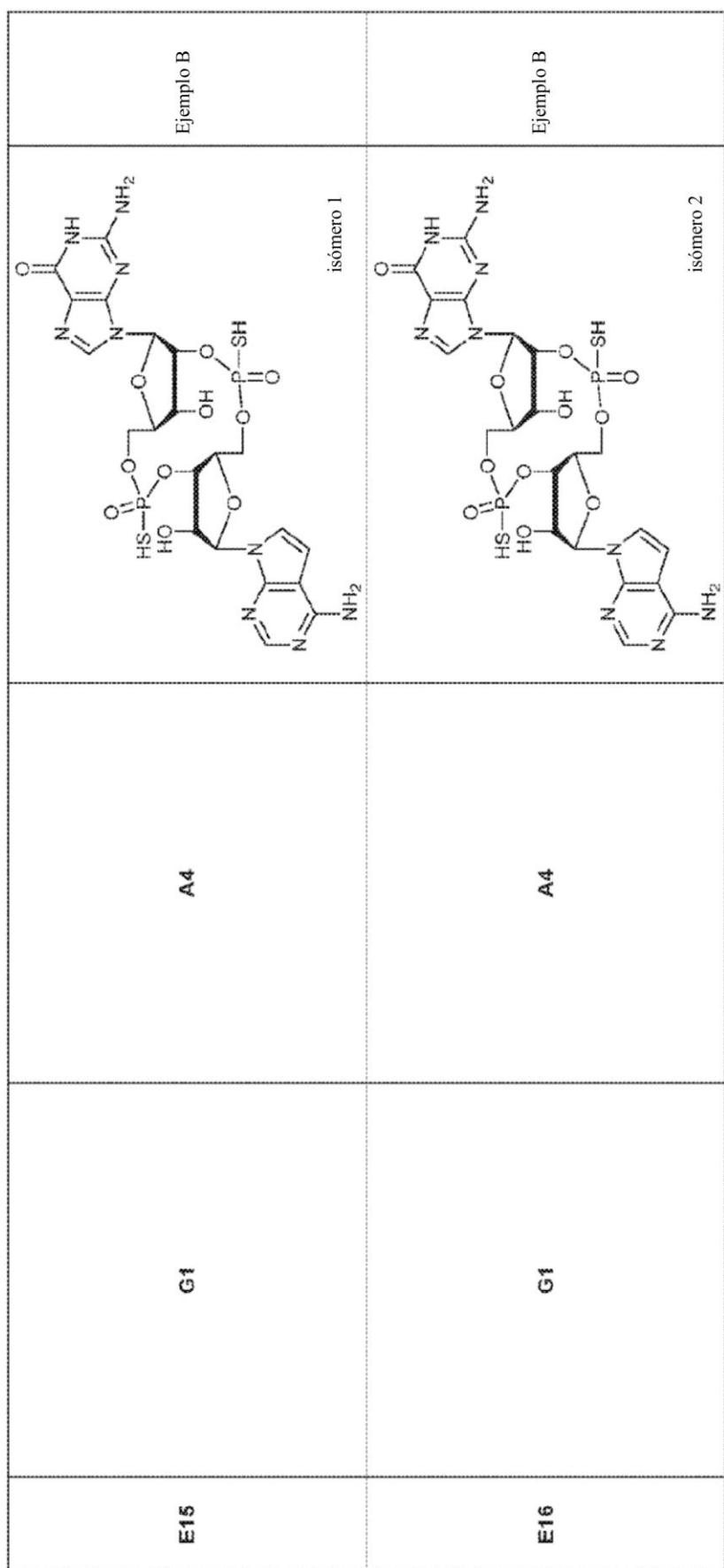


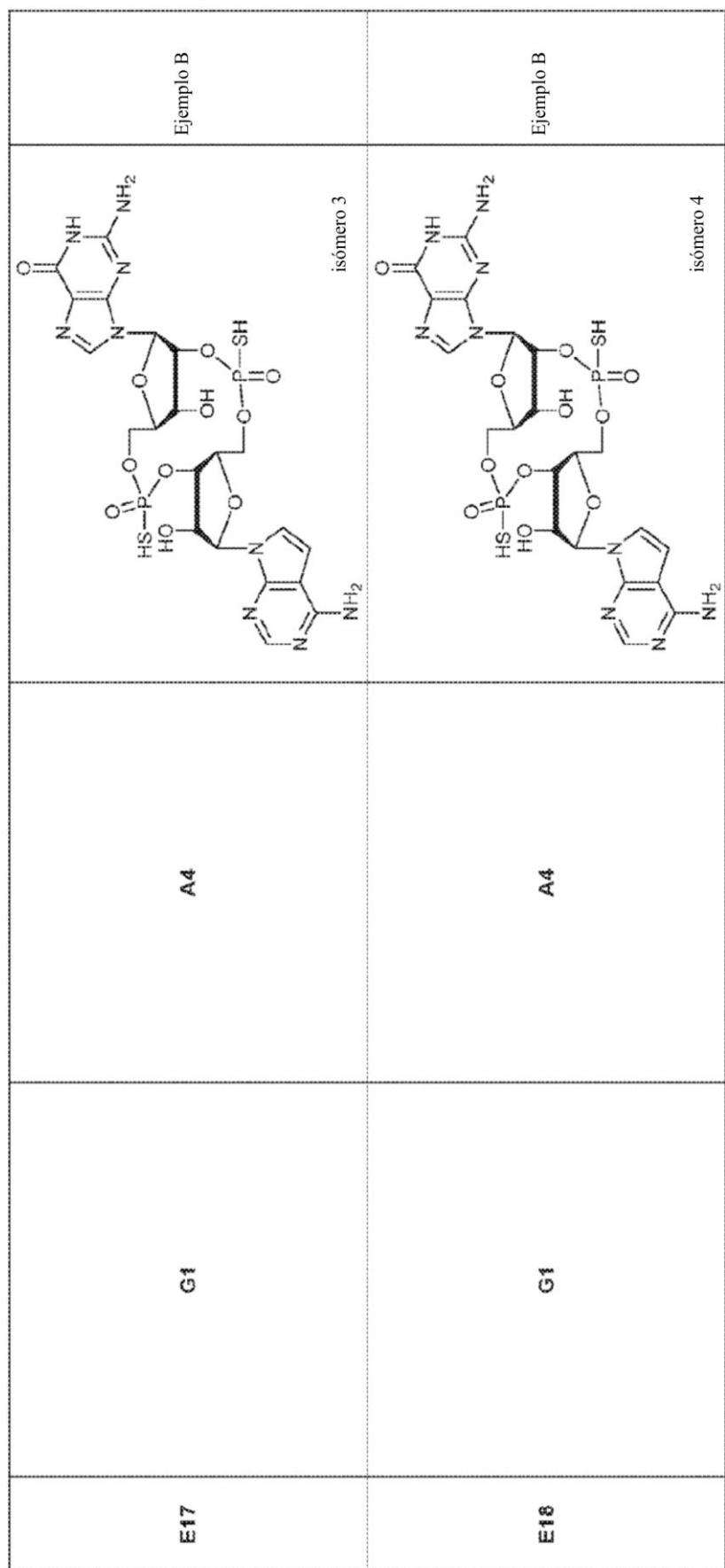


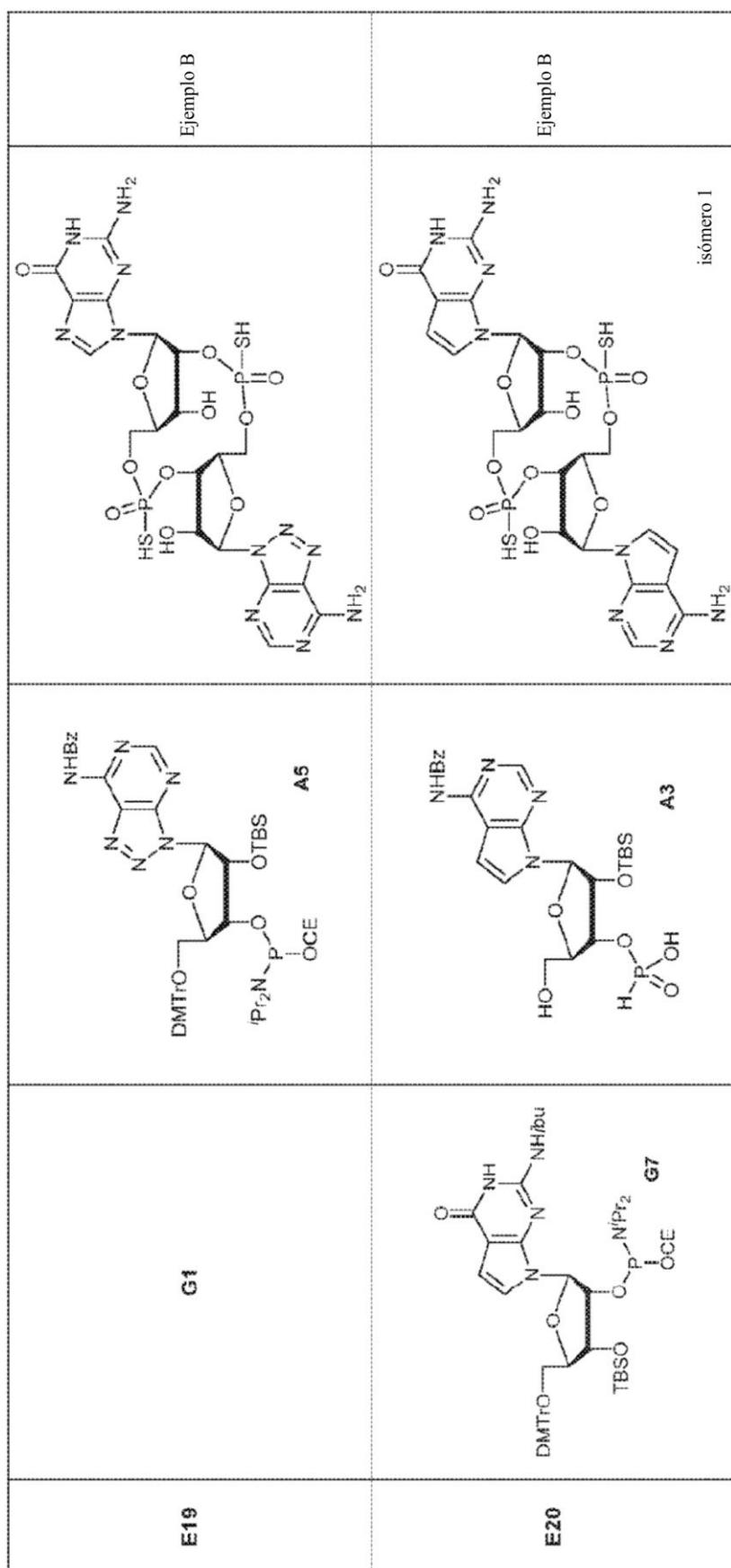


<p>Ejemplo A</p> <p>E11</p> <p>G6</p> <p>A2</p> <p>isómero 2</p> 	<p>Ejemplo B</p> <p>A1</p> <p>isómero 1</p> 
<p>E12</p> <p>G2</p> <p>DMTr-O- TBSO</p> 	

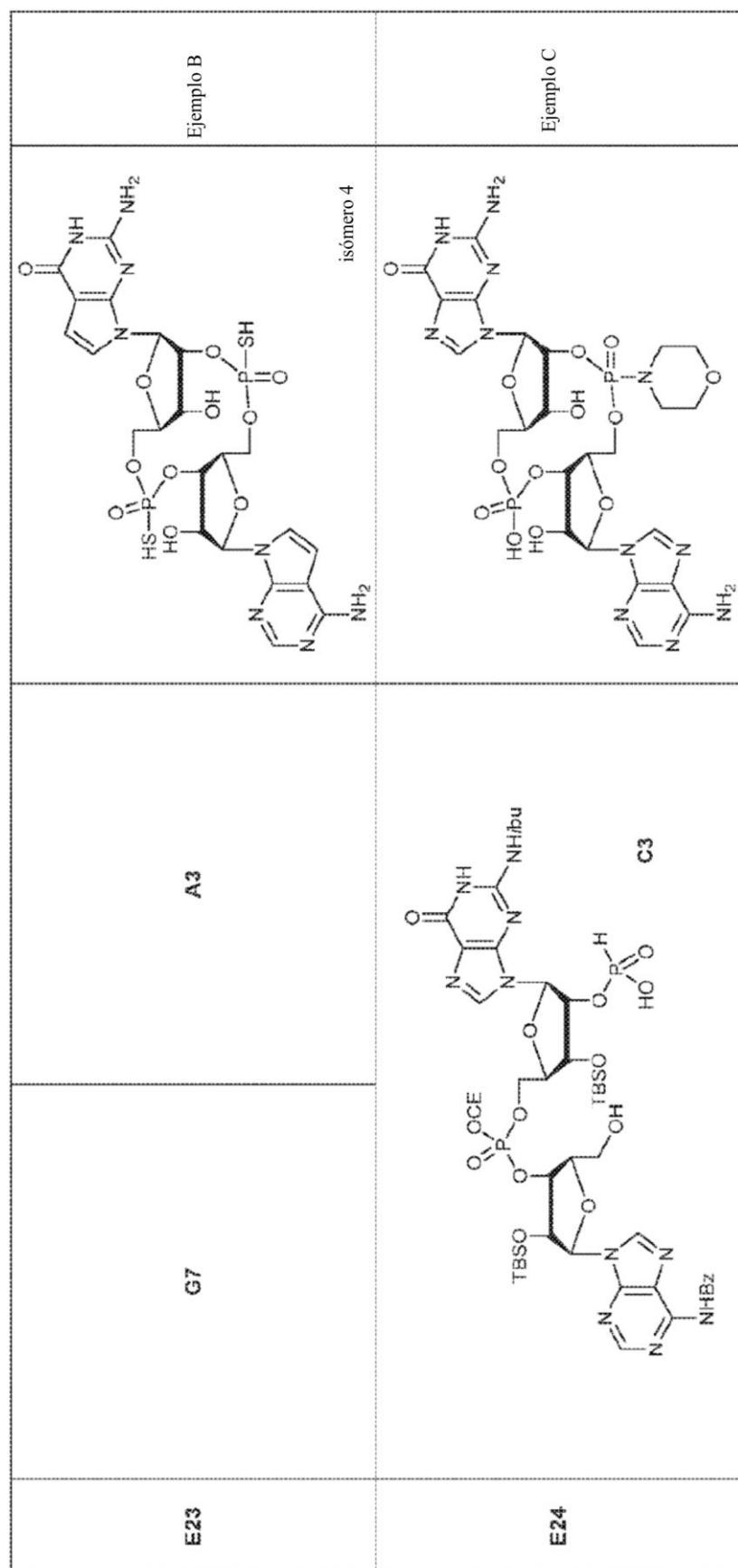
 <p>Ejemplo B</p> <p>A1</p>	<p>isómero 2</p>  <p>Ejemplo B</p> <p>A1</p> <p>isómero 3</p>
<p>G2</p> <p>E13</p>	<p>A1</p> <p>G2</p>
<p>E14</p>	

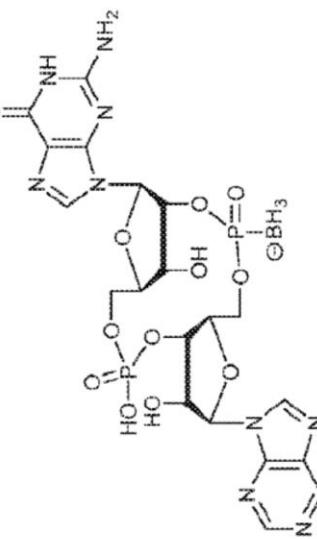
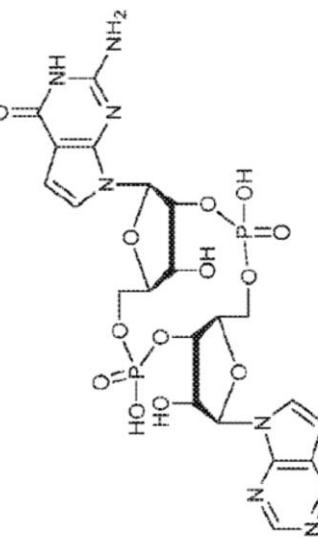


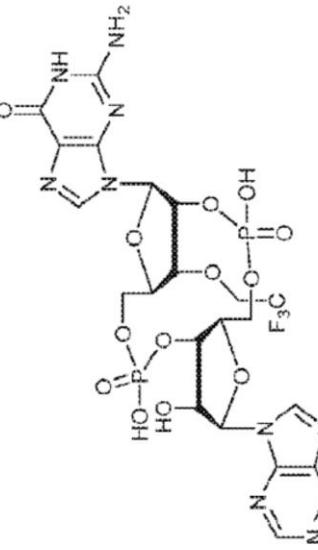
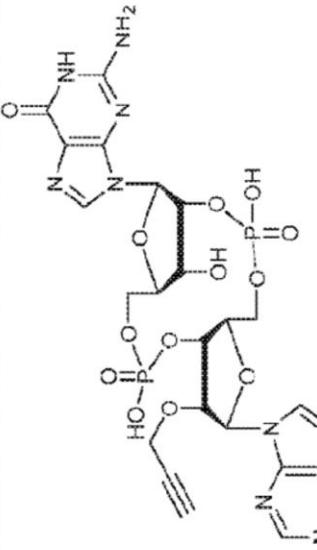
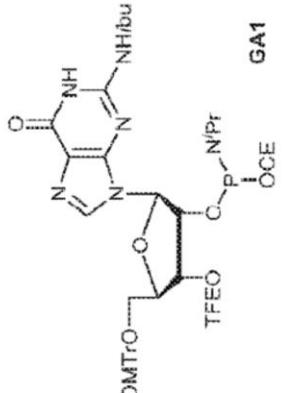
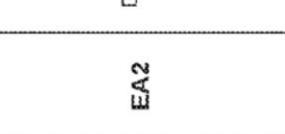
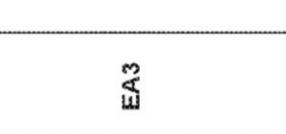




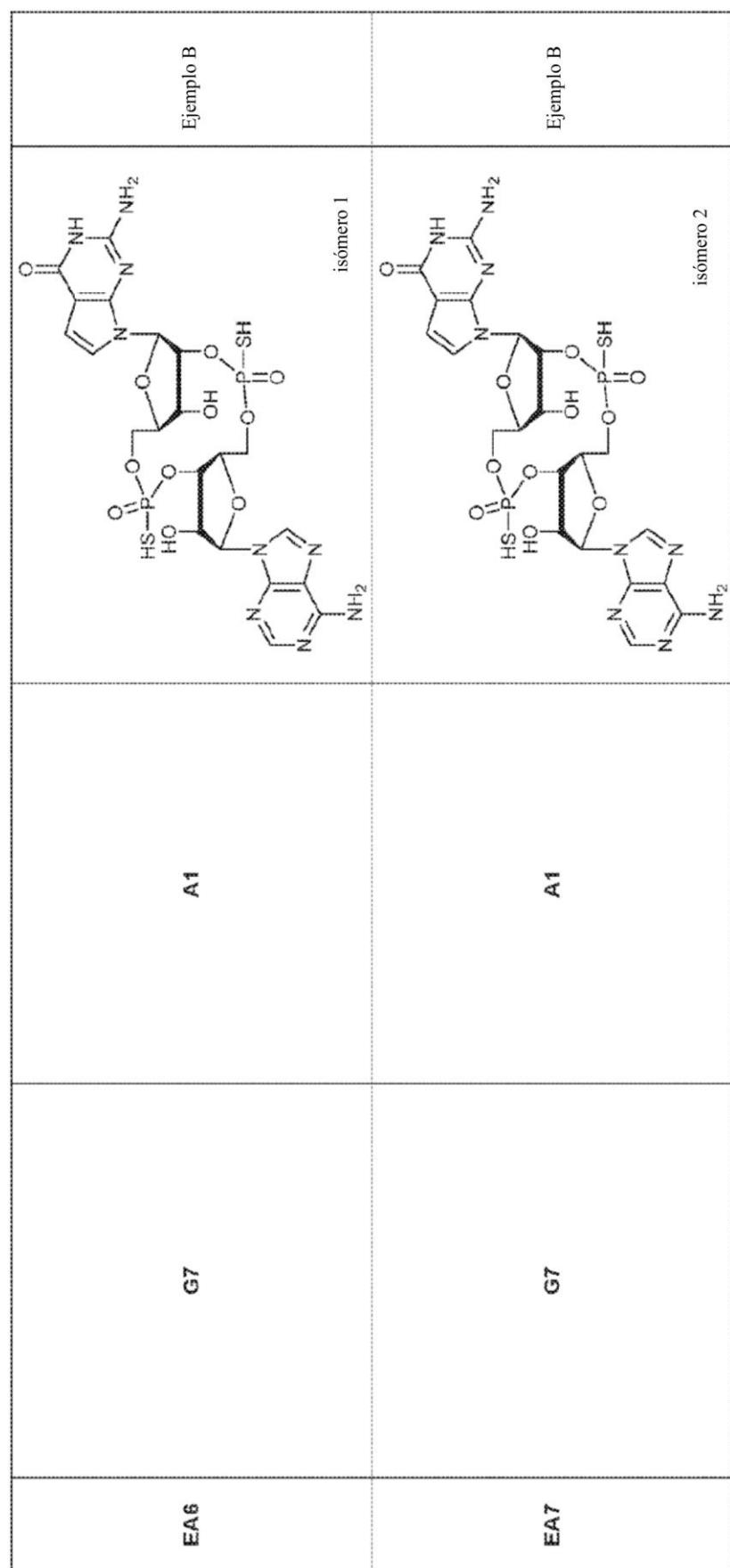
E21	G7	A3	Ejemplo B
			isómero 2
			Ejemplo B
E22	G7	A3	isómero 3

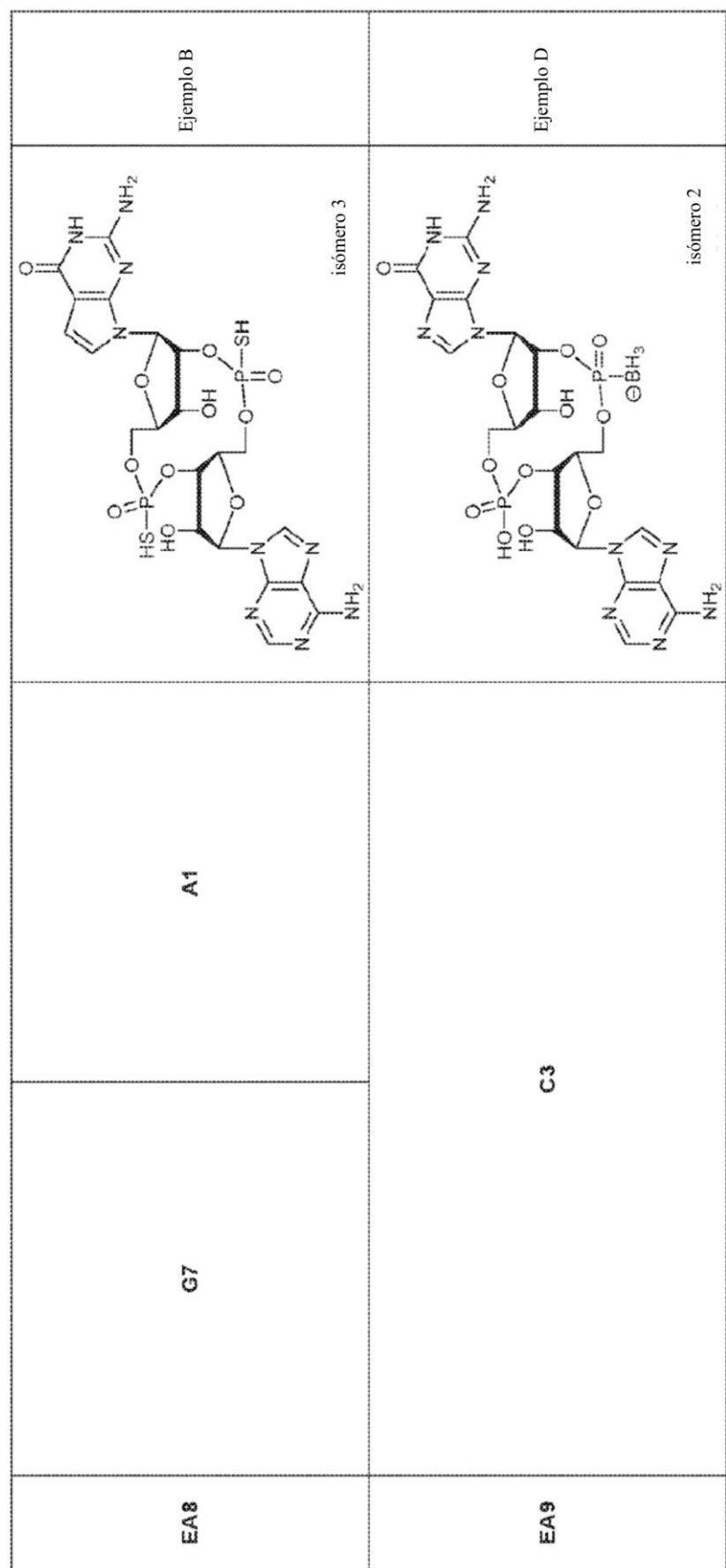


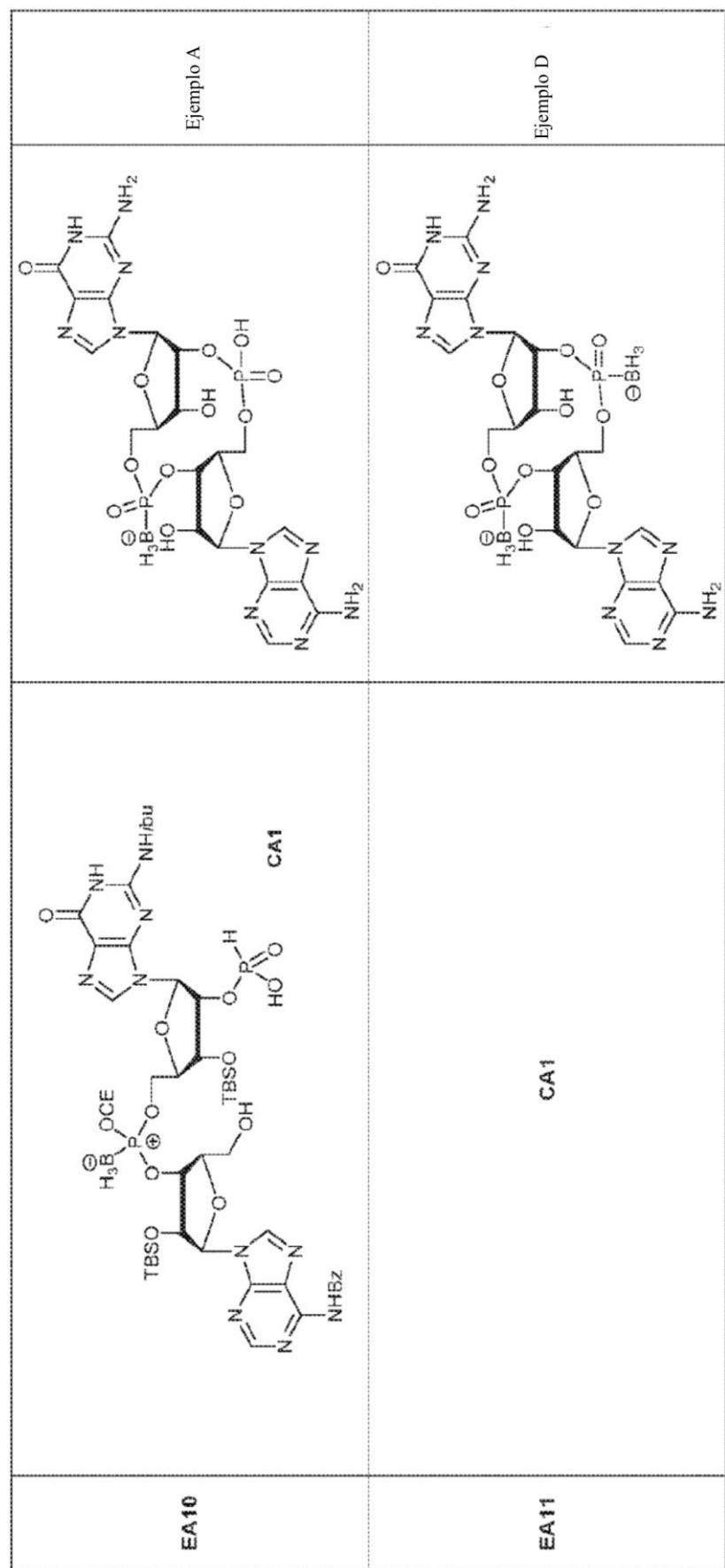
Ejemplo D	Ejemplo A
 <p>C3</p>	 <p>isómero 1</p>
E25	A3
EA1	G7

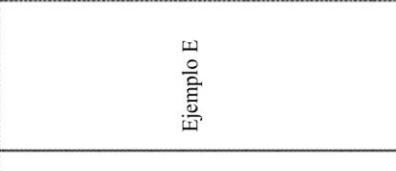
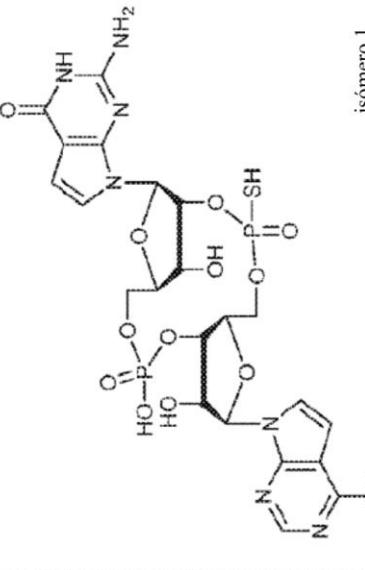
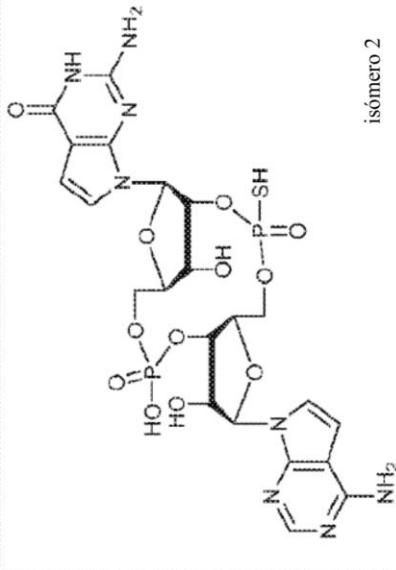
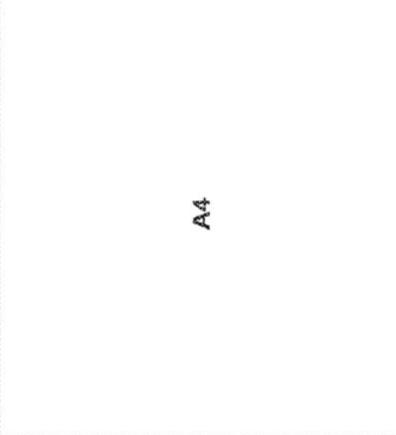
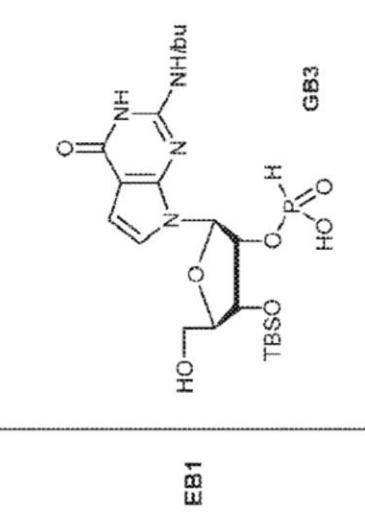
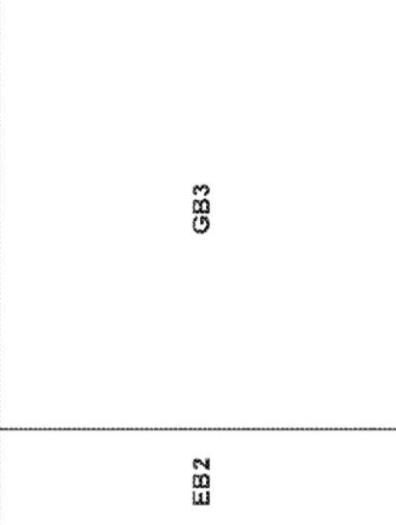
 <p>A1</p>	 <p>Ejemplo A</p>
 <p>EA2</p>	 <p>EA3</p>
 <p>GA1</p>	 <p>AA1</p>

EA4	G1	DMTrO- <i>i</i> Pr ₂ N ₂ P(OCE) ₂ O	AA2	NHbz	Ejemplo B	isómero 1
EA5	G1				Ejemplo B	isómero 2

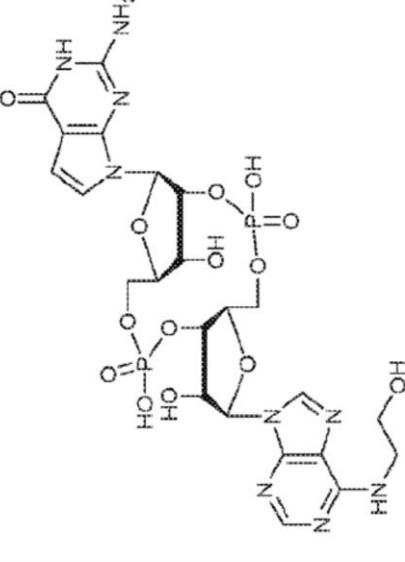
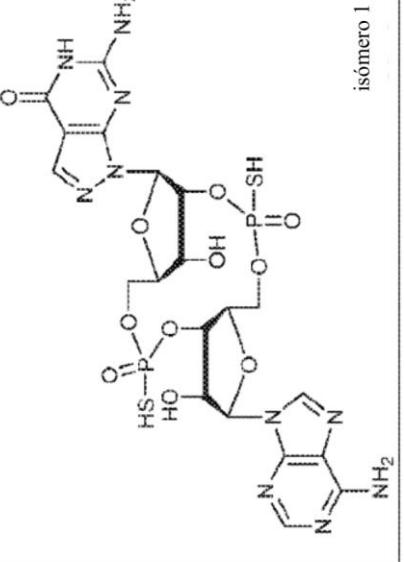
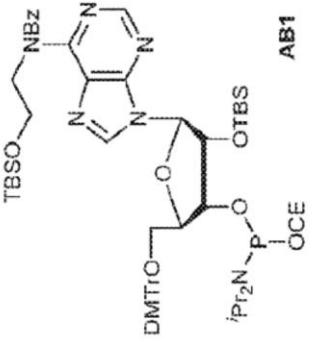
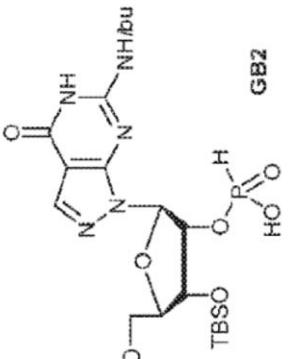
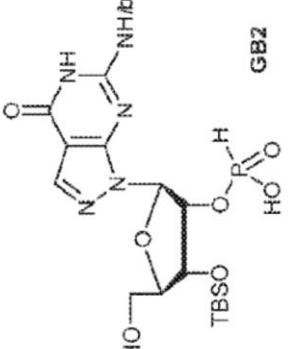


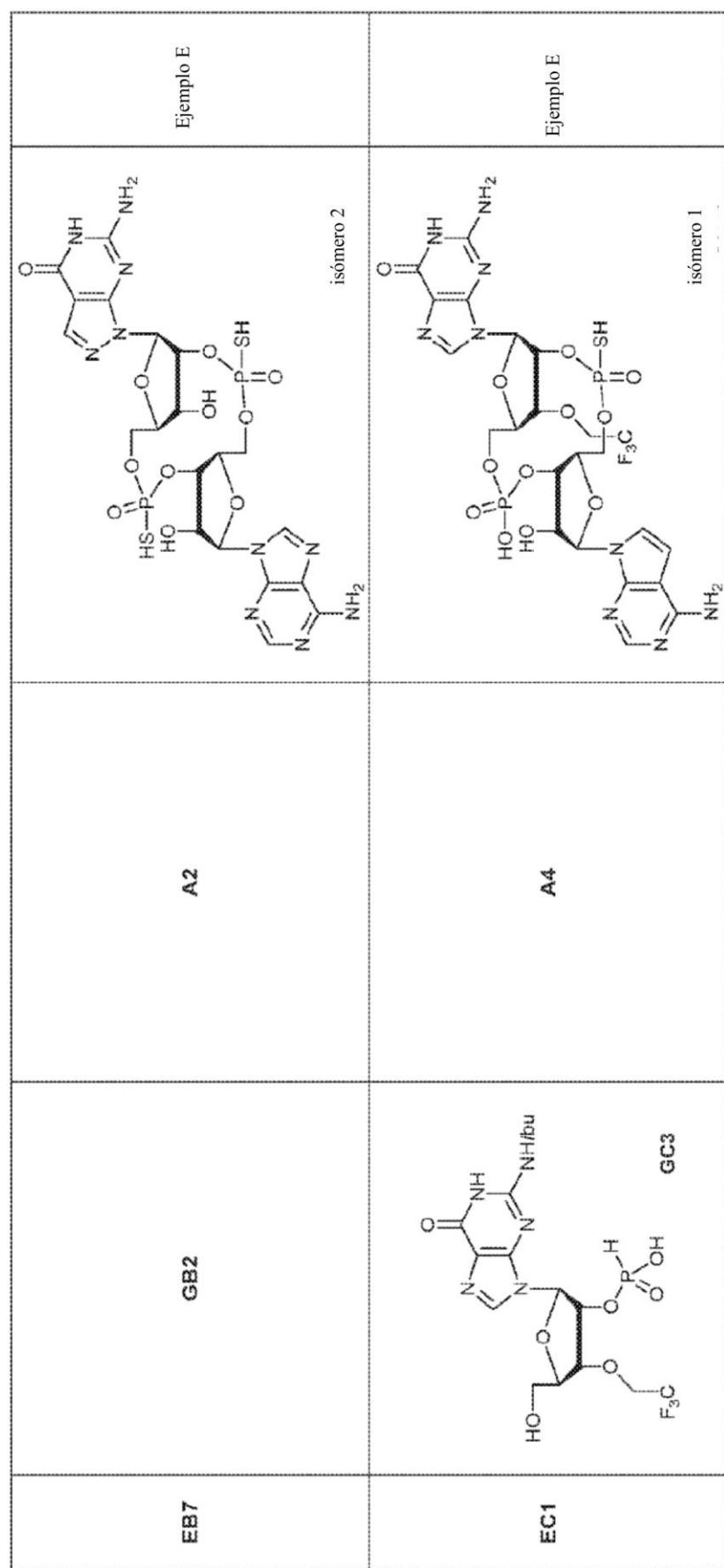




Ejemplo E	 <p>isomero 1</p>
 <p>A4</p>	 <p>Ejemplo E</p> <p>isomero 2</p>
 <p>EB1</p>	 <p>GB3</p>
 <p>EB2</p>	 <p>GB3</p>

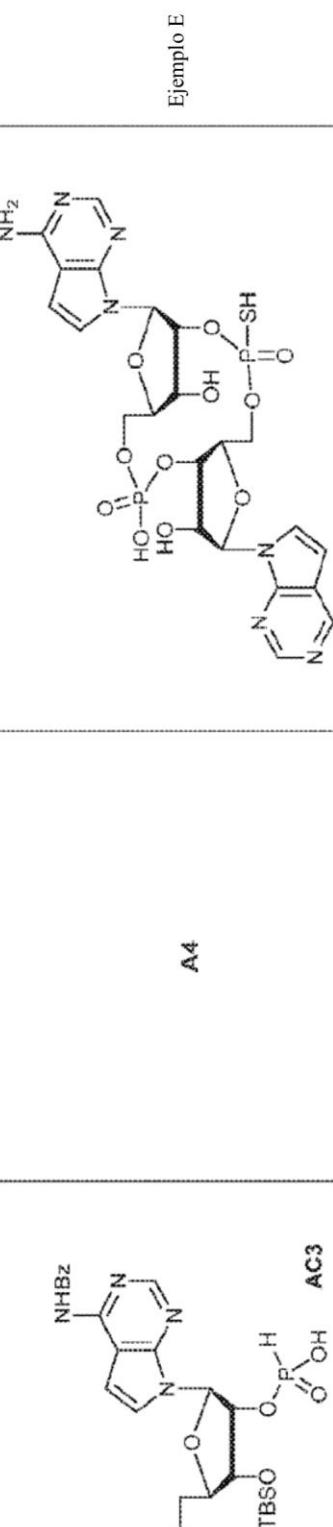
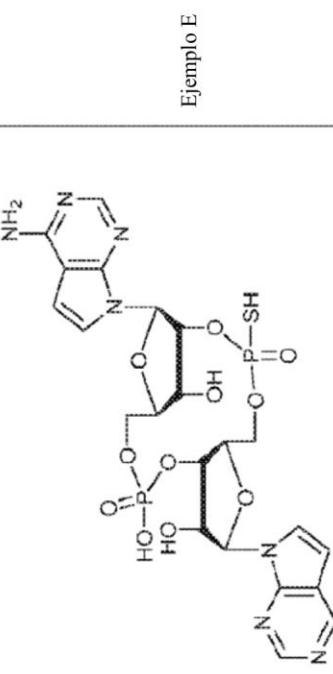
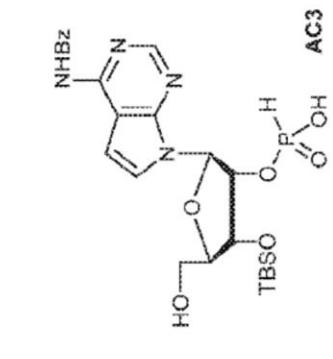
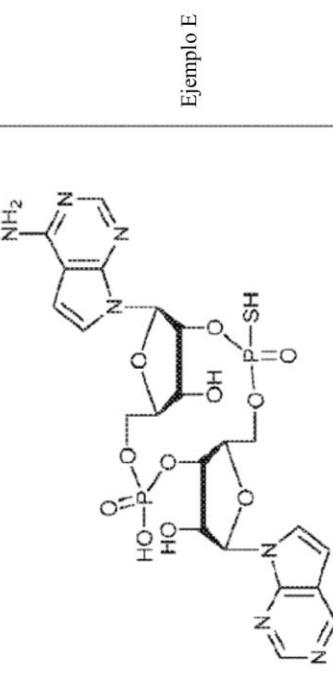
EB 3	A2	Ejemplo E	
GB3		isómero 1	isómero 2
EB 4	GB3	Ejemplo E	
	A2		

Ejemplo A	Ejemplo E
 <p>isómero 1</p>	
<p>GB3</p>  <p>AB1</p>	<p>A2</p> 
<p>EB5</p> <p>GB5</p> 	<p>GB2</p> 



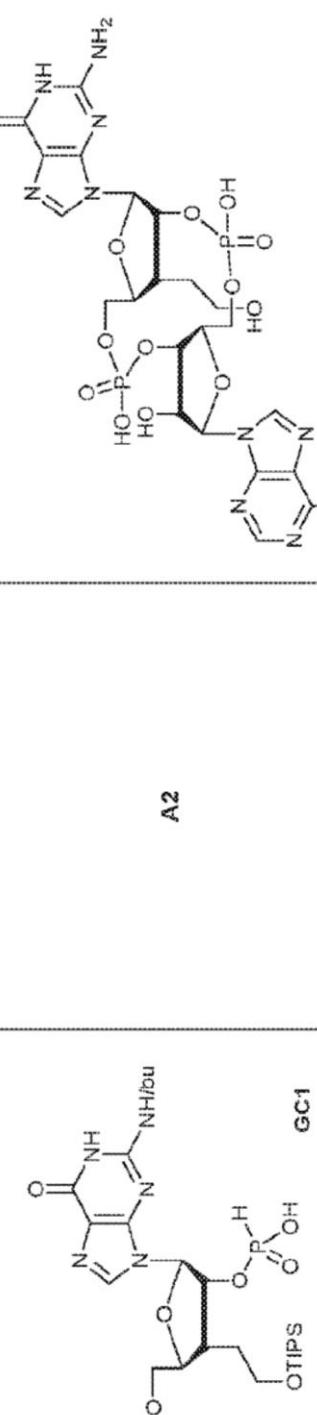
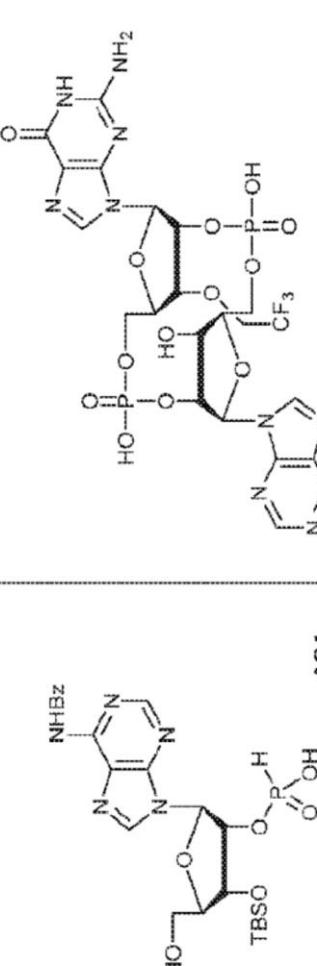
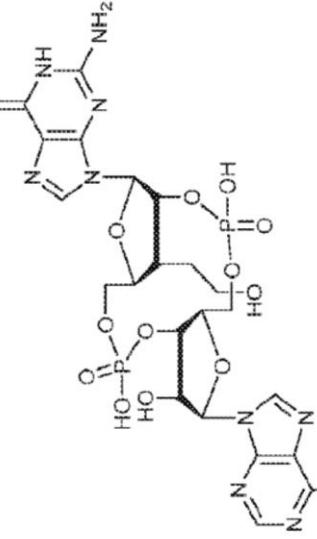
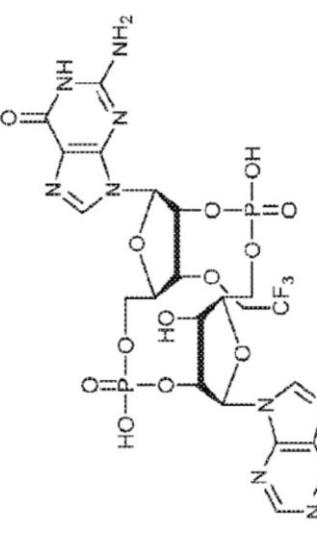
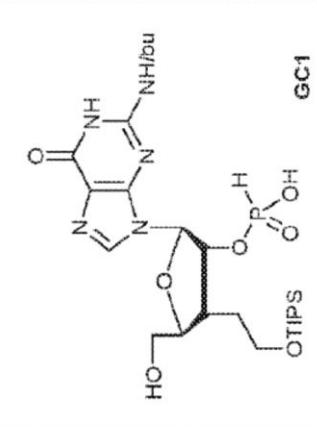
EC2	GC3	A4	Ejemplo E
		isómero 2	
EC3	GC3	A4	Ejemplo A

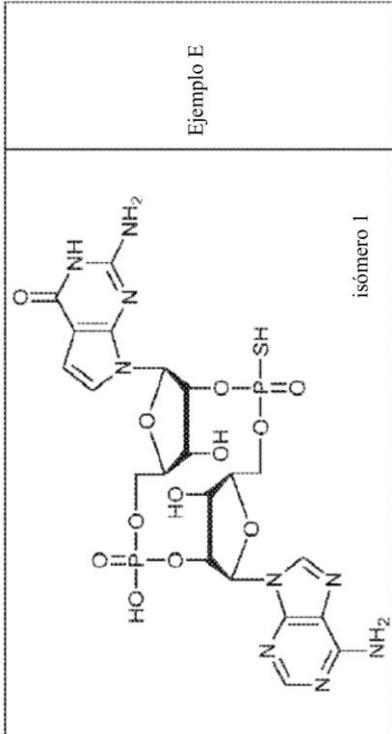
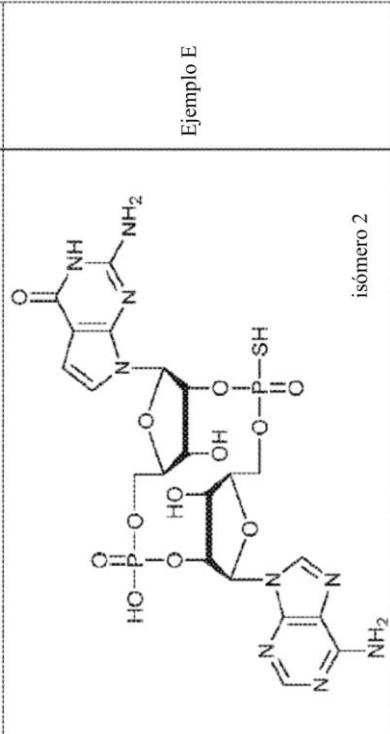
EC4	GB3	GC4	isómero 1
			Ejemplo E
EC5	GB3	GC4	isómero 2
			Ejemplo E

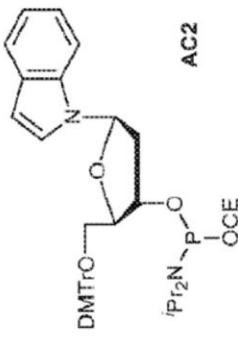
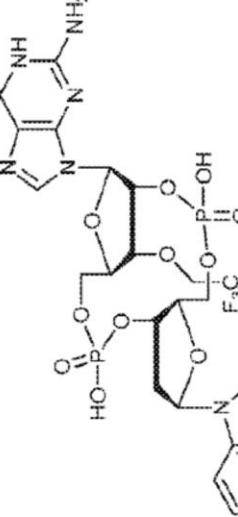
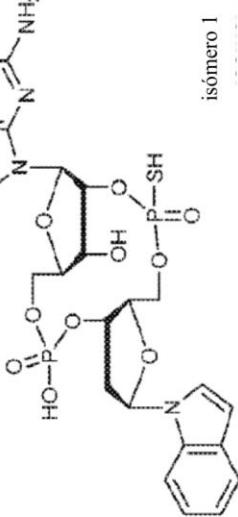
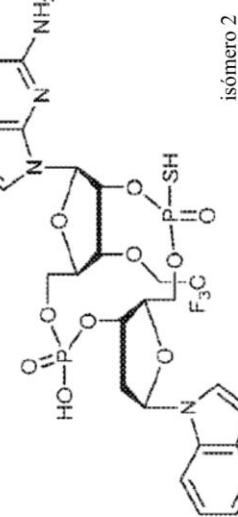
 <p>EC6</p> <p>Ejemplo E</p>	 <p>A4</p> <p>isómero 1</p> <p>Ejemplo E</p>
 <p>EC7</p> <p>Ejemplo E</p>	 <p>A4</p> <p>isómero 2</p>

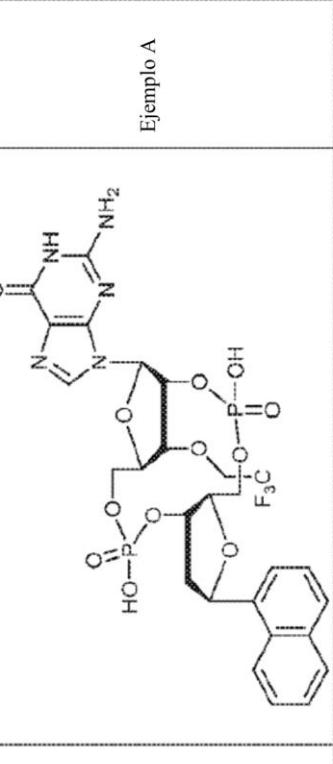
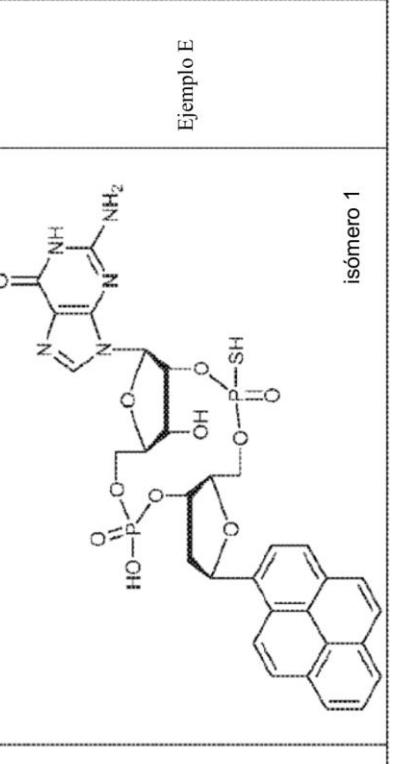
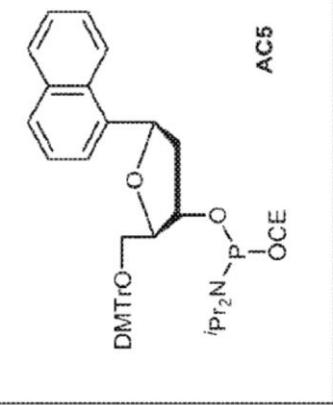
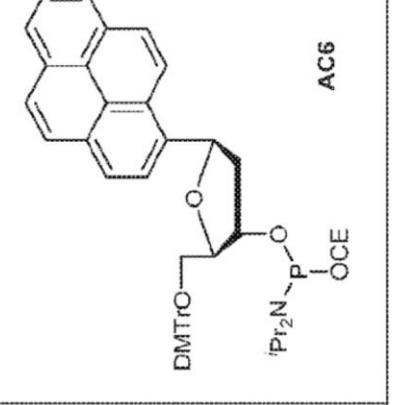
EC8	AC3	GC4	Ejemplo E
			isómero 1
			Ejemplo E
			isómero 2

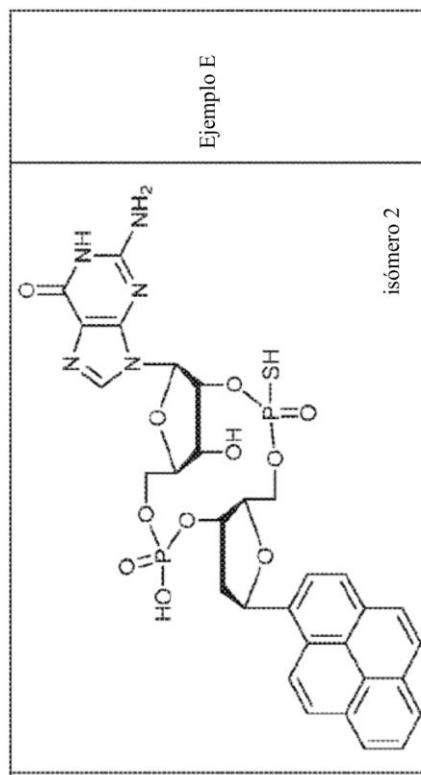
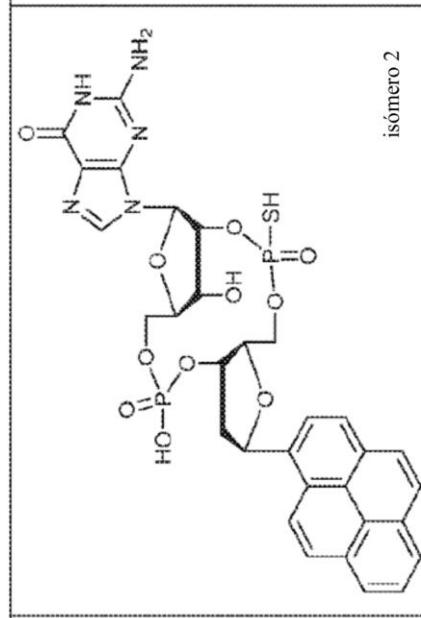
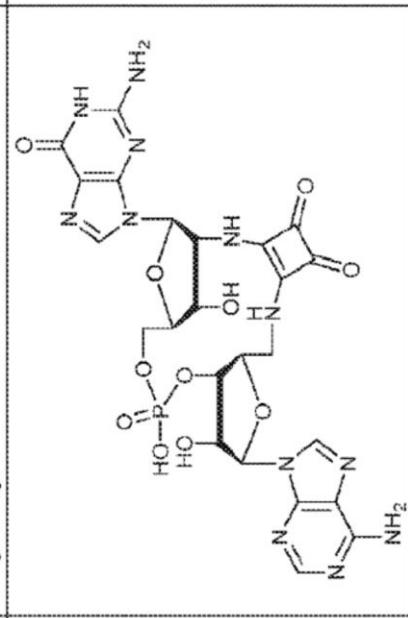
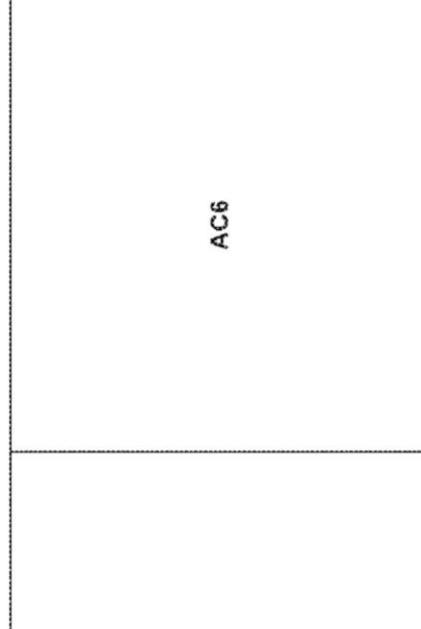
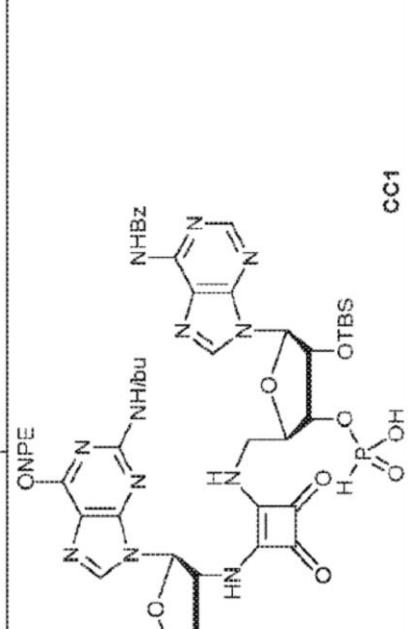
Ejemplo A	
EC10 GC3 AC8 (disponible comercialmente)	 GC11 AC9 (disponible comercialmente)

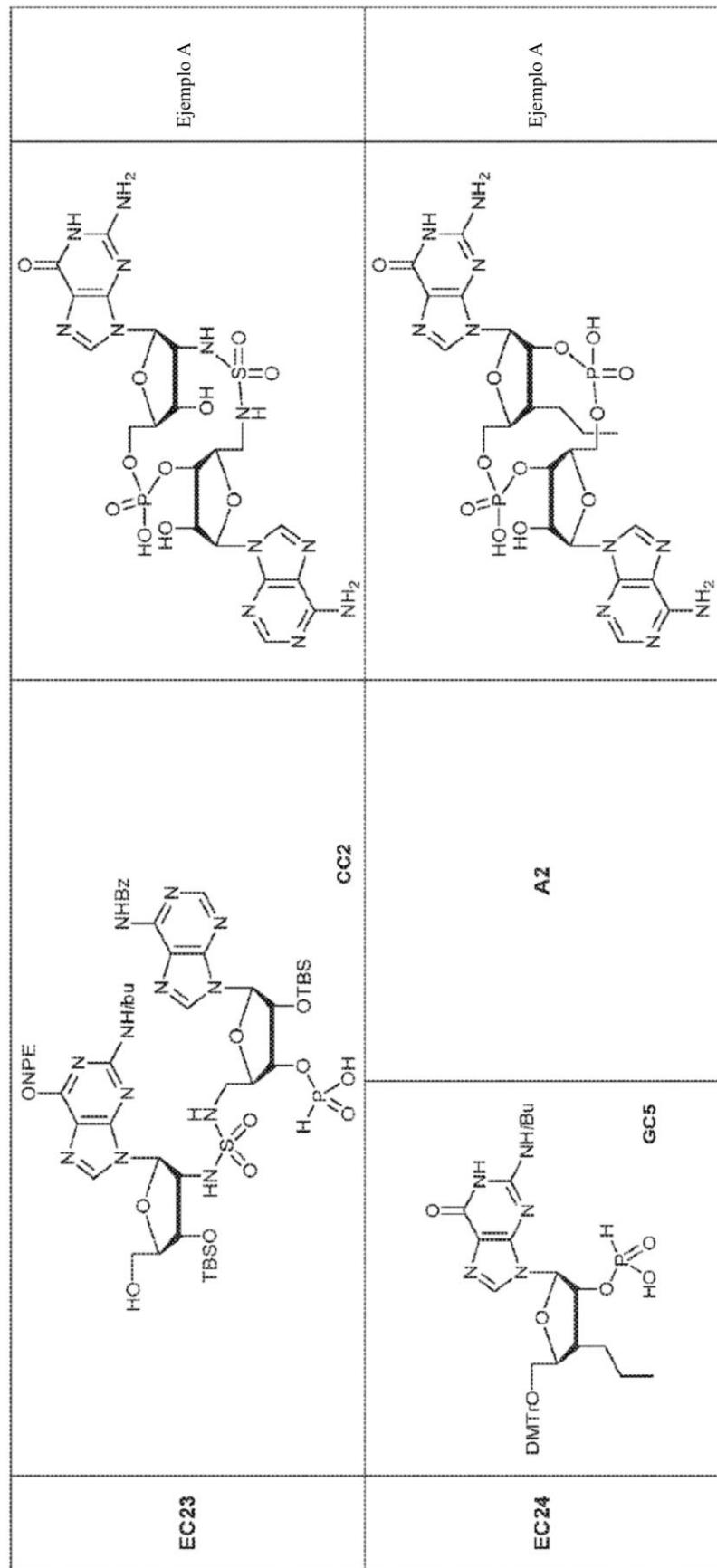
 <p>EC12</p>	 <p>GC1</p>
 <p>A2</p>	 <p>AC4</p>
 <p>EC13</p>	 <p>GA1</p>

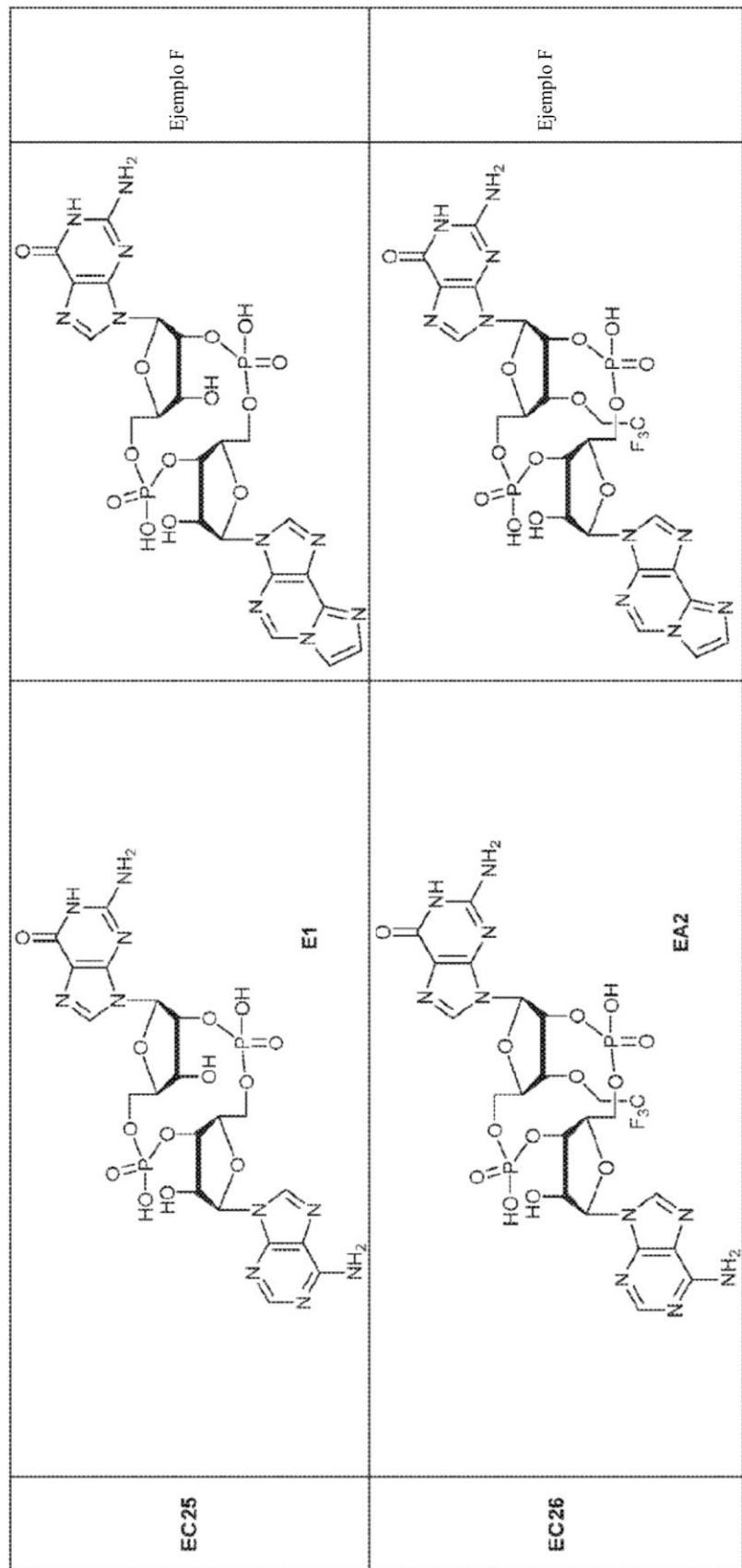
<p>EC14</p> <p>G7</p> <p>AC4</p> <p>Ejemplo E</p>  <p>isómero 1</p>	<p>EC15</p> <p>G7</p> <p>AC4</p> <p>Ejemplo E</p>  <p>isómero 2</p>
---	--

EC16	GA1		AC2		Ejemplo A
EC17	GC3		AC2		Ejemplo E isómero 1
EC18	GC3		AC2		Ejemplo E isómero 2

		Ejemplo A	Ejemplo E
EC19	 <p>G1</p> <p>AC5</p>	 <p>Ejemplo E</p> <p>isómero 1</p>	
EC20	 <p>G1</p> <p>AC6</p>	 <p>Ejemplo E</p> <p>isómero 1</p>	

Ejemplo E	 <p>AC6</p>	isómero 2	Ejemplo A
GC3	 <p>GC3</p>	 <p>isómero 2</p>	CC1
EC21	 <p>EC21</p>	 <p>EC22</p>	CC1

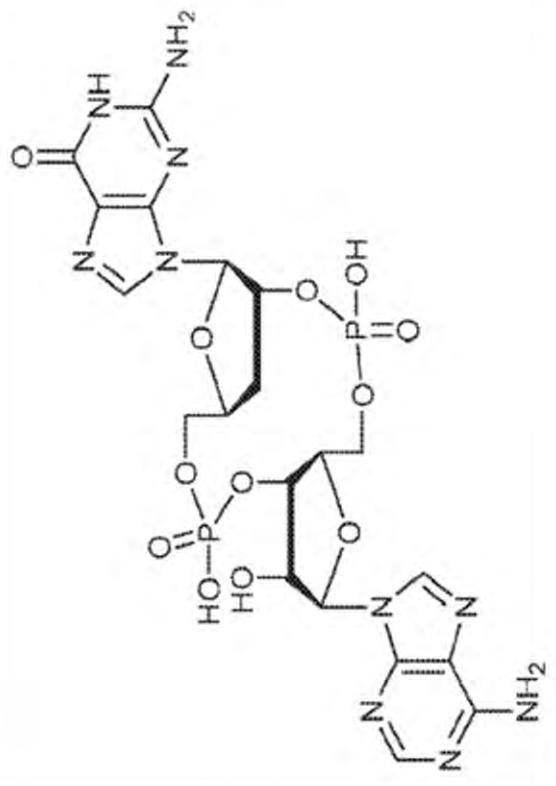




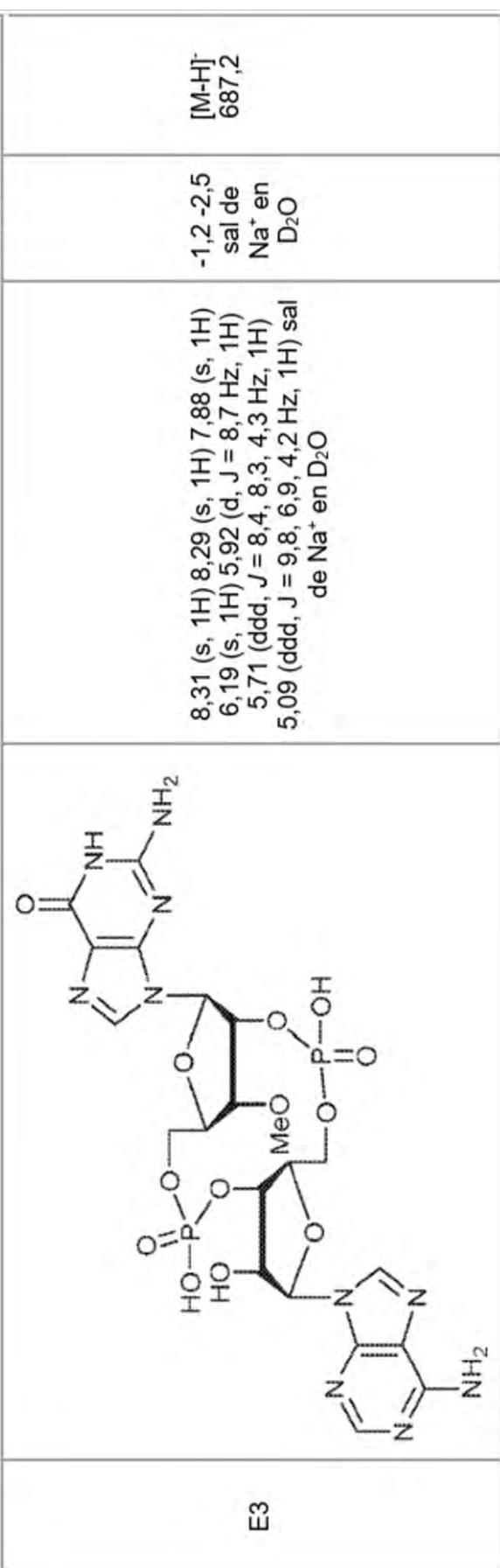
Los datos físicos seleccionados de los compuestos de ejemplo se resumen más abajo.

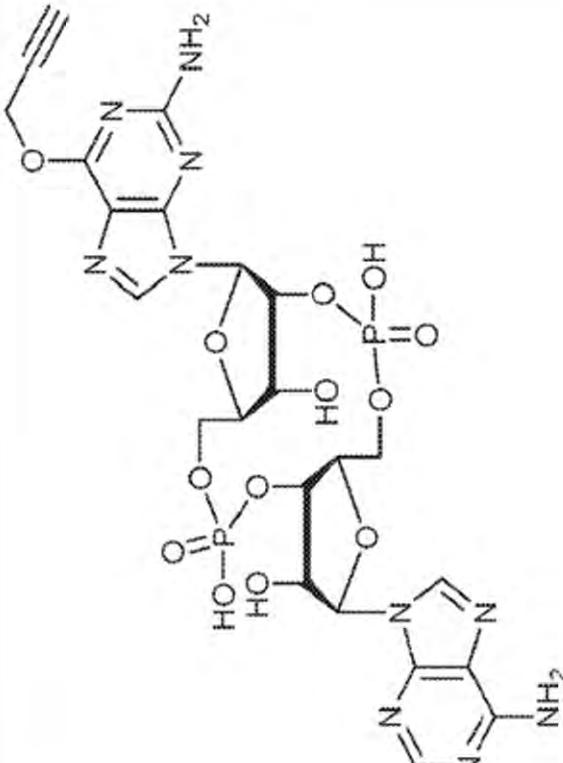
Tabla 4. Datos físicos de dinucleótidos cíclicos y análogos.

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E1		8,58 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 6,45 (s, 1H) 6,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,89 (m, 1H) 5,31 (m, 1H) 50 °C	0,1 -0,9 50 °C	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 675,1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm) característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E2				$[\text{M}+\text{H}]^+$ 659,0

(continuación)

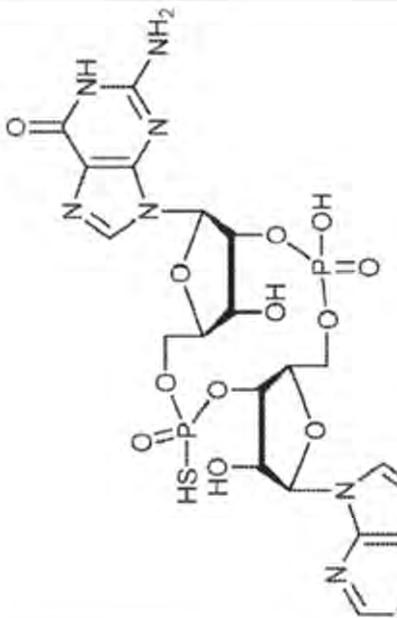
(continuación)	Estructura Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)* Datos MS m/z
Ejemplo E3	 <p>8,31 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 6,19 (s, 1H) 5,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 5,71 (ddd, J = 8,4, 8,3, 4,3 Hz, 1H) 5,09 (ddd, J = 9,8, 6,9, 4,2 Hz, 1H) sal de Na^+ en D_2O</p> <p>-1,2, -2,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 687,2 sal de Na^+ en D_2O</p>

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
(continuación)		8,24 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 6,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 5,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 5,63 (ddd, J = 8,1, 7,9, 4,2 Hz, 1H) 5,09 (m, 1H)		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 673,7

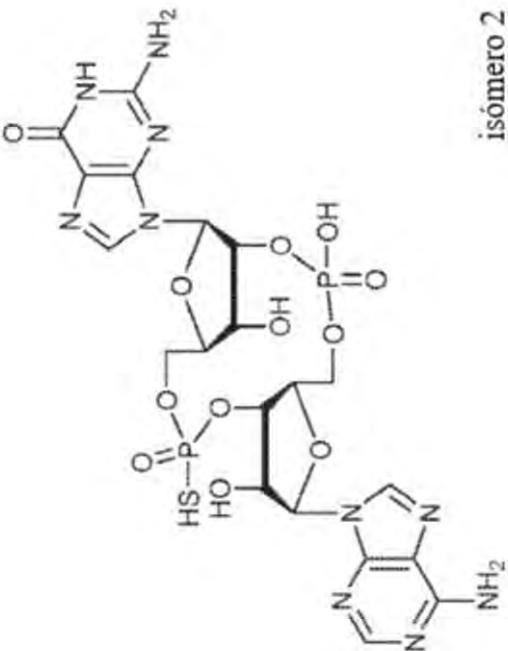
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* características	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E5		8,20 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H) 5,80 (d, J = 4,9 Hz, 1H) en $\text{D}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 673,7

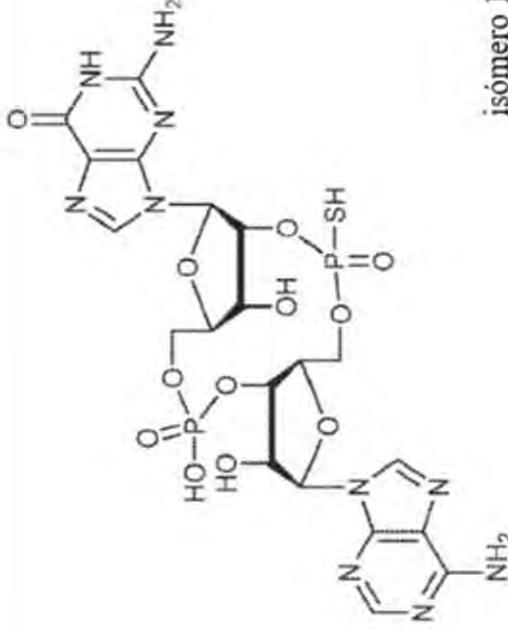
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)* Datos MS m/z
E6		8,25 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,02 (s, 1H) 6,18 (s, 1H) 5,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 5,43 (td, $J = 8,1, 3,9$ Hz, 1H)	52,4 -2,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,0

isómero 1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E7	 <p>isómero 2</p>	8,29 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,85 (s, 1H) 6,17 (s, 1H) 5,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) 5,61 (ddd, $J = 7,9, 7,9, 4,0$ Hz, 1H) 5,20 (ddd, $J = 8,8, 8,8, 4,1$ Hz, 1H)	55,1 -2,5 0	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,0

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E8		$8,59$ (s, 1H) $8,18$ (s, 1H) $8,01$ (s, 1H) $6,18$ (s, 1H) $5,98$ (s, 1H)	55,1 -1,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,0	isómero 1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E9		8,35 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 6,12 (s, 1H) 5,92 (s, 1H)	54,4 -1,6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,0

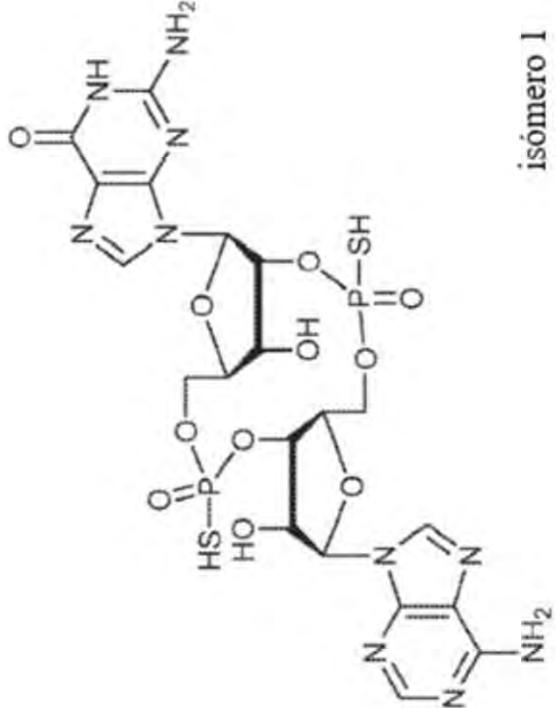
(continuación)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E10		8,19 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,83 (s, 1H) 6,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 5,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H)	33,8 -0,4	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 657,2

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E11		8,08 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,85 (s, 1H) 6,00 (1H) 5,76 (1H)	32,1 -0,3	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 657,2

(continuación)

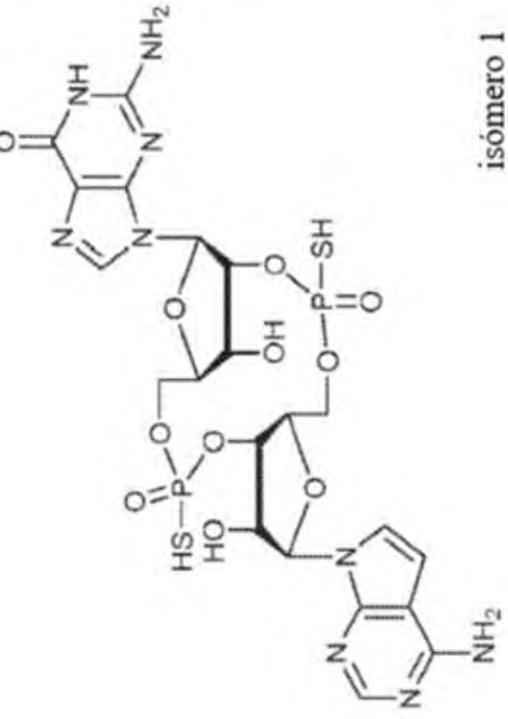
Ejemplo	Estructura Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E12	 <p>isómero 1</p>		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,0

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* características	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E13	<p>isómero 2</p>			$[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,0

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E14	<p>isómero 3</p>			$[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,0

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* características	Datos RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E15	 <p>isómero 1</p>			$[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 2 $354,0$

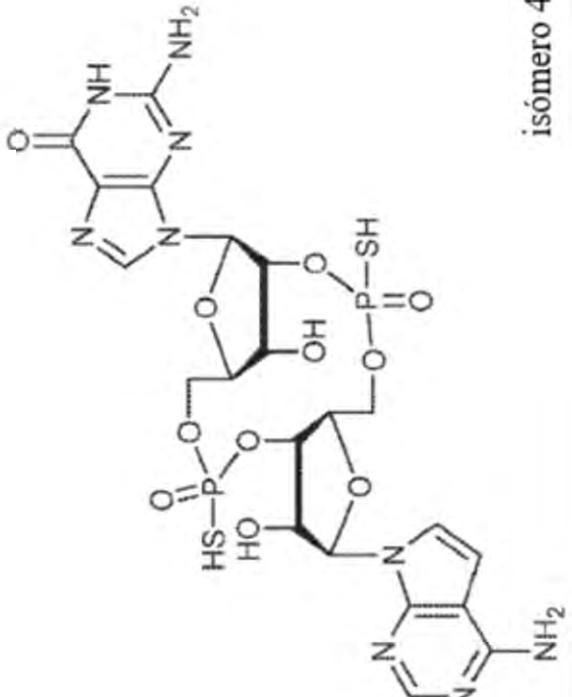
(continuación)

(continuación)

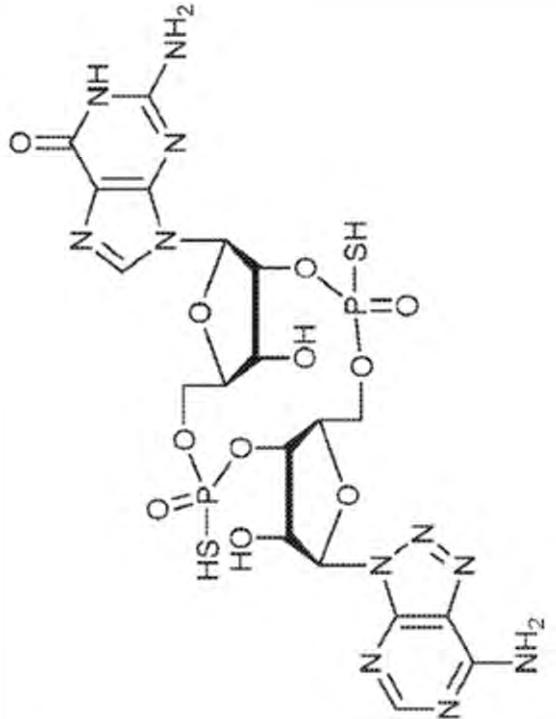
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E16		8,06 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 3,7 (Hz, 1H) 6,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H) 5,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,26 (ddd, J = 8,5, 6,8, 4,2 Hz, 1H) 5,06 (ddd, J = 8,0, 4,7, 2,8 Hz, 1H) en DMSO- d_6	57,9 51,7 en DMSO- d_6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 706,1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm) característicos	Datos MS m/z
E17			$[\text{M}+\text{H}]^+$ 706,1

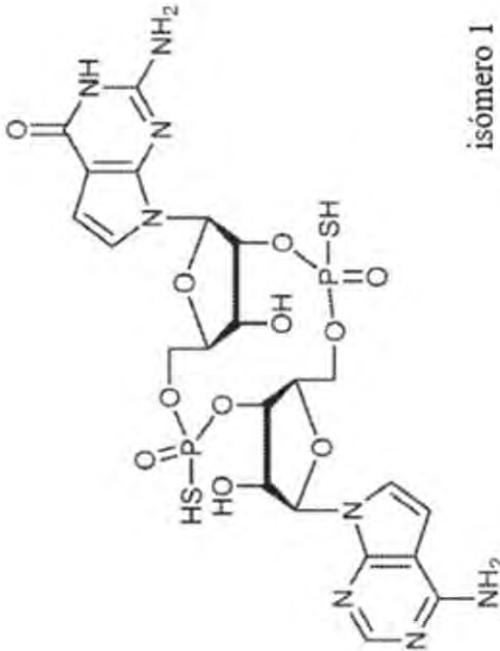
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E18	 <p>isómero 4</p>	8,23 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 7,43 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,19 (s, 1H) 5,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,23 (m, 1H) 4,95 (m, 1H) en CD_3CN	51,3 49,1 en CD_3CN	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 706,1

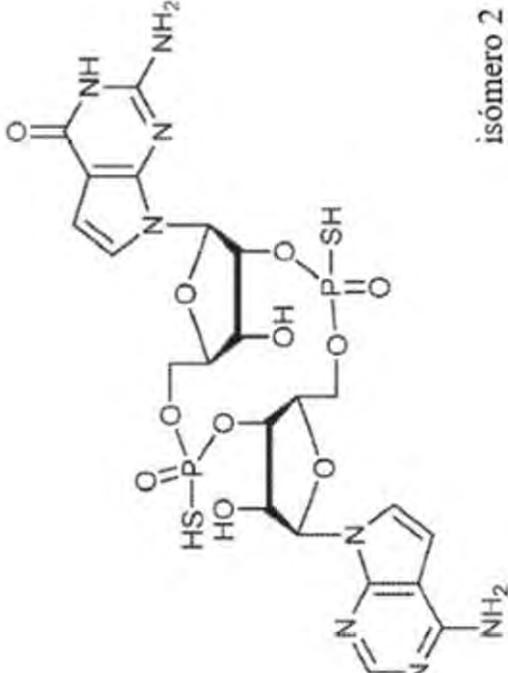
(continuación)

Ejemplo	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
<p>(continuación)</p> <p>Estructura</p> 	<p>8,84 (s, 1H) 8,58 (s, 1H) 6,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H) 6,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,79 (m, 1H) 5,60 (m, 1H) en D_2O</p> <p>59,9 56,7 en D_2O</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 708,2</p>		

(continuación)

Ejemplo	Estructura Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E20	 <p>8,57 (s, 1H) 7,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 5,69 (ddd, J = 8,0, 4,6, 3,1 Hz, 1H) 5,63 (ddd, J = 12,1, 8,4, 4,3 Hz, 1H) en D₂O</p> <p>59,3 57,8 en D₂O</p> <p>[M+H]⁺ 705,3</p>		

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E21		$8,34$ (s, 1H) $7,62$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) $7,33$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) $6,94$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) $6,28$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) $6,13$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H) $6,10$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) en DMSO- d_6	$54,9$ 50,1 en DMSO- d_6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $705,1$

isómero 2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E22		8,35 (s, 1H) 7,65 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 6,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,28 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H) 5,01 (m, 1H) en DMSO- d_6	59,7 58,9 en DMSO- d_6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 705,1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)*		Datos MS m/z
		Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	
E23	<p>isómero 4</p>	8,35 (s, 1H) 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,31 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 6,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,05 (m, 1H) 4,99 (m, 1H) en DMSO- d_6		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 705,1

(continuación)

Ejemplo	Estuctura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E24		8,32 (s, 1H) 8,02 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 6,18 (s, 1H) 6,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 5,63 (ddd, J = 9,1, 5,0, 5,0, 1H)	5,6 -1,4	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 744,0

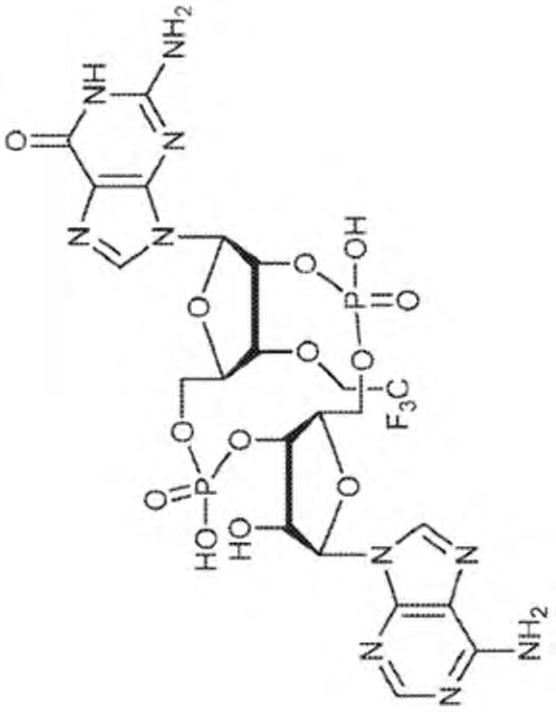
(continuación)

(continuación)

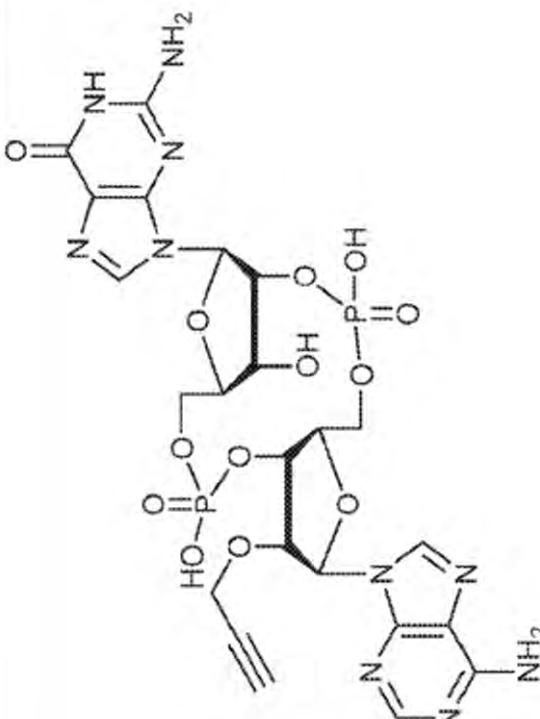
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
E25	<p>isómero 1</p>	8.55 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 5.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 5.56 (m, 1H) 5.03 (ddd, $J = 9.4, 6.5, 4.2$ Hz, 1H)	-1,3	[M] $^-$ 671,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* características	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA1		8,07 (s, 1H) 7,37 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,35 (q, J = 3,7 Hz, 1H) 6,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H) 6,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 4,85 (m, 1H) 4,81 (m, 1H) en DMSO- d_6	0,98 0,96 en DMSO- d_6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 673,1

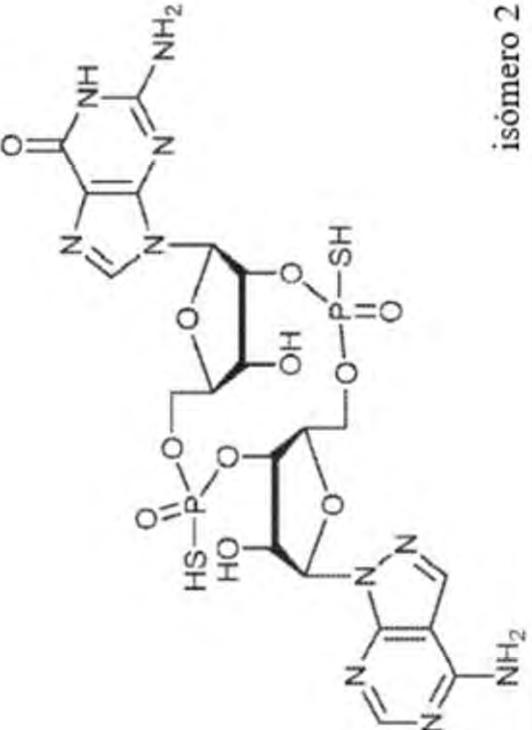
Ejemplo	Estructura Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z [M+H] $^+$ 757,0 [M- H] $^-$ 755,0
EA2	 <p>8,29 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,89 (s, 1H) 6,17 (s, 1H) 6,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 5,69 (ddd, J = 8,7, 8,7, 4,0 Hz, 1H) 5,09 (m, 1H) sal de Na^+ en D_2O</p>		<p>-1,1 -2,3 sal de Na^+ en D_2O</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA3		$8,26$ (s, 1H) $8,23$ (s, 1H) $7,85$ (s, 1H) $6,27$ (s, 1H) $5,92$ (d, J = $8,6$ Hz, 1H) $5,63$ (m, 1H) $5,10$ (m, 1H)	$-1,6$ - $2,3$	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $713,0$ $[\text{M}-\text{H}]^- 711,0$

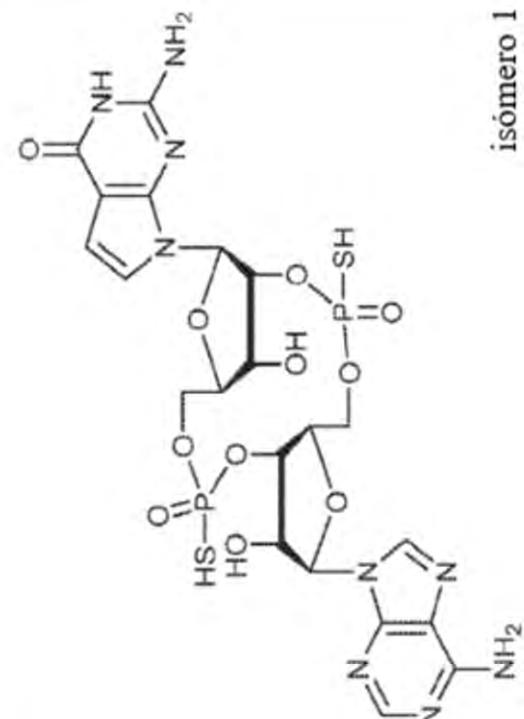
(continuación)

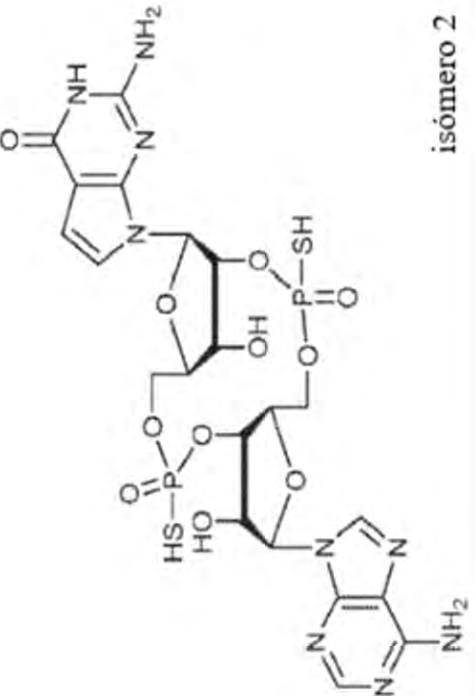
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA4	<p>8,19 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 8,15 (brs, 1H) 6,25 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 5,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,24 (m, 2H) en CD_3CN</p> <p>55,4 53,5 en CD_3CN</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,1</p> <p>isómero 1</p>			

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA6	 <p>isómero 2</p>	<p>59,6 58,1 en CD_3CN</p>		<p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,1</p>

(continuación)

(continuación)

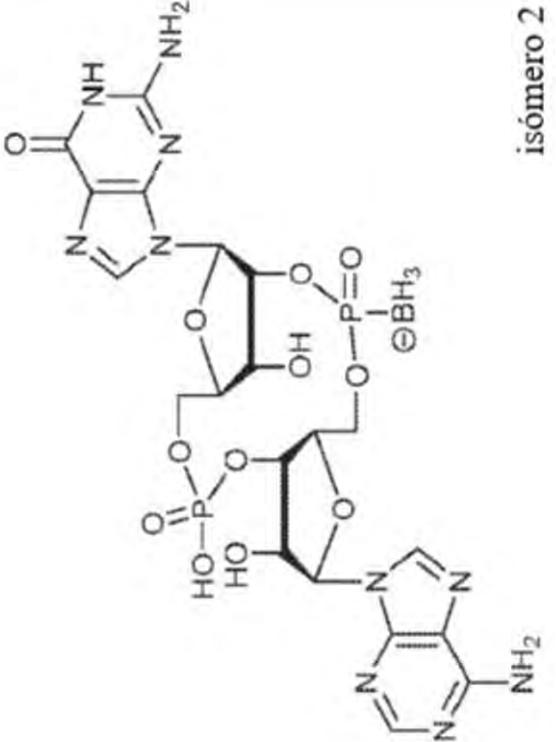
Ejemplo	Estructura Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA6	 <p>8,62 (s, 1H) 8,55 (s, 1H) 7,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H) 5,59 (m, 1H) 5,51 (m, 1H) en D_2O</p>	<p>58,1 56,0 en D_2O</p>	<p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 706,0</p>

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA7	 <p>isómero 2</p>	<p>56,7 55,6 en CD₃CN</p>	<p>[M+H]⁺ 706,0</p>	

(continuación)

(continuación)

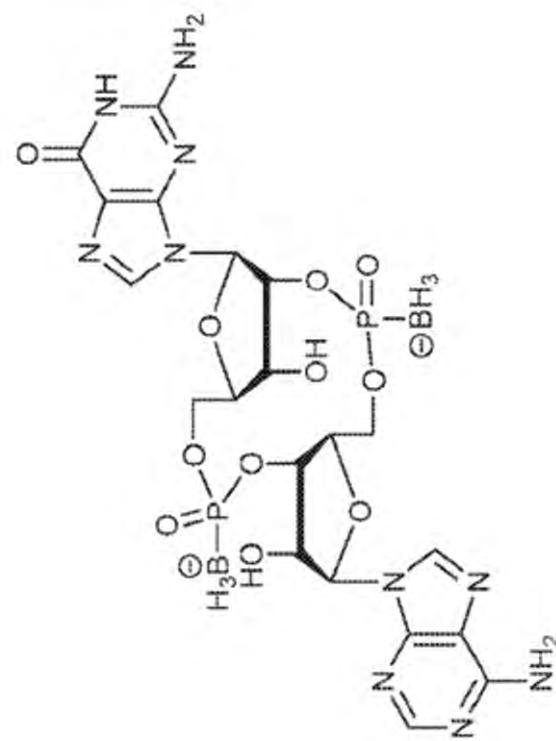
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA8		<p>isómero 3</p> <p>53,4 48,7 en CD₃CN</p> <p>[M+H]⁺ 705,9</p>		

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)*		Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
		característicos	RMN ^1H δ (ppm)*		
EA9		8,41 (s, 1H) 6,17 (s, 1H) 5,76 (ddd, $J = 8,8, 8,6, 4,1$ Hz, 1H) 5,08 (m, 1H)	8,26 (s, 1H) 5,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 8,8, 8,6, 4,1 Hz, 1H)	^{31}P δ (ppm): 57,2	$[\text{M}]^-$ 671,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA10		8,32 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,86 (s, 1H) 6,16 (s, 1H) 5,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,67 (m, 1H) 5,21 (m, 1H)		[M] ⁻ 671,2

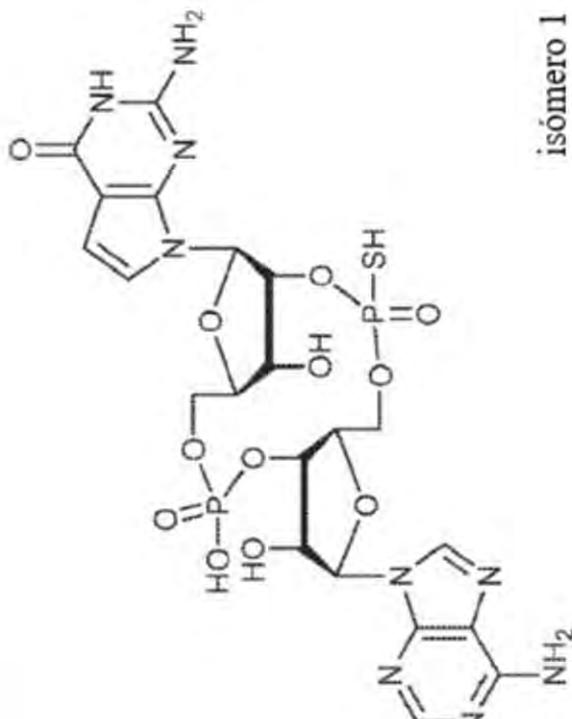
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EA11		8,43 (s, 1H) 8,41 (s, 1H) 6,19 (s, 1H) 6,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H)		$[\text{M}+\text{H}]^-$ 669,2

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB1		<p>8,16 (s, 1H) 7,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 7,18 (d, J = 3,3 Hz, 1H) 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H) 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H) 6,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H) 6,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 5,49 (m, 1H) 5,17 (m, 1H)</p> <p>isómero 1</p>	<p>Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*</p>	<p>[M+H]$^+$ 689,0</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB2		8,16 (s, 1H) 7,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,44 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 6,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,48 (dd, J = 8,6, 8,5, 4,1 Hz, 1H) 5,00 (ddd, J = 7,1, 7,1, 4,7 Hz, 1H)	52,0 -1,1	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 689,0

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB3		8,26 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,15 (s, 1H) 5,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 5,55 (m, 1H) 4,99 (m, 1H)	51,5 -1,3	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 690,0

(continuación)

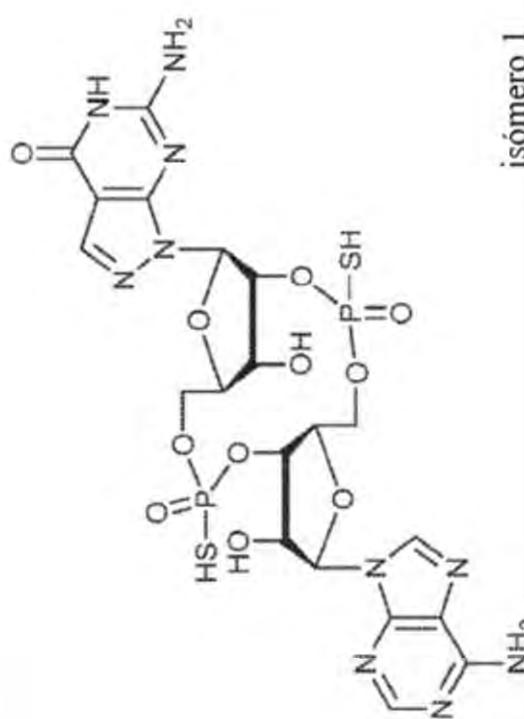
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB4		8,46 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H) 5,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 5,63 (m, 1H) 5,11 (ddd, J = 6,7, 6,6, 4,5 Hz, 1H)	56,1 -0,7	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 690,0

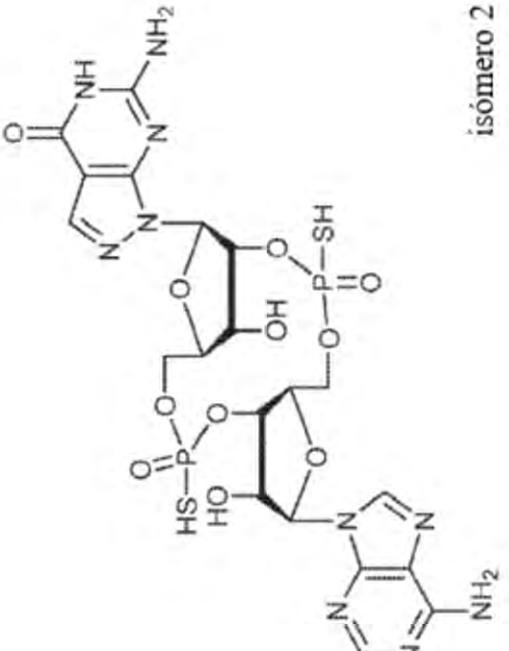
isómero 2

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB6		8,26 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 6,94 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,14 (s, 1H) 5,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,55 (m, 1H) 5,00 (m, 1H)		$[\text{M}+\text{H}]^+$ 734,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 732,0

(continuación)

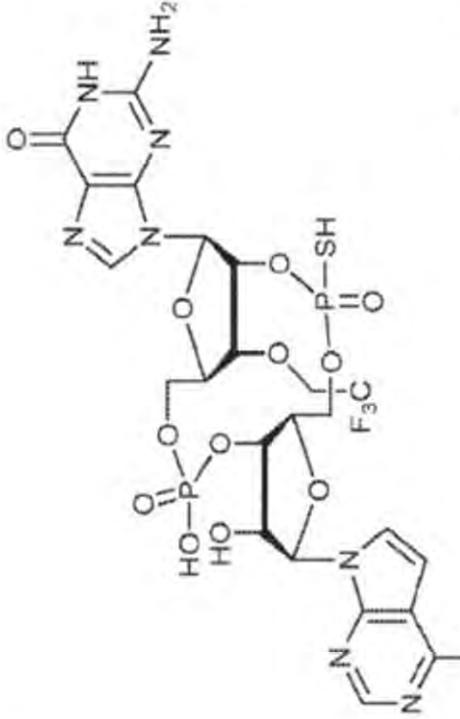
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB6		<p>8,55 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,55 (s, 1H) 6,22 (s, 1H) 6,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 5,81 (ddd, $J = 10,4, 8,6, 4,0$ Hz, 1H) 5,32 (ddd, $J = 8,9, 8,8, 4,3$ Hz, 1H)</p> <p>isómero 1</p>	<p>54,1 52,5</p> <p>[M-H] 705,0</p>	

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EB7		8,59 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,79 (s, 1H) 6,21 (s, 1H) 6,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 5,88 (ddd, J = 10,5, 8,6, 4,1 Hz, 1H) 5,31 (ddd, J = 8,4, 8,4, 4,1 Hz, 1H)	[M-H] 705,0	

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC1		$8,15$ (s, 1H) $7,89$ (s, 1H) $7,35$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) $6,27$ (s, 1H) $6,26$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) $5,98$ (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) $5,75$ (ddd, $J = 9,2, 9,1, 4,1$ Hz, 1H) $5,07$ (m, 1H)	$52,0$ -1,3	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $772,1$

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC2		8,15 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,56 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,37 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 3,1 Hz, 1H) 6,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,78 (ddd, J = 12,6, 8,5, 4,1 Hz, 1H) 5,16 (m, 1H)	56,3 -0,6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 772,1

(continuación)

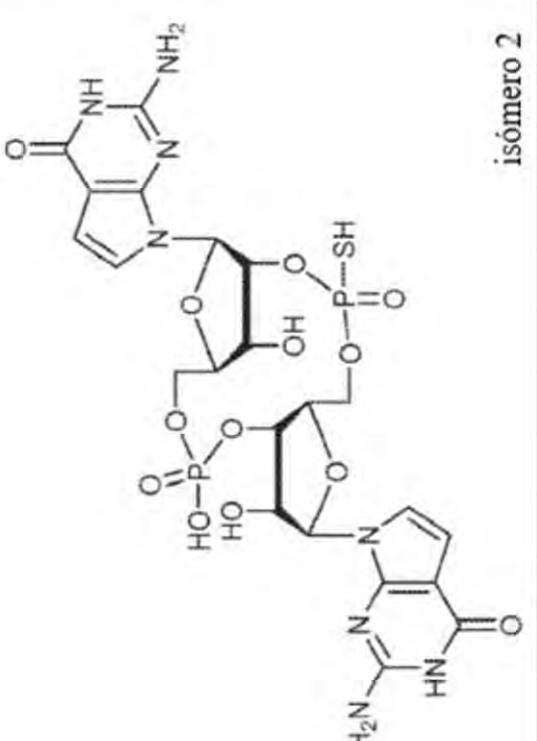
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC3		8,15 (s, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,27 (s, 1H) 6,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 5,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 5,68 (ddd, J = 8,5, 8,45, 4,0 Hz, 1H) 5,08 (ddd, J = 7,7, 7,5, 4,5 Hz, 1H)	-1,4 -2,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 756,2	

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm) característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC4		$7,03$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) $6,88$ (m, 1H) $6,34$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) $6,31$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) $6,08$ (m, 1H) $5,93$ (m, 1H) $5,05$ (m, 1H) $4,98$ (m, 1H) en $\text{DMSO-}d_6 / \text{D}_2\text{O}$	$61,1$ - $0,4$	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $705,0$

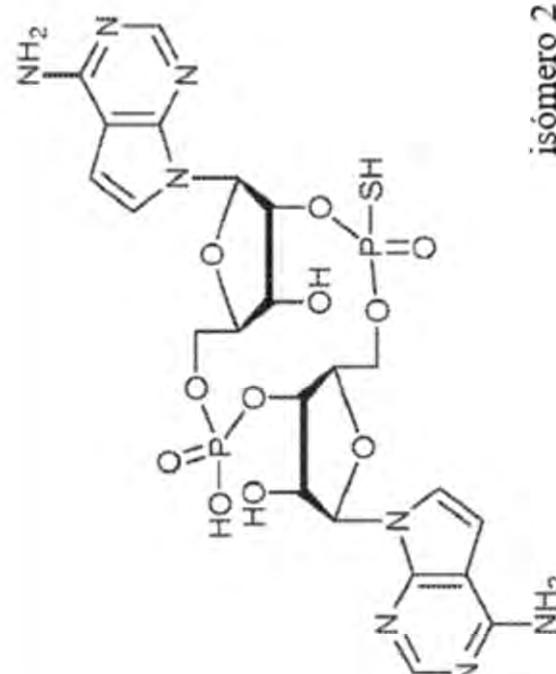
(continuación)

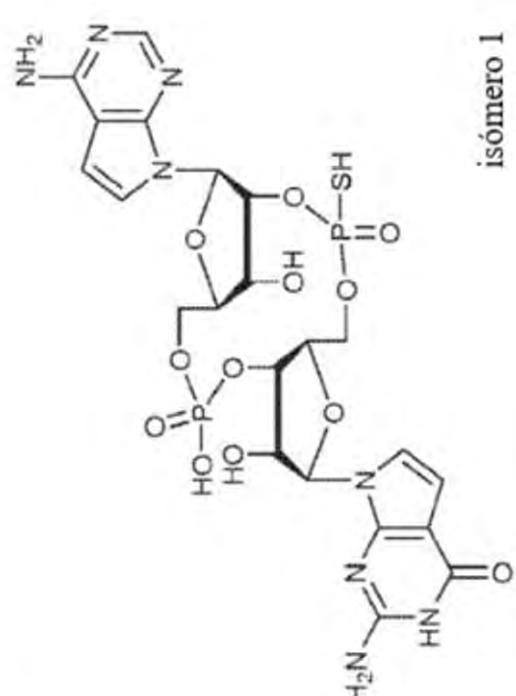
isómero 1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC5		$7,02$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) $6,92$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) $6,33$ (m, 2H) $6,09$ (d, $J = 8,7$ Hz, 1H) $5,92$ (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) $4,94$ (m, 1H) $4,81$ (m, 1H) $4,60$ (m, 1H) $4,43$ (m, 1H) en $\text{DMSO-d}_6 / \text{D}_2\text{O}$	$53,1$ - $0,8$	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $704,9$

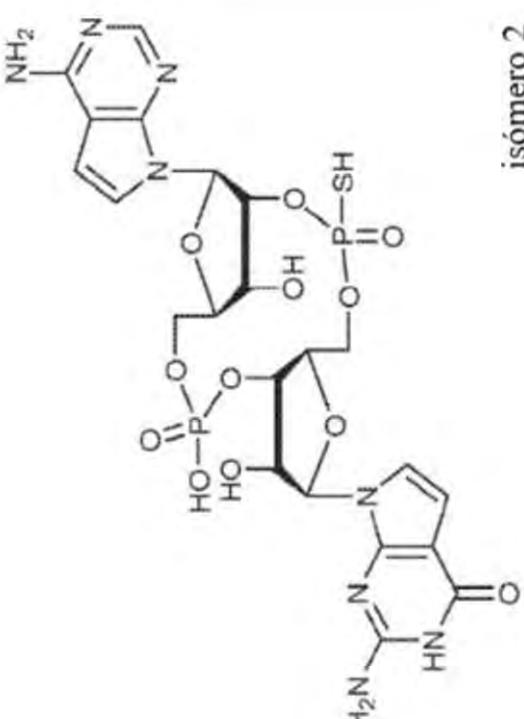
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos MS m/z
		Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	
EC6		<p>8,11 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H) 6,40 (m, 2H) 6,22 (m, 2H) 5,23 (ddd, J = 9,0, 8,8, 4,2 Hz, 1H) 4,94 (m, 1H)</p> <p>[$\text{M}+\text{H}]^+$ 673,0</p>	isómero 1

Ejemplo	Estructura (continuación)	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC7	 <p>isómero 2</p>	8,103 (s, 1H) 8,102 (s, 1H) 7,67 (d, J = 3,9 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 3,9 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,51 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H)	59,1 0,1	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 673,0

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC8		8,27 (s, 2H) 8,05 (s, 1H) 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,30 (m, 2H) 5,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 5,01 (m, 1H) 4,85 (m, 1H) en DMSO- d_6	49,5 0,9 en DMSO- d_6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 689,2

(continuación)

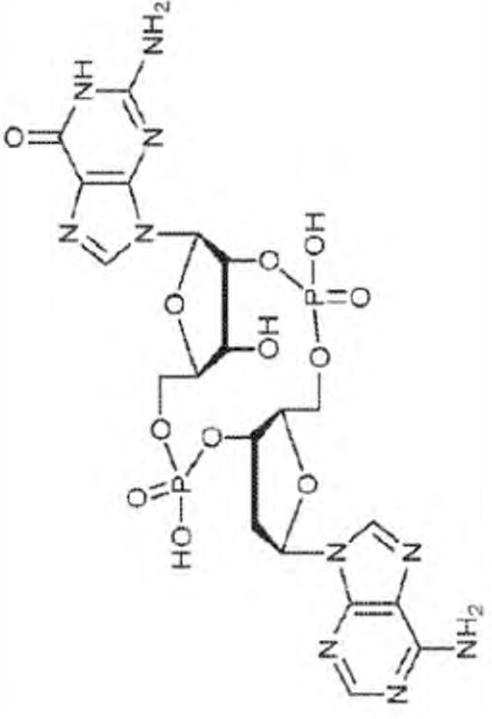
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* características	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC9	 <p>isómero 2</p>	8,29 (s, 2H) 8,04 (s, 1H) 7,50 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,35 (d, J = 3,7 Hz, 1H) 6,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,11 (m, 1H) 4,40 (m, 1H) en DMSO- d_6	57,1 1,4 en DMSO- d_6	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 689,1

(continuación)

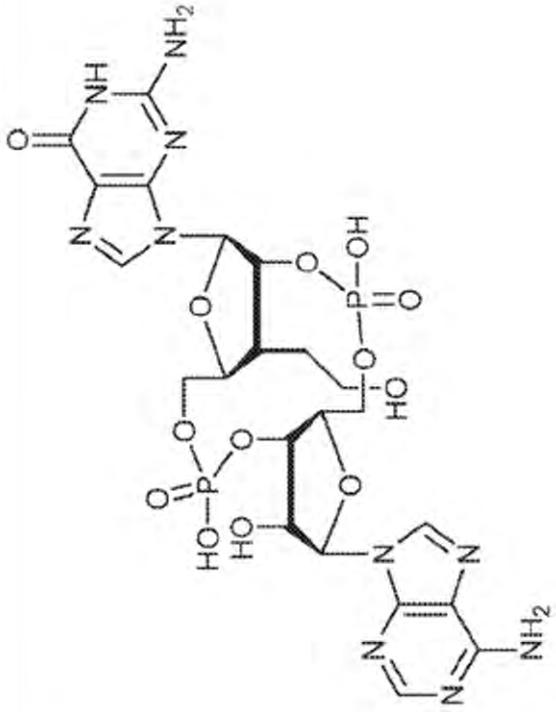
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC10	<p>8,28 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,83 (s, 1H) 6,26 (s, 1H) 5,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 5,76 (ddd, J = 8,6, 8,6, 4,1 Hz, 1H) 5,09 (m, 1H)</p>		-1,6 -2,7	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 771,2

(continuación)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC11		$8,32$ (s, 1H) $8,27$ (s, 1H) $7,93$ (s, 1H) $6,47$ (m, 1H) $5,97$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) $5,58$ (m, 1H) $5,19$ (m, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $659,0$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ $656,8$	

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC12		8,30 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,84 (s, 1H) 6,16 (s, 1H) 5,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 5,73 (ddd, $J = 8,0, 8,0, 8,0$ Hz, 1H) 5,08 (m, 1H)	-1,0 -2,4	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 703,0

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC13	<p>8,36 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,84 (s, 1H) 6,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) 5,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 5,38 (ddd, $J = 8,1, 7,9, 4,4$ Hz, 1H) 5,09 (ddd, $J = 8,3, 4,2, 4,2$ Hz, 1H)</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 757,0</p>			

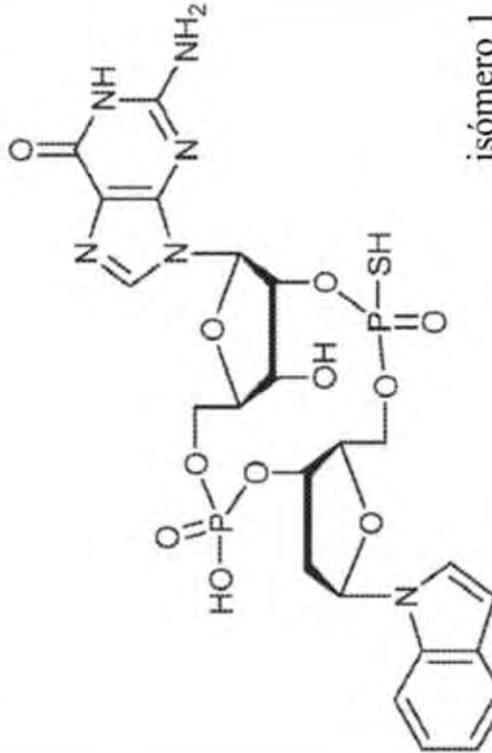
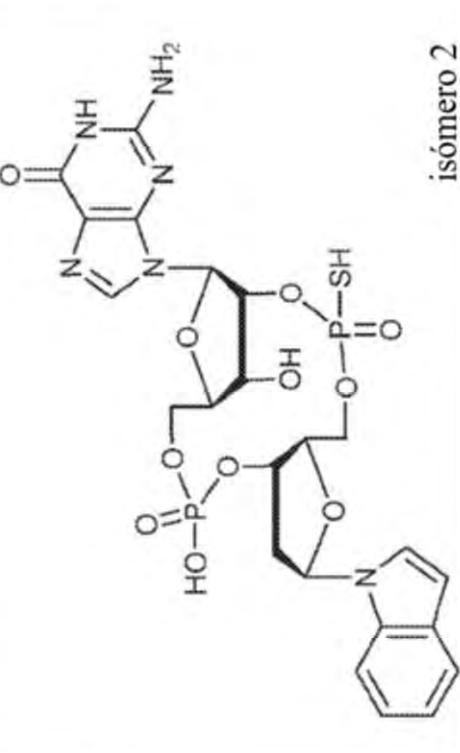
(continuación)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC14		<p>8,69 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,34 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 6,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 5,17 (m, 2H)</p> <p>isómero 1</p>		<p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 689,9</p>

(continuación)

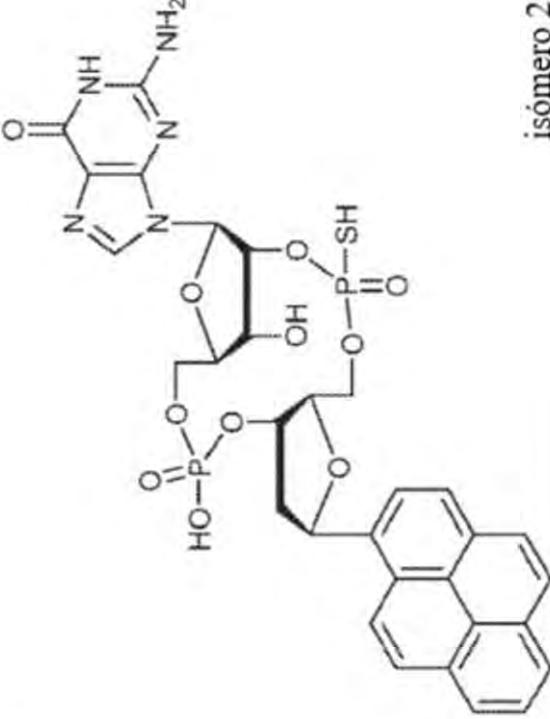
Ejemplo	Estructura	Datos de RMN 1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN 31P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC16	<p>8,35 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 6,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 6,17 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 6,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 5,19 (ddd, J = 8,6, 4,6, 4,6 Hz, 1H) 5,14 (ddd, J = 8,5, 4,4, 4,4 Hz, 1H)</p>			$[\text{M}+\text{H}]^+$ 690,0
	isómero 2			$[\text{M}+\text{H}]^+$ 723,1
EC16	<p>8,03 (s, 1H) 7,68 (m, 1H) 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 3,4 Hz, 1H) 7,20 (m, 2H) 6,59 (t, J = 6,5 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 3,4 Hz, 1H) 6,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,55 (m, 1H) 5,20 (m, 1H)</p>			

Ejemplo	Estructura	(continuación)	
		Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^3P δ (ppm)*
EC17	 <p>8.03 (s, 1H) 7,67 (m, 1H) 7,58 (m, 1H) 7,44 (d, J = 3,4 Hz, 1H) 7,18 (m, 2H) 6,57 (t, J = 6,4 Hz, 1H) 6,52 (m, 1H) 6,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 5,57 (m, 1H) 5,20 (m, 1H)</p>	<p>53,0 -1,0</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 657,0 [M-H]- 655,0</p>	isómero 1
EC18	 <p>8,16 (s, 1H) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H) 7,26 (m, 1H) 7,19 (m, 1H) 6,61 (m, 2H) 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 5,50 (m, 1H) 5,31 (m, 1H)</p>	<p>59,5 -1,0</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 657,0 [M-H]- 655,0</p>	isómero 2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC19		8,06 (m, 1H) 7,99 (m, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H) 7,59 (m, 2H) 7,32 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H) 6,02 (m, 2H) 5,52 (ddd, $J = 8,7, 8,7, 4,2$ Hz, 1H) 5,08 (m, 1H)	-1,0 -1,2	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 734,0
EC20		9,12 (s, 1H) 8,29 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H) 8,12 (m, 5H) 8,00 (s, 2H) 7,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) 6,18 (m, 2H) 5,36 (m, 2H)	62,8 -0,7	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 742,1

isómero 1

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC21		9,09 (s, 1H) 8,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 8,11 (m, 5H) 7,98 (s, 2H) 7,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 3,17 (dd, J = 10,5, 5,3 Hz, 1H) 6,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 5,46 (m, 1H) 5,13 (m, 1H)	56,5 -0,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 742,0	isómero 2

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC22		8,21 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,82 (s, 1H) 6,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) 6,00 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H)	-0,1	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 689,0

(continuación)

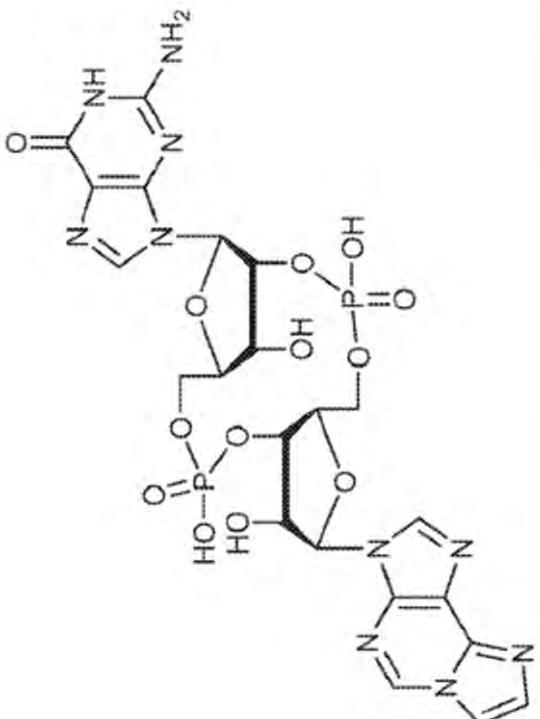
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC23		8,15 (s, 1H) 7,91 (s, 1H) 7,44 (s, 1H) 6,17 (s, 1H) 5,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 5,13 (m, 2H)	-1,24	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 672,9

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* característicos	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC24		8,31 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,84 (s, 1H) 6,17 (s, 1H) 5,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 5,68 (m, 1H) 5,08 (m, 1H)	1,0 -2,2	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 701,2 $[\text{M}-\text{H}]$ -699,0

(continuación)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN ^1H δ (ppm)* características	Datos de RMN ^{31}P δ (ppm)*	Datos MS m/z
EC25	 <p>9,08 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,57 (s, 1H) 6,28 (s, 1H) 5,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) 5,64 (ddd, $J = 8,3, 8,3, 4,2$ Hz, 1H) 5,08 (ddd, $J = 8,8, 6,5, 4,3$ Hz, 1H)</p> <p>[M-H] 697,1</p>			

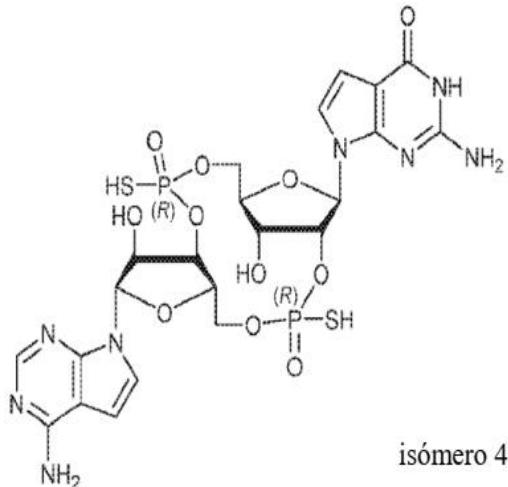
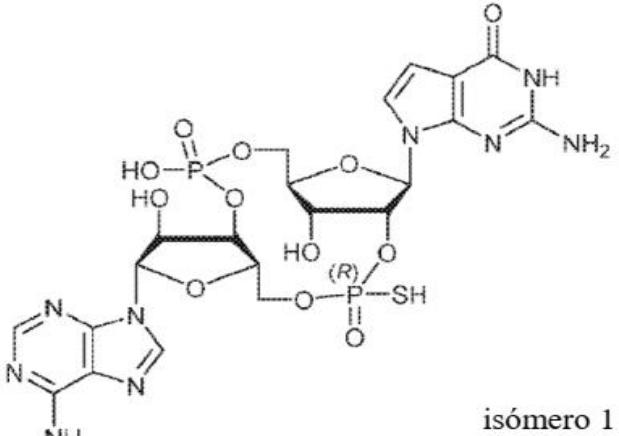
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos de RMN 1H δ (ppm)* características	Datos de RMN 31P δ (ppm)*	Datos de MS m/z
EC26		9,15 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,02 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,63 (s, 1H) 6,32 (s, 1H) 5,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 5,72 (ddd, $J = 8,7, 8,7, 4,1$ Hz, 1H) 5,11 (ddd, $J = 8,6, 6,8, 4,3$ Hz, 1H)	-1,3-2,3	$[\text{M}-\text{H}]^-$ 779,0

* En $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{D}_2\text{O}$ a menos que se mencione de cualquier otra manera.

La información estereoquímica de los compuestos representados se proporciona más abajo.

Tabla 5. *P*-Configuración de los Ejemplos E23 y EB3

E23 [<i>Rp,Rp</i>]	 <p>isómero 4</p>
EB3 [<i>Rp</i>]	 <p>isómero 1</p>

45 Ensayo biológico

46 Se mezclan diluciones en serie de compuestos análogos de GAMPc en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con células indicadoras de luciferasa THP1 en una placa de 96 pocillos a $0,2 \times 10^6$ /pocillo, en presencia o ausencia de 1 nM de Perfringolisina O (PFO), que puede facilitar la captación del compuesto lo que forma canales abiertos en la membrana plasmática. Después de 16 horas, se transfieren 15 μ l del medio de cada pocillo a una placa nueva y se mide la luminiscencia. El aumento de veces en la luminiscencia en comparación con las células estimuladas con PBS se representa frente al logaritmo de las concentraciones de cada compuesto y EC₅₀ se calcula mediante el uso de Graphpad.

55

60

65

Tabla 6. Actividad de dinucleótidos cílicos y análogos

	Ejemplo	THP1-ISG-Luc con PFO, EC ₅₀ , nM	THP-ISG-Luc sin PFO, EC ₅₀ , μM
5	E1	A	A
E2	A	A	
E3	A	A	
10	E4	A	A
E5	C	C	
E6	A	A	
15	E7	A	A
E8	B	C	
E9	A	A	
20	E10	C	C
E11	B	C	
E12	A	A	
E13	B	C	
25	E14	B	C
E15	C	C	
E16	A	A	
30	E17	C	C
E18	A	A	
E19	C	C	
35	E20	B	A
E21	B	A	
E22	B	A	
E23	A	A	
40	E24	B	A
E25	A	A	
45	EA1	B	C
EA2	A	A	
EA3	C	C	
EA4	B	A	
50	EA5	C	C
EA6	C	C	
EA7	B	A	
55	EA8	B	A
EA9	A	A	
60	Código de actividad	A ≤ 100 nM	A ≤ 30 μM
		B 100-1000 nM	B 30-100 μM
		C > 1000 nM	C > 100 μM
	EA10	A	A
65	EA11	A	A

(continuación)

	Ejemplo	THP1-ISG-Luc con PFO, EC ₅₀ , nM	THP-ISG-Luc sin PFO, EC ₅₀ , μM
5	EB1	C	B
EB2	A	A	
EB3	A	A	
10	EB4	C	B
EB5	B	C	
EB6	C	C	
EB7	C	C	
15	EC1	A	A
EC2	B	B	
EC3	B	A	
20	EC4	C	C
EC5	B	B	
EC6	C	C	
25	EC7	C	C
EC8	C	C	
EC9	C	C	
30	EC10	C	C
EC11	A	C	
EC12	A	A	
35	EC13	B	A
EC14	C	C	
40	EC15	B	A
EC16	C	C	
45	EC17	C	C
EC18	C	C	
EC19	C	C	
50	EC20	C	C
EC21	C	C	
EC22	C	C	
55	EC23	C	C
EC24	A	A	
EC26	B	C	
Código de actividad	A ≤100 nM	A ≤ 30 μM	
	B 100-1000 nM	B 30-100 μM	
	C >1000 nM	C >100 μM	

60 2'3'-GAMPc puede degradarse por la enzima ecto-nucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (ENPP1) que está presente en el suero bovino fetal (FBS) (Li y otros, 2015, *Nat Chem Biol*, 11, 235). Para probar si los análogos de GAMPc tienen una estabilidad mejorada, se incubaron 5 μL de análogos de GAMPc sintéticos (reserva de 100 μM) con 45 μL de FBS en un volumen final de 50 μL a 37 °C durante 1, 2 y 4 horas. En el tiempo indicado, se tomaron 10 μL de la mezcla de reacción y se mezclaron con 10 μL de solución salina tamponada con fosfato (PBS), después se calentó a 95 °C para desnaturalizar las proteínas, las cuales se eliminaron por centrifugación a 13 000 g durante 5 minutos. Los sobrenadantes se suministraron a la línea celular THP1-ISG-luciferasa en presencia de PFO para medir la actividad

65

de los análogos de GAMPc restantes, como se describió anteriormente. La categoría A indica una disminución de menos de 10 % de la actividad después de 4 horas de incubación, la B indica una disminución de la actividad de 10-75 % después de 4 horas de incubación, y la C indica una pérdida de actividad de más de 75 % después de 4 horas de incubación.

5

Tabla 7. Estabilidad de dinucleótidos cílicos y análogos en suero fetal bovino

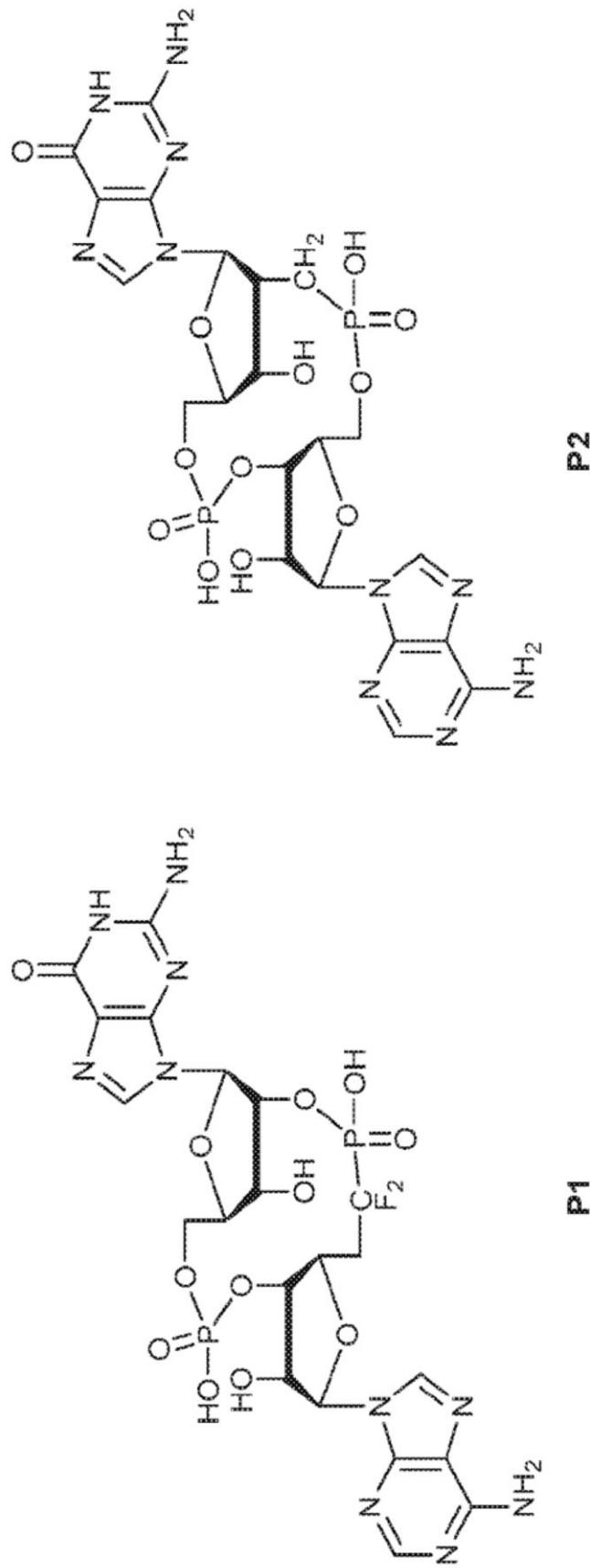
Ejemplo	Reducción de la actividad después de la incubación en FBS	Ejemplo	Reducción de la actividad después de la incubación en FBS
E1	C	EA7	A
E2	C	EA8	A
E3	A	EA10	C
E6	C	EA11	A
E7	C	EB1	A
E8	A	EB2	B
E9	A	EB3	A
E16	B	EB4	A
E18	B	EB5	A
E20	A	EC1	A
E21	B	EC2	A
E22	A	EC3	B
E23	B	EC5	A
E25	A	EC13	A
EA1	A	EC15	A
EA4	A	EC24	A
EA6	A	EC26	A
Código de actividad		Código de actividad	
A <10%		A <10%	
B >10%		B >10%	
C >75%		C >75%	

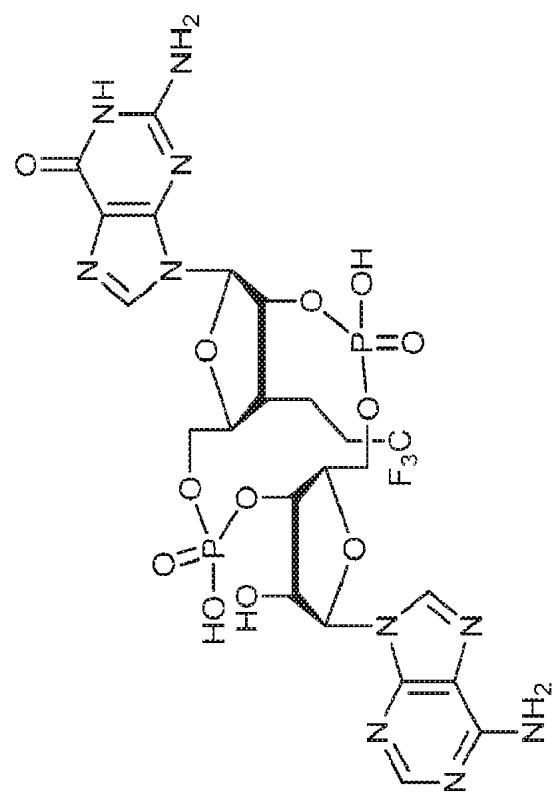
La siguiente serie de ejemplos proféticos, P8 y P9 son además compuestos de la presente invención. Todos los demás ejemplos son solo como referencia.

60

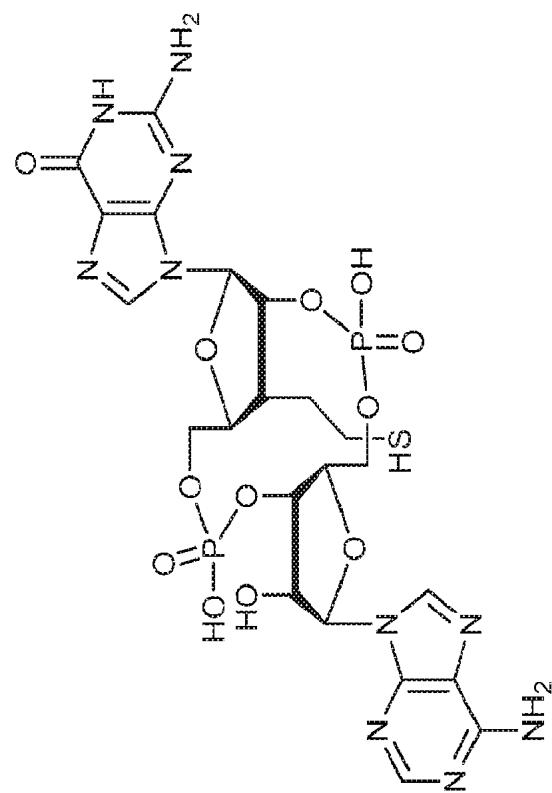
65

Tabla 8. Estructuras de P1 a P15

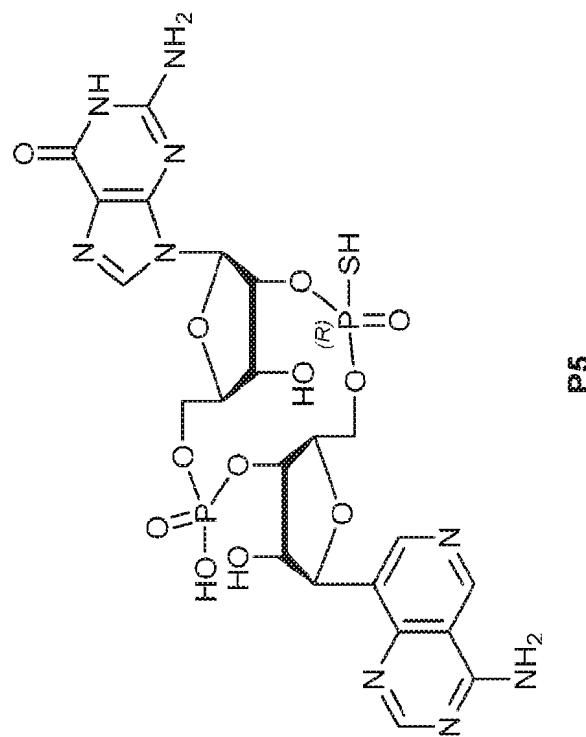
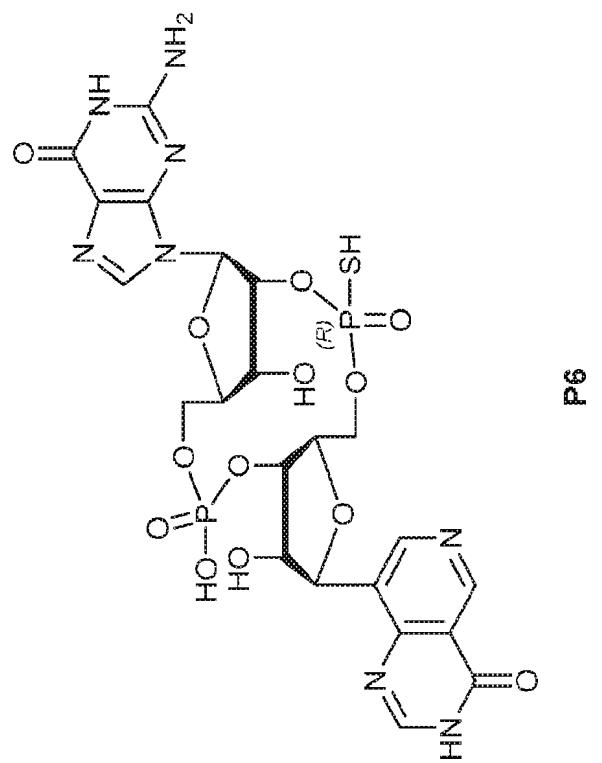


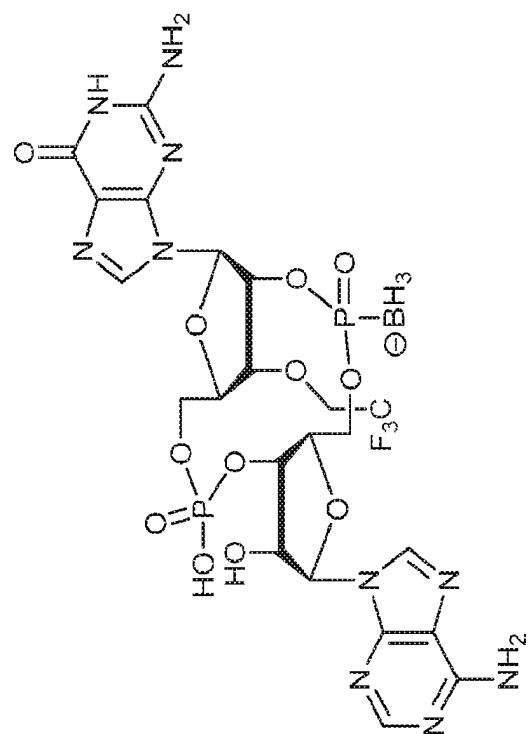


P4

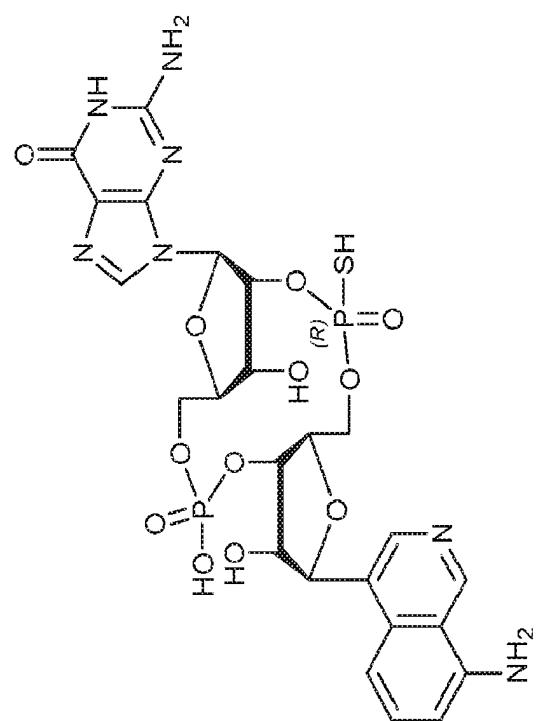


P3

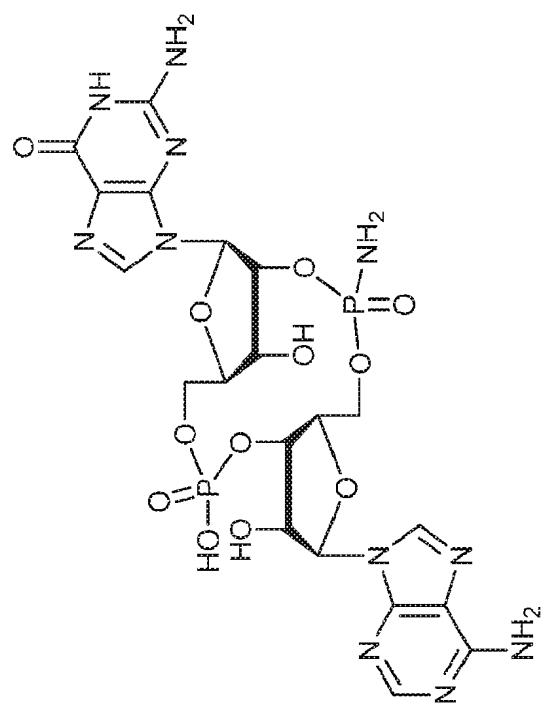




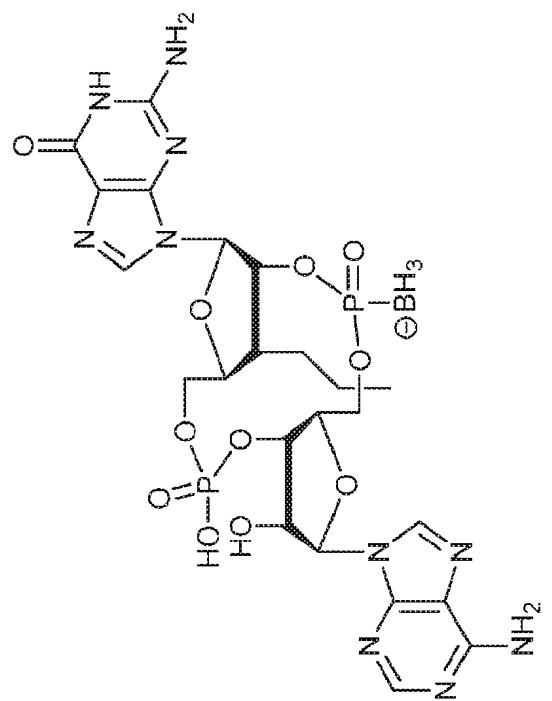
P8



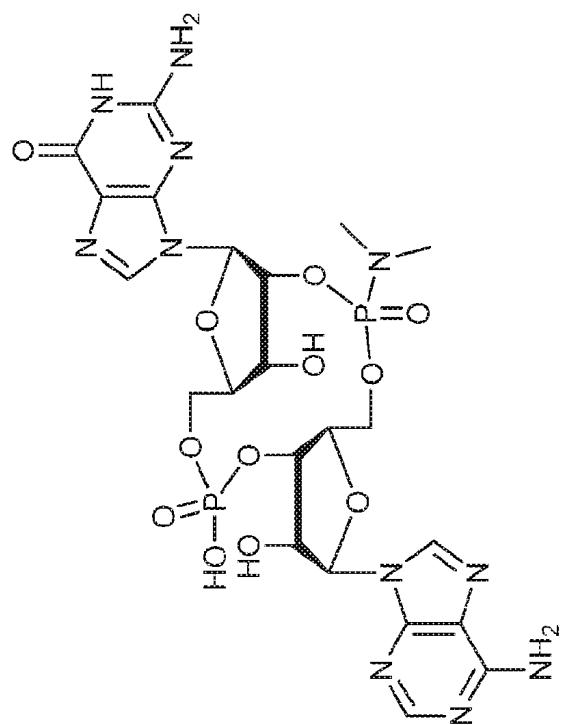
P7



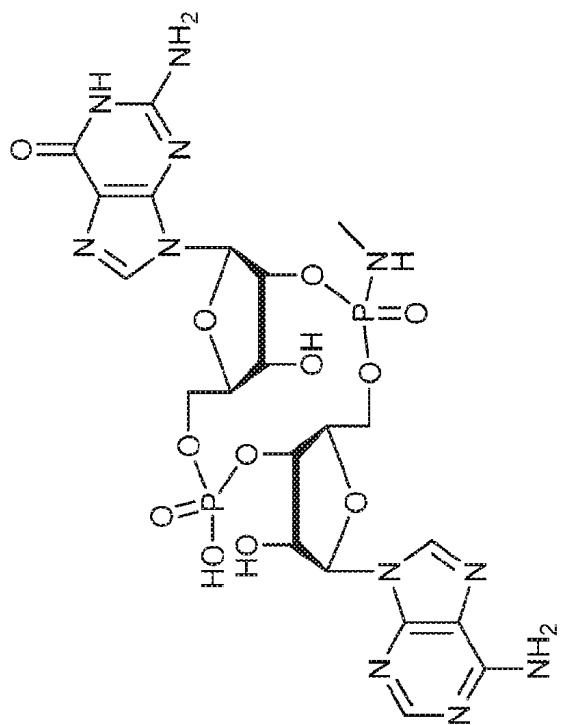
P10



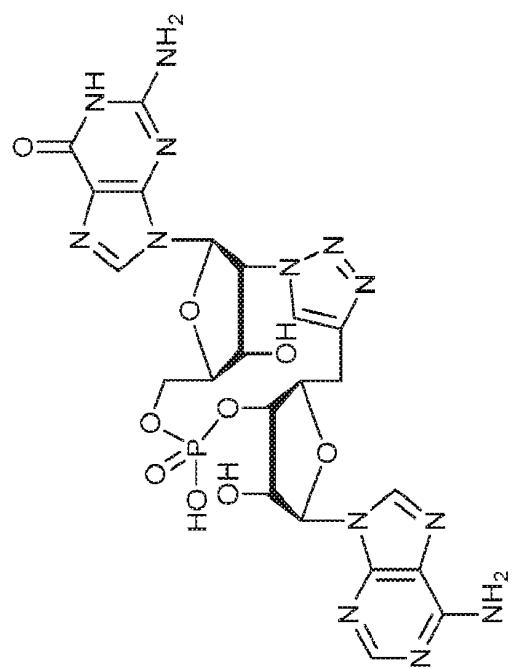
P9



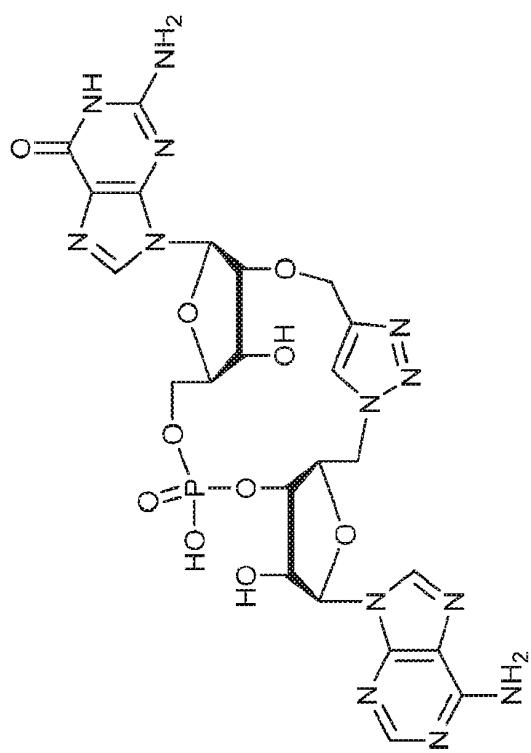
P12



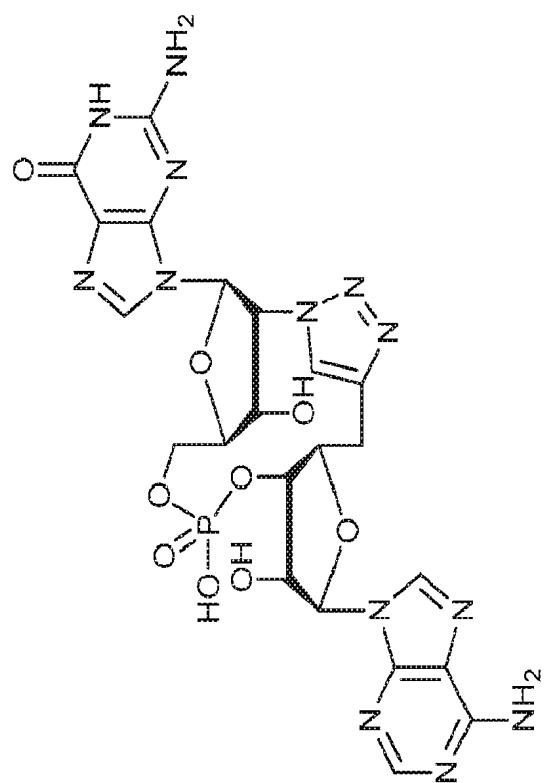
P11



P14



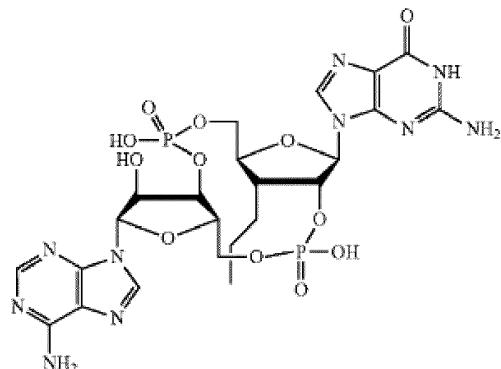
P13



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

5



10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

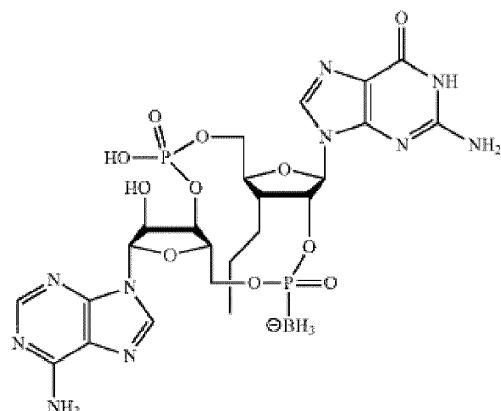
20

2. Un compuesto que tiene la estructura:

25

30

35



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

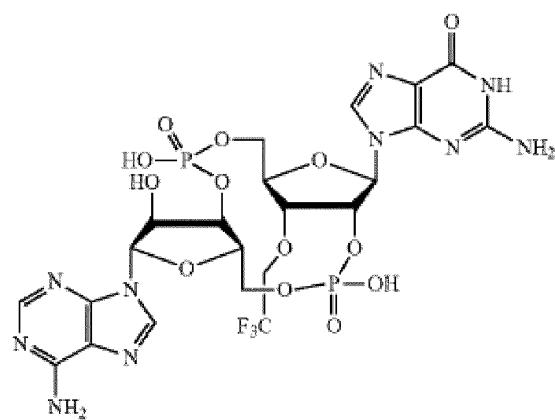
40

3. Un compuesto que tiene la estructura:

45

50

55



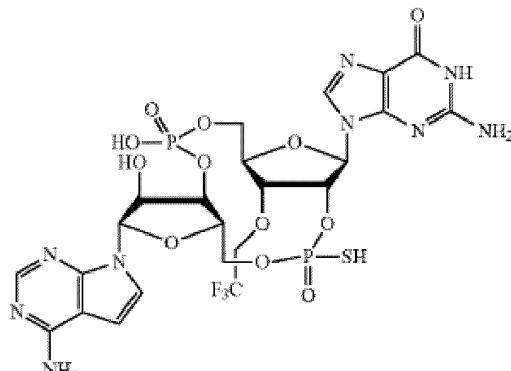
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

60

4. Un compuesto que tiene la estructura:

65

5



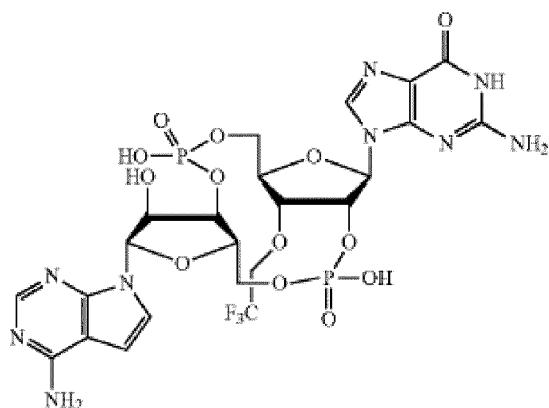
10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. Un compuesto que tiene la estructura:

20



25

30

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

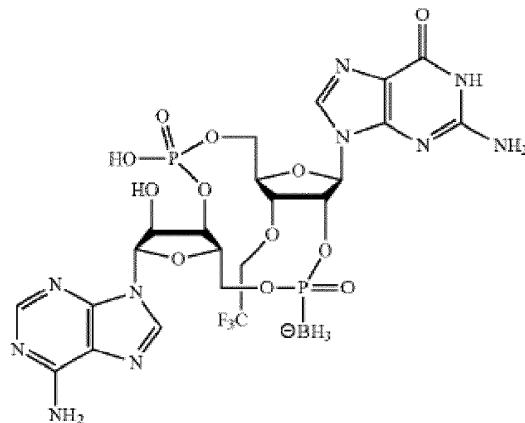
6. Un compuesto que tiene la estructura:

40

45

50

55



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en terapia.

65

9. Una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la inducción o promoción de una respuesta inmunitaria.

10. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento contra el cáncer, o una enfermedad infecciosa o un trastorno inmunitario.
- 5 11. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en combinación con un anticuerpo de puntos de control inmunitario, radiación o un agente antineoplásico, para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
- 10 12. Una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición antigénica y el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
13. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, en donde la composición inmunogénica se debe administrar a un paciente que padece o es susceptible a la enfermedad.

15