



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 324 016**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00917509 .2**

(96) Fecha de presentación : **07.04.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1165564**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2002**

(54)

Título: **Procedimiento para preparar inhibidores del metabolismo de nucleósidos.**

(30)

Prioridad: **08.04.1999 NZ 335090**
08.06.1999 NZ 336168

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.07.2009

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.07.2009

(73)

Titular/es: **INDUSTRIAL RESEARCH LIMITED**
Gracefield Research Centre
69 Gracefield Road
Lower Hutt, NZ
Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva
University

(72)

Inventor/es: **Furneaux, Richard, Hubert;**
Tyler, Peter, Charles y
Schramm, Vern, L.

(74)

Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 324 016 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

Proceso para preparar inhibidores del metabolismo de nucleósidos.

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a procesos para la preparación de ciertos análogos de nucleósidos, a nuevos compuestos intermedios útiles en dichos procesos y a la preparación de compuestos intermedios útiles en dichos procesos.

10 Estado de la técnica anterior

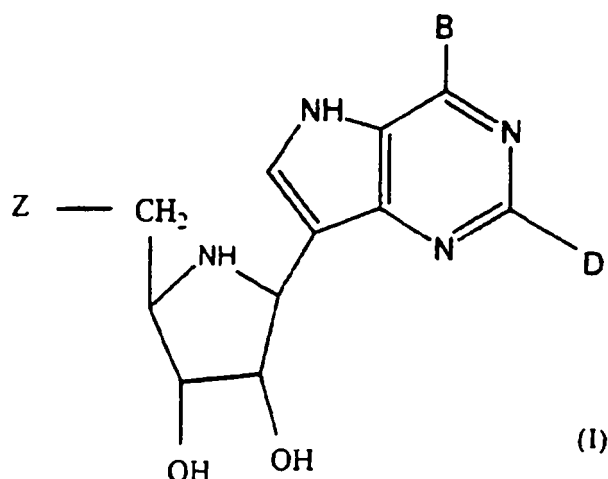
En Biochemistry, 1998, 37, 8615-8621 y en la Solicitud de Patente Internacional de los presentes solicitantes PCT N° PCT/US98/21717 (WO 99/19338) en trámite junto con la presente se describen compuestos que son inhibidores potentes de la nucleósido de purina fosforilasa y que son útiles para suprimir la función de las células T y/o para tratar y/o prevenir infecciones provocadas por parásitos protozoarios.

Sigue existiendo la necesidad de métodos alternativos más sencillos para preparar estos compuestos.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso alternativo para preparar estos compuestos, que al menos proporcione al público una opción útil.

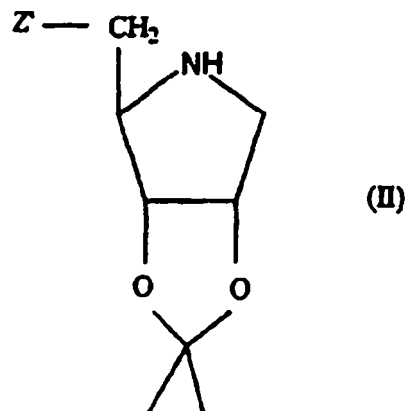
Descripción resumida de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula



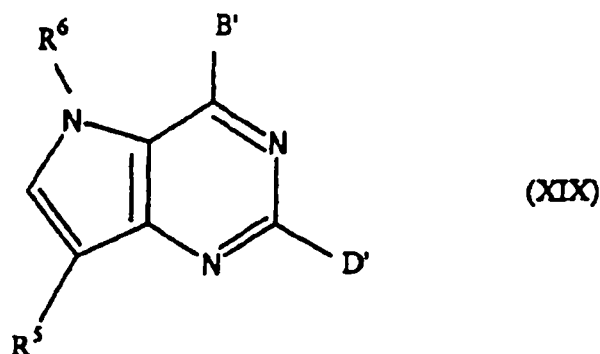
en la que B se elige entre OH, NH₂, NHR, H o halógeno; D se elige entre OH, NH₂, NHR, H, halógeno o SCH₃; R es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y Z se selecciona entre OH, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SQ u OQ, Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; o un tautómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un éster del mismo; donde el proceso comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

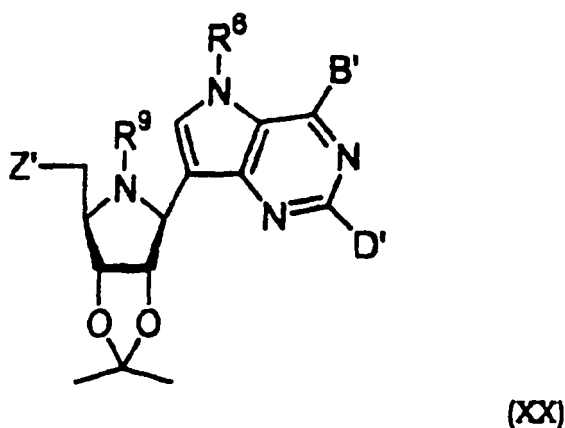


en la que Z' es un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo de fórmula SQ u OQ, o un grupo trialquil-sililoxi, un grupo alquildiarilsililoxi o un grupo triarilmetoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxi y Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, secuencialmente con un agente de halogenación y una base estéricamente impedida para formar una imina;

- (b) condensar la imina preparada de esta manera con un anión producido por extracción del átomo de bromo o yodo de un compuesto de fórmula (XIX):



en la que R⁵ es un átomo de bromo o yodo, R⁶ es un grupo alcóximetilo, un grupo arilmetilo o un grupo sililo, B' se selecciona entre H, OR⁷ y N(R⁸)₂, donde R⁷ es un grupo alquilo o arilmetilo, y R⁸ es un grupo arilmetilo o dos grupos R⁸ juntos forman el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo, y D' se selecciona entre H, OR⁷ y N(R⁸)₂, donde R⁷ es un grupo Alquilo, y R⁸ es un grupo arilmetilo o dos grupos R⁸ juntos forman el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo, para producir un derivado de 1-C-(pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-O-isopropilideno-D-ribitol de fórmula (XX):



en la que R⁹ es un átomo de hidrógeno, Z' es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (II) y R⁶, B' y D' son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (XIX):

- (c) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XX) en la que Z', R⁶, B' y D' son como se han definido anteriormente pero R⁹ es alcóxicarbonilo o aralcóxicarbonilo, u, opcionalmente, en la que Z' en el compuesto de fórmula (XX) es un grupo trialquilsililoxi, un grupo alquildiarilsililoxi o un grupo triarilmetoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxi, convertir el compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XX) en la que R⁶, R⁹, B' y D' son como se han definido anteriormente pero Z' es OH; y
- (d) N- y O-desproteger el compuesto de fórmula (XX) preparado en la etapa (b) o (c), mediante hidrólisis catalizada con un ácido o con un álcali o alcoholisis o hidrogenólisis catalítica según se requiera para los grupos protectores de O y N en uso, para producir un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

Cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable o éster del compuesto de fórmula (I), el proceso también incluirá la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (I) preparado de esta manera en la sal farmacéuticamente aceptable o éster deseado, usando métodos conocidos en la técnica.

En una realización preferida, el agente de halogenación usado en la etapa (a) es N-clorosuccinimida.

En una realización preferida, la base impedida usada en la etapa (a) es tetrametilpiperiduro de litio.

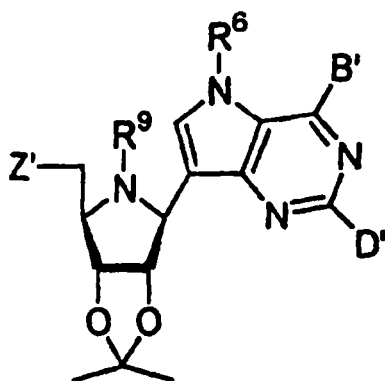
Preferiblemente, en la etapa (b), el átomo de bromo o yodo se extrae del compuesto de fórmula (XIX) usando butil litio o magnesio.

El grupo R^6 protector de N en el compuesto de fórmula (XIX) es un grupo alcoximetilo (tal como benciloximetilo), un grupo sililo (tal como *tert*-butildimetilsililo) o un grupo arilmetilo (tal como bencilo).

El grupo R^7 protector de O es un grupo alquilo o arilmetilo (tal como metilo, *tert*-butilo o bencilo).

Cada grupo R^8 protector de N es independientemente un grupo arilmetilo (tal como bencilo o 4-metoxibencilo), o los dos grupos R^8 juntos forman el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XX):



en la que R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo o aralquiloxyarbonilo, Z' es un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo de fórmula SQ u OQ, o un grupo trialquilsililoxy, alquildiarilsililoxy o triarilmetoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxi y Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, y R^6 es un grupo alcoximetilo, un grupo arilmetilo, un grupo alilo o un grupo sililo, B' se selecciona entre H, OR^7 y $N(R^8)_2$, donde R^7 es un grupo alquilo o arilmetilo, y R^8 es un grupo arilmetilo o dos grupos R^8 forman juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo, y D' se selecciona entre H, OR^7 y $N(R^8)_2$, donde R^7 es un grupo alquilo, y R^8 es un grupo arilmetilo o dos grupos R^8 forman juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo.

Se prefieren compuestos de fórmula (XX) en la que R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo *tert*-butoxycarbonilo, Z' es un grupo hidroxilo, un grupo *tert*-butildimetilsililoxy o un grupo metiltio, y R^6 es un grupo benciloximetilo, alilo, *tert*-butildimetilsililo, 2-(trimetilsililetoxi)metilo o bencilo, B' es un grupo metoxi, *tert*-butoxi o benciloxi y D' es un átomo de hidrógeno, un grupo dibencilamino o un grupo bis(4-metoxibencil)amino.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XX) que se han definido anteriormente, donde el proceso comprende las etapas (a) y (b) como se ha definido anteriormente para preparar compuestos de la fórmula (I); y opcionalmente

(a) convertir R^9 de un átomo de hidrógeno en un grupo alcoxycarbonilo o aralquiloxyarbonilo por reacción con un reactivo de alcoxycarbonilación o aralquiloxyarbonilación; o

(b) convertir Z' de un grupo trialquilsililoxy, alquildiarilsililoxy o triarilmetoxi opcionalmente sustituido en un grupo hidroxilo por reacción con una fuente de fluoruro o ácido.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, que comprende la etapa de N- y O-desproteger un compuesto de la fórmula (XX) como se ha definido anteriormente por hidrólisis catalizada con un ácido o un álcali o alcoholólisis o hidrogenólisis catalítica, según se requiera para los grupos protectores de O y N en uso, para producir un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

ES 2 324 016 T3

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y (XX) cuando se preparan por procesos como los definidos anteriormente.

Un proceso para preparar el compuesto 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto 2-(*N*-dimetilaminometileno)amino-6-(2-dimetilaminovinil)-5-nitropirimidin-4-ona con un reactivo capaz de reducir el grupo nitro, para producir el compuesto 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona.

Preferiblemente, el agente reductor usado es ditionita de sodio acuosa. Como alternativa, la reducción puede realizarse usando hidrogenación catalítica. Cuando el reactivo es ditionita de sodio (un reactivo preferido), el proceso se realiza preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a aproximadamente 100°C.

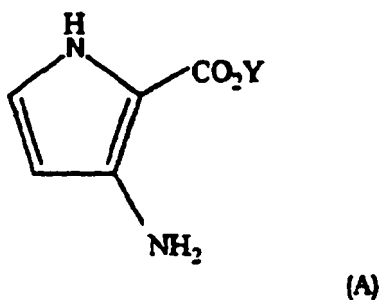
Preferiblemente, el proceso incluye la etapa inicial de preparar el compuesto 2-(*N*-dimetilaminometileno)amino-6-(2-dimetilaminovinil)-nitropirimidin-4-ona haciendo reaccionar el compuesto 2-amino-6-metil-5-nitro-pirimidin-4-ona con un reactivo capaz de realizar la dialquilaminometilación.

Preferiblemente, el reactivo usado para producir la dialquilaminometilación es una combinación de DMF dimetilacetil y DMF.

Preferiblemente, esta etapa se realiza con calentamiento a aproximadamente 100°C.

Como alternativa, el reactivo puede ser reactivo de Brederick (t-butoxi bis(dimetilamino)metano).

Un proceso para preparar el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que Y es un grupo alquilo o arilalquilo sin sustituir o sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con un reactivo capaz de suministrar un equivalente de formilo.

Preferiblemente, el reactivo usado es acetato de formamida.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) es el compuesto 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol.

Convenientemente, la reacción se realiza en etanol a la temperatura de reflujo.

Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (A) definida anteriormente comprende las siguientes etapas:

- hacer reaccionar isoxazol con iones alcóxido en presencia de un alcohol;
- interrumpir la reacción con un ácido;
- hacer reaccionar la mezcla de reacción resultante con un aminomalonato de dialquilo;
- aislar una fase orgánica de la mezcla de reacción resultante y reducirla para dar un residuo; y
- hacer reaccionar el residuo de la fase orgánica con una base en un disolvente prótico o aprótico para producir un compuesto de fórmula (A).

Preferiblemente, la etapa (e) comprende hacer reaccionar el residuo de la fase orgánica con iones alcóxido en un exceso de alcohol.

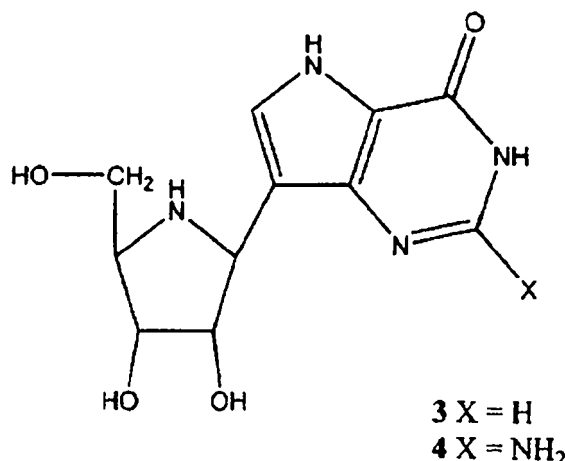
En una realización preferida, el compuesto de fórmula A es 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol. En esta realización, el alcohol usado en exceso en la etapa (e) es etanol y los iones alcóxido son iones etóxido.

ES 2 324 016 T3

Un proceso para preparar el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar un compuesto de fórmula (A) por un proceso como se ha definido anteriormente; y
- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A) preparado de esta manera con un reactivo capaz de suministrar un equivalente de formilo.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula 3 ó 4 (definido anteriormente), respectivamente:



que comprende las etapas de:

- (1) realizar la N,O-protección del compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona o 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, respectivamente;
- (2) bromar el compuesto protegido en C7;
- (3) litiar el compuesto bromado resultante;
- (4) añadir las especies litiadas resultantes a una imina protegida, específicamente un 1,N-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol 2,3,5-tri-O-protegido; y
- (5) realizar la N,O-desprotección de las especies resultantes para producir el compuesto 3 ó 4, respectivamente, como se ha definido anteriormente.

En un otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto 3 ó 4, respectivamente, como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona o 4-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, respectivamente, por un método que se ha definido anteriormente;
- (b) realizar la N,O-protección del compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona o 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, respectivamente;
- (b) bromar el compuesto protegido en C7;
- (c) litiar el compuesto bromado resultante;
- (d) añadir las especies litiadas resultantes a una imina protegida, específicamente un 1,N-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol 2,3,5-tri-O-protegido; y
- f) realizar la N,O-desprotección de las especies resultantes para producir el compuesto 3 ó 4, respectivamente, como se ha definido anteriormente.

Aunque la presente invención es en líneas generales como se ha definido anteriormente, no está limitada a ello y también incluye realizaciones de las que se proporcionan algunos ejemplos en la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

Como se ha definido anteriormente, la presente invención proporciona un nuevo proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o tautómeros, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y diversos métodos para su preparación se describen en la Publicación Internacional de Patente N° WO 99/19338.

El proceso de la presente invención representa un método alternativo para preparar los compuestos de fórmula (I). El proceso de la presente invención es una ruta de síntesis convergente en lugar de una lineal. Esto significa que tiene la ventaja de que puede proporcionar rendimientos más elevados que los compuestos de fórmula (I) así como proporcionar una ruta más práctica para estos compuestos que los descritos anteriormente.

El proceso de la presente invención comprende la etapa de hacer reaccionar secuencialmente un compuesto de la fórmula (II) (como se ha definido anteriormente) con un agente de halogenación, tal como N-clorosuccinimida, y una base estéricamente impedida para formar una imina. Después, la imina preparada de esta manera se condensa con un anión producido por extracción del átomo de bromo o yodo de un compuesto de la fórmula (XIX) como se ha definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (XX) como se ha definido anteriormente. Esto se sigue de N- y O-desprotección de un compuesto de fórmula (XX) para producir un compuesto de fórmula (I). Si se desea, el compuesto de fórmula (I) preparado de esta manera puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, usando métodos conocidos en la técnica.

Son particularmente adecuados como grupos R⁶ protectores de N en el compuesto de fórmula (XIX) grupos alcoximetilo tales como benciloximetilo, grupos sililo tales como *tert*-butildimetilsililo y grupos arilmetilo tales como bencilo.

Son particularmente adecuados como grupos R⁷ protectores de O en el compuesto de fórmula (XIX) grupos alquilo o arilmetilo tales como metilo, *tert*-butilo o bencilo.

Son particularmente adecuados como grupos R⁸ protectores de N en el compuesto de fórmula (XIX) grupos arilmetilo tales como bencilo o 4-metoxibencilo, o los dos grupos R⁸ pueden formar juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo.

Son ejemplos de valores preferidos para los grupos R y Q en los compuestos de fórmulas (I) y (II) metilo, etilo y bencilo. Los sustituyentes adecuados para los grupos R y Q incluyen halógeno, preferiblemente flúor.

Los compuestos de fórmula (XIX) definidos anteriormente pueden prepararse por métodos convencionales tales como los que se detallan en este documento.

En particular, las desazapurinas desprotegidas pueden convertirse por métodos convencionales en sus formas protegidas (XIX).

Por lo tanto, puede tratarse 9-desazahipoxantina con un reactivo de cloración, preferiblemente cloruro de fosforilo, para formar la 6-cloro-9-desazapurina. Después de la N-protección, el cloro se desplaza con ión alcóxido. Después, la desazapurina N,O-protegida se 9-halogenaa.

Como alternativa, los derivados de 5-nitro-6-metilpirimidina conocidos pueden convertirse primero en intermedios protegidos adecuados, después ciclarse con las desazapurinas correspondientes, por ejemplo por reacción con *tert*-butoxi-bis(dimetilamino)metano, y después N-protegerse.

Por lo tanto, la 5-nitro-6-metil-piridin-2,4-diona puede, secuencialmente, (i) clorarse, preferiblemente con un reactivo tal como cloruro de fosforilo; (ii) hacerse reaccionar con alcóxido para desplazar el cloruro; (iii) tratarse con un reactivo capaz de suministrar un equivalente de formilo, especialmente un agente de dimetilaminometilación, preferiblemente reactivo de Bredereck; (iv) tratarse con un agente reductor para reducir el grupo nitro y provocar la ciclación; y en cualquier orden (v) N-protegerse y (vi) halogenarse.

Además, la 5-nitro-6-metil-2-acetamido-piridin-4-ona puede, secuencialmente, (i) clorarse, preferiblemente con un reactivo tal como cloruro de fosforilo; (ii) hacerse reaccionar con alcóxido para desplazar el cloruro y realizar la N-desacetilación; (iii) tratarse con un reactivo capaz de suministrar un equivalente de formilo, especialmente un agente de dimetilaminometilación, preferiblemente reactivo de Bredereck; (iv) tratarse con un agente reductor para reducir el grupo nitro y provocar la ciclación; (v) N-protegerse en el nitrógeno del pirrol; (vi) saponificarse para retirar un grupo N-formilo; y en cualquier orden (vii) N-protegerse y (viii) halogenarse.

Los compuestos de la fórmula (II) definida anteriormente también pueden prepararse por métodos conocidos, como se describe en el documento WO 99/19338 y en las referencias citadas en ese documento.

Los reactivos adecuados para la halogenación de un compuesto de fórmula (II) incluyen agentes de cloración y bromación, y éstos incluyen N-cloro- y bromoamidas, cloro y bromo, preferiblemente N-clorosuccinimida. La halogenación se realiza convenientemente a temperatura ambiente en un alcano como disolvente, preferiblemente

hexano, más preferiblemente pentano. Cuando el reactivo de halogenación es *N*-clorosuccinimida, el subproducto de succinimida y cualquier exceso de reactivo pueden retirarse por filtración. Puede emplearse un exceso del reactivo de halogenación, aunque es preferible usar una cantidad casi equimolar.

Las bases estéricamente impedidas adecuadas que pueden usarse para formar la imina por deshalogenación incluyen sales de metales alcalinos de alcoholes o aminas voluminosas, tales como *tert*-butóxido potásico, diisopropilamida de litio o preferiblemente tetrametilpiperiduro de litio. Puede emplearse un exceso de base, aunque es preferible usar una cantidad casi equimolar. Preferiblemente, la cantidad de base usada se determina de forma experimental como la suficiente para producir la reacción completa del compuesto de fórmula (XIX), y esto puede determinarse por cromatografía de capa fina.

La imina formada por halogenación y deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula (II) es más estable cuando se mantiene a temperatura ambiente o por debajo de ella, pero no se condensa fácilmente con el anión producido por extracción de bromo o yodo de un compuesto de fórmula (XIX) a temperaturas inferiores a -40°C. El anión puede prepararse a temperaturas de -35 a -75°C, pero la temperatura del medio de reacción debe estar en el intervalo de -20 a +10°C para realizar la reacción de condensación. El anión es inestable a temperaturas superiores a +10°C, y se mantiene preferiblemente a temperaturas inferiores a 0°C, más preferiblemente a o por debajo de -10°C. El anión puede ser más estable en solución de éter dietílico, y éste es el disolvente preferido. Sin embargo, los compuestos de fórmula (XIX) y los aniones formados a partir de los mismos pueden tener una solubilidad limitada en éter dietílico, ya que en algunas ocasiones es necesaria la adición de un disolvente adicional para facilitar la solubilidad. En este caso, el disolvente preferido es anisól, ya que el medio de reacción preferido es una mezcla de éter dietílico y anisól, eligiéndose las proporciones para optimizar la solubilidad y la estabilidad de los reactivos. Puede emplearse un exceso del anión o de la imina, aunque es preferible usar cantidades casi equimolares de estos reactivos. Ya que una pequeña porción del anión puede aislarse por reacciones de extracción de protones o someterse a reacciones de degradación a las temperaturas requeridas para realizar el acoplamiento, en algunas ocasiones es preferible usar un pequeño exceso del anión, hasta 2 equivalentes, preferiblemente hasta 1,2 equivalentes.

Son ejemplos de reactivos preferidos para realizar la extracción del átomo de bromo o de yodo del compuesto de fórmula (XIX) butil litio o magnesio, aunque se apreciarán otros reactivos adecuados por los especialistas en la técnica.

La reacción de condensación anterior produce un compuesto de la fórmula (XX) como se ha definido anteriormente.

En algunos casos, con el fin de facilitar la purificación, un derivado de fórmula (XX), en la que Z' es un grupo trialkilsililo, alquildiarilsililo o triarilmetoxi opcionalmente sustituido (tal como tritilo (es decir trifenilmetoxi sin sustituir) o 4-monometoxi o 4,4'-dimetoxitritilo) y R⁹ es un átomo de hidrógeno, pueden convertirse adicionalmente en un derivado de fórmula (XX) en la que Z' es un grupo hidroxilo y R⁹ es un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, en el caso en el que Z' es un grupo trialkilsililo o alquildiarilsililo, preferiblemente un grupo *tert*-butildimetilsililo, esto puede conseguirse por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano seguido de cromatografía.

En algunos casos, con el fin de facilitar la purificación, un derivado de fórmula (XX) en la que R⁹ es un átomo de hidrógeno puede convertirse adicionalmente en un derivado de fórmula (XX) en la que R⁹ es un grupo alcóxicarbonilo o aralkiloxycarbonilo, preferiblemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo, por ejemplo por tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en cloruro de metileno seguido de cromatografía.

Después, el compuesto de fórmula (XX) (preparado directamente a partir de la reacción de condensación o a partir de la conversión posterior a otro compuesto de fórmula (XX) como se ha descrito inmediatamente anteriormente) se N- y O-desprotege por hidrólisis catalizada con un ácido o un álcali o alcoholisis o hidrogenólisis catalítica según se requiera para los grupos protectores de O y N en uso, para producir un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

Cuando R⁶ es un grupo trialkilsililo (preferiblemente un *tert*-butildimetilsililo), alquildiarilsililo o 2-trimetilsililetoximetilo, este grupo puede retirarse con una fuente de fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio o complejo de fluoruro de hidrógeno y piridina, en un disolvente tal como tetrahydrofurano.

Cuando B' es un grupo benciloxi, y/o R⁶ es un grupo benciloximetilo, y/o R⁸ es un grupo bencilo o p-metoxibencilo, y/o R⁹ es un grupo aralkiloxycarbonilo (preferiblemente un benciloxycarbonilo), la desprotección puede realizarse por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal. Un catalizador de metal adecuado es paladio sobre carbón, y son disolventes adecuados acetato de etilo, etanol y metanol.

Cuando R⁶ es un grupo benciloximetilo, puede retirarse por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico concentrado, retirándose el exceso de ácido por evaporación, de forma adecuada a presión reducida. Como alternativa, puede retirarse por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal. Un catalizador de metal adecuado es paladio sobre carbón, y son disolventes adecuados acetato de etilo, etanol y metanol. Los intermedios en este proceso son compuestos en los que R⁶ es un grupo hidroximetilo. Este grupo puede resistir una reacción adicional en las condiciones anteriores pero puede retirarse fácilmente por tratamiento alcalino. Son condiciones alcalinas adecuadas amonio o una alquilamina (tal como trietilamina) en agua o en solución alcohólica a temperatura ambiente o hasta 100°C.

La hidrogenólisis mencionada anteriormente puede realizarse en condiciones alcalinas para efectuar la desprotección completa.

Cuando B' es un grupo metoxi, *tert*-butoxi o benciloxi, y/o Z' es un grupo trialquilsililoxi (preferiblemente un *tert*-butildimetilsililoxi) o alquildiarilsililoxi, y/o R⁶ es un grupo atrialquilsililo (preferiblemente un *tert*-butildimetilsililo), alquildiarilsililo, 2-trimetilsililetoximetilo o benciloximetilo, y/o R⁹ es un grupo alcóxicarbonilo o aralquiloalcoxycarbonilo, especialmente un grupo *tert*-butoxicarbonilo, la desprotección puede realizarse por tratamiento con ácido acuoso, alcohólico o concentrado. Son ácidos adecuados ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. La reacción puede realizarse en el intervalo de 20-120°C, preferiblemente en ácido clorhídrico acuoso concentrado a la temperatura de reflujo.

Los compuestos intermedios de la fórmula (XX) son nuevos y constituyen un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse por los métodos descritos anteriormente. Las condiciones de reacción particulares adecuadas para la producción de compuestos de fórmula (XX) dependerán del derivado particular de interés.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (XX) de la invención incluyen los siguientes. La numeración de la tabla corresponde a la numeración de los Ejemplos que se muestran a continuación.

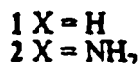
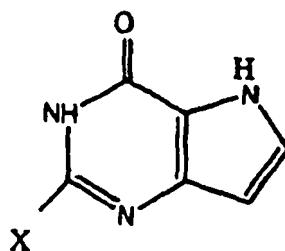
Ejemplo	R ⁸	B'	D'	R ⁹	Z'
3.3	CH ₂ OBn	OMe	H	H	OH
15a	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ SiMe ₃	OMe	H	H	OSiBu ^t Me ₂
15b	CH ₂ CH=CH ₂	OMe	H	H	OH
15c	SiButMe ₂	OBn	F	H	OSiBu ^t Me ₂
15d	CH ₂ OBn	OBn	F	H	OSiBu ^t Me ₂
15e	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ SiMe ₃	OBn	H	H	OSiBu ^t Me ₂
15f	CH ₂ OBn	OBn	H	H	OSiBu ^t Me ₂
15g	CH ₂ OBn	OBu ^t	H	H	OSiBu ^t Me ₂
15h	Bn	OBn	NBn ₂	H	OSiBu ^t Me ₂
15i	CH ₂ OBn	OBn	N(CH ₂ C ₆ H ₄ -p-OMe) ₂	CO ₂ B ^t	OSiBu ^t Me ₂

Un ejemplo del proceso de la presente invención es un proceso para preparar el compuesto (1S)-1,4-didesoxi-1-C-(4-hidroxipirrol[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol (compuesto 3). En este proceso, el compuesto de fórmula (II) es 5-*O*-*tert*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilidino-D-ribitol, que se hace reaccionar con N-clorosuccinimida y tetrametilpiperiduro de litio para formar una imina. La imina se condensa con el anión preparado por extracción del átomo de bromo del compuesto 5-*N*-benciloximetil-7-bromo-4-metoxipirrol[3,2-*d*]pirimidina usando butil litio. Después, el producto protegido resultante se somete a hidrólisis catalizada con un ácido para realizar la desprotección y producir el compuesto (1S)-1,4-didesoxi-1-C-(4-hidroxipirrol[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol.

En el proceso anterior, el compuesto 5-*N*-benciloximetil-7-bromo-4-metoxipirrol[3,2-*d*]pirimidina puede prepararse realizando la N,O-protección del compuesto 3*H*,5*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y bromando el compuesto protegido en C7.

A continuación se describirán con más detalle procesos para preparar otros compuestos intermedios (además de aquellos de fórmula (XX)), útiles en el proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) definido anteriormente, y compuestos intermedios útiles en este proceso.

En particular, ahora se describirán procesos para la preparación de los compuestos 3*H*,5*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y 2-amino-3*H*,5*H*-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (1 y 2 mostrados a continuación).



Estos dos compuestos son 9-desazaisósteros de hipoxantina y guanina importantes. También son inhibidores conocidos de enzimas del procesamiento de nucleósidos de purina. También se ha descubierto que estos compuestos son intermediarios útiles que pueden usarse para preparar compuestos de la fórmula (XIX) como se ha definido anteriormente, que a su vez pueden usarse para preparar los compuestos 3 y 4 definidos anteriormente, respectivamente, usando el proceso sintético convergente de la invención para preparar compuestos de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente. Los compuestos 3 y 4 son compuestos de la fórmula general (I) que son inhibidores extremadamente potentes de la nucleósido de purina fosforilasa.

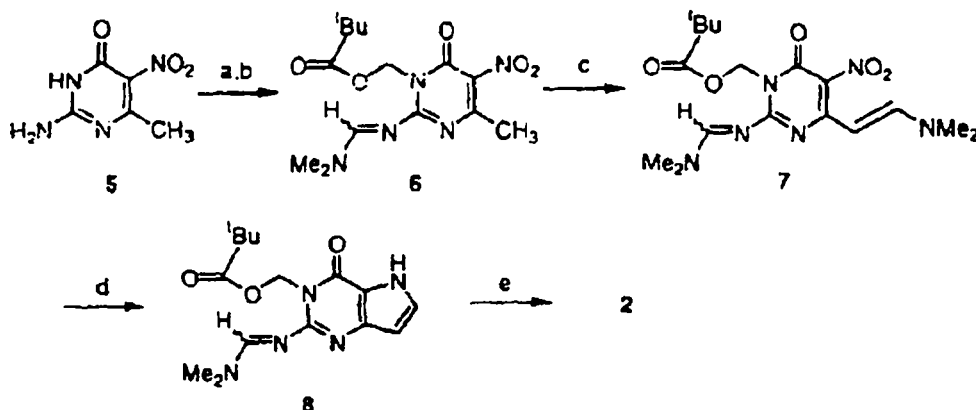
Existen relativamente pocas rutas para el sistema de anillos de pirrolo[3,2-*d*]pirimidina.² La mayoría parten de pirimidinas con grupos funcionales adecuados en las posiciones 5 y 6. Las primeras síntesis de 1 y 2 eran largas y transcurrían con bajos rendimientos globales.³ Desde entonces se han presentado⁴⁻⁷ otras síntesis de 1 y 2, pero ninguna era tan sencilla como se deseaba.

Nuevas síntesis sencillas de 1 y 2 permiten un fácil acceso a estos compuestos en una escala multi-gramo.

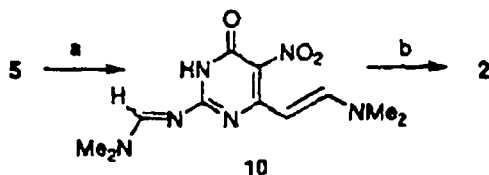
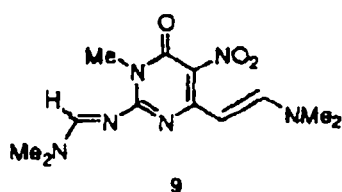
Una síntesis previa⁶ de 2 (mostrada en el Esquema de Reacción 1) partía de la 2-amino-6-metil-5-nitropirimidin-4-ona 5 (fácilmente disponible⁸ por nitración de 2-amino-6-metilpirimidin-4-ona disponible en el mercado) que se protegió como 6. Se requirió cromatografía en este punto para separar los isómeros *N*- y *O*-pivaloiloximetilo. Después, se realizó la formilación del grupo 6-metilo y la reducción de 7 con ditionita de sodio produjo el sistema de anillos de pirrolo[3,2-*d*]pirimidina en 8 que se desprotegió para dar 2. Los intentos de formular el grupo 6-metilo de 5 condujeron directamente sólo al derivado de *N*-metilo 9. Se ha investigado de nuevo esta reacción y ahora se informa de las condiciones en las que 5 se convierte directamente en 10 sin ninguna formación aparente del compuesto de *N*-metilo 9. En particular, 5 puede convertirse en 10 por reacción con un reactivo capaz de realizar la dialquilaminometilación. Se prefiere que el reactivo usado sea DMF y DMF dimetilacetal. Sin embargo, las personas especialistas en la técnica apreciarán que pueden usarse reactivos alternativos, tales como reactivo de Bredereck. Después, la reducción de este compuesto 10 por calentamiento hasta el punto de ebullición en una solución acuosa de ditionita de sodio produjo 2 directamente con un buen rendimiento sin recurrir a cromatografía. La formación del compuesto de *N*-metilo depende aparentemente de la concentración de *N,N*-dimetilformamida usada. Cantidades menores conducirán a una pequeña cantidad de 9.

También se apreciará que la reducción de compuesto 10 para producir 2 puede realizarse usando cualquier reactivo adecuado capaz de reducir el grupo nitro de 10. Aunque un reactivo preferido es una solución acuosa de ditionita de sodio, están disponibles otros medios para realizar la reducción, tales como hidrogenación catalítica.

Esquema de Reacción 1



Reactivos: a) DMF dimetilacetil, CH_2Cl_2 ; b) NaH, pivalato de clorometilo;
c) DMF dimetilacetil, DMF; d) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$; NaOH, EtOH



Reactivos: a) DMF dimetilacetil, DMF, 100°C .
b) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ac, reflujo.

La extensión de este enfoque a la síntesis de 1 requeriría 11 (mostrado en el Esquema de Reacción 2) como material de partida, pero es difícil de obtener. Otro enfoque que se ha usado para sintetizar pirrolo[3,2-d]pirimidinas 7-sustituidas tales como 9-desazainosina utilizó un 2-etoxicarbonil-3-aminopirrol 12 que se cicló fácilmente tras el tratamiento con acetato de formamidina para dar 13.⁹ El mismo tratamiento aplicado al pirrol 14 debería producir 1, pero aún no se ha informado sobre 14. Se ha descrito⁷ una síntesis útil del pirrol 4-sustituido 15 por la que el aldehído enmascarado (etoximetileno)cianoacetato de etilo 16 se trató con aminomalonato de dietilo 17 en condiciones básicas. Sin embargo, cuando se trató 3-etoxiacrilonitrilo con 17 en las mismas condiciones no hubo signos de que se hubiera formado el pirrol 14. Se sabe¹⁰ que el isoxazol 18 reaccionará en condiciones básicas para producir el 3-oxopropionitrilo inestable 19 como un intermedio transitorio. Se ha descubierto que el tratamiento de 19 sin aislamiento con 17 daba un intermedio que supuestamente era 20 en forma de una mezcla estereoisomérica. El tratamiento adicional de éste con etóxido sódico en etanol produjo pirrol 14 con un buen rendimiento global. Cuando se dejó reaccionar 14 con acetato de formamidina en etanol a la temperatura de reflujo, se formó la pirrolo[3,2-d]pirimidina 1 con alto rendimiento. Esta nueva síntesis de 1 a partir de isoxazol es fácil y puede realizarse sin recurrir a cromatografía. La fácil disponibilidad de 14 de esta manera también permitiría acceder a 2 por métodos conocidos^{7,11} pero la ruta anterior es superior según la experiencia de los presentes solicitantes.

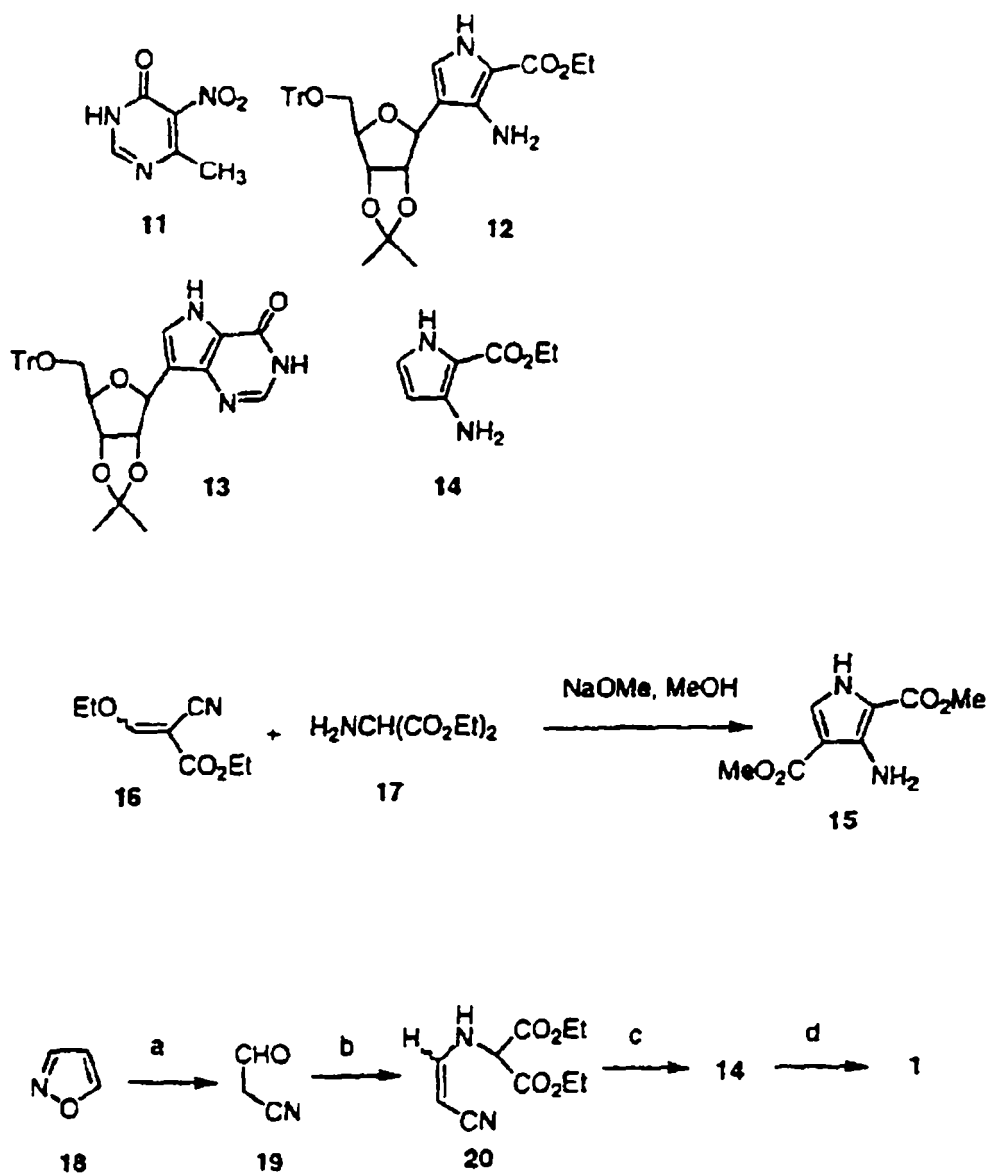
El proceso también se extiende a la síntesis de otros compuestos de la fórmula (A) definida anteriormente en la que Y es un grupo alquilo o arilalquilo sin sustituir o sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de sustituyentes adecuados para Y son F, Cl o OMe.

En términos generales, los compuestos de la fórmula (A) pueden prepararse haciendo reaccionar el isoxazol 18 con iones alcóxido en presencia de un alcohol, interrumpiendo la reacción con un ácido, haciendo reaccionar la mezcla de reacción resultante con un aminomalonato de dialquilo; aislando una fase orgánica de la mezcla de reacción resultante y reduciéndola para dar un residuo, y haciendo reaccionar el residuo con una base un disolvente prótico o aprótico para producir un compuesto de la fórmula (A). Se prefiere generalmente que esta etapa final implique reacción con iones alcóxido en exceso de alcohol. Cuando va a prepararse el propio compuesto 14, el alcohol usado en exceso en esta etapa es etanol y los iones alcóxido son iones etóxido (como se muestra en el Esquema de Reacción 2). Los compuestos de la fórmula (A) en la que Y es distinto de etilo pueden prepararse seleccionando un alcohol apropiado correspondiente al grupo Y deseado.

El compuesto 1 puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (A) preparado de esta manera por reacción con un reactivo capaz de suministrar un equivalente de formilo. De forma práctica, este reactivo puede ser acetato de formamidina, aunque otros reactivos adecuados serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En conclusión, ahora la pirrolopirimidina 1 está fácilmente disponible a partir de una síntesis de los compuestos de fórmula (A) desconocidos previamente. Además, un enfoque sintético más corto para 2 hace este compuesto mucho más fácilmente disponible.

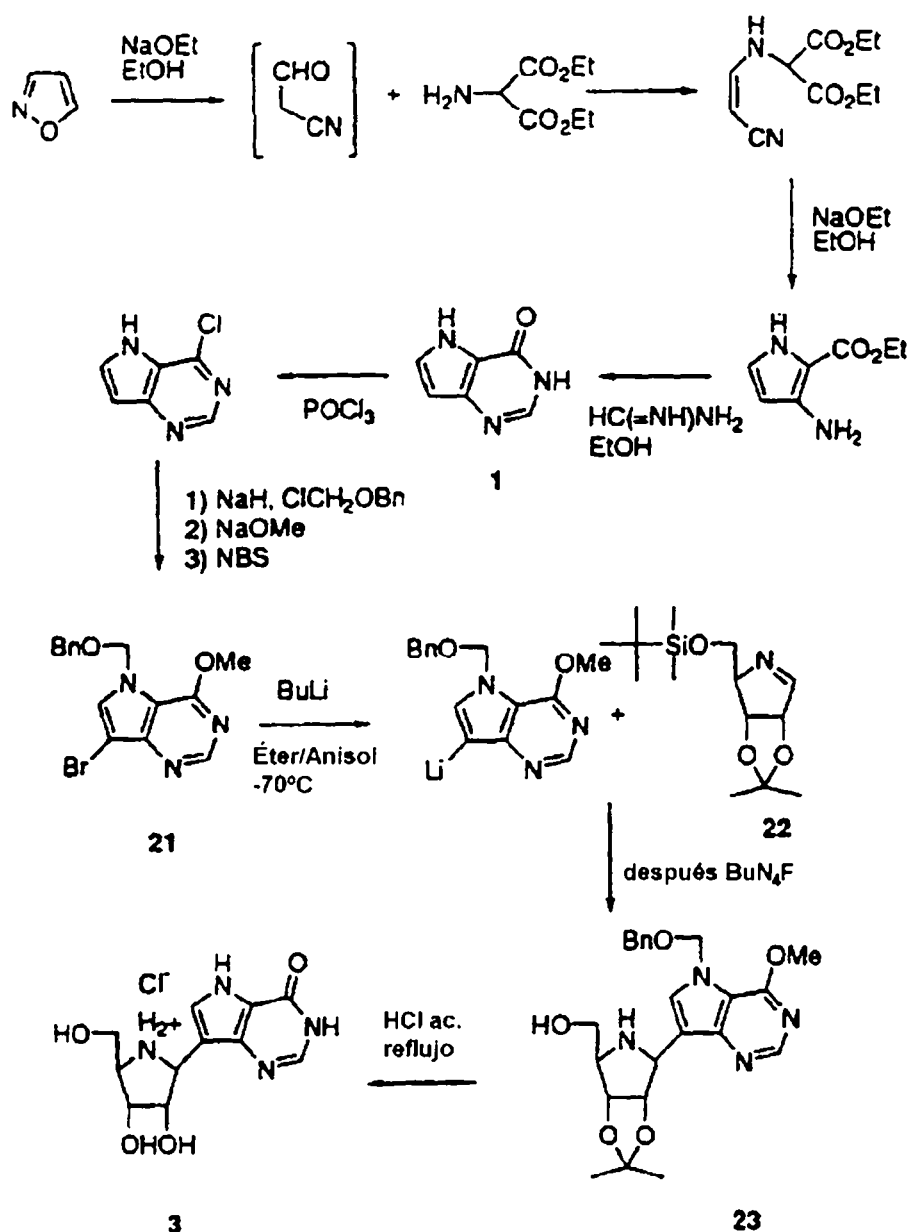
Esquema de reacción 2



Reactivos: a) NaOEt, EtOH y después inactivación con HOAc, b) 17, NaOAc, c) NaOEt, EtOH, d) acetato de formamidina, EtOH, reflujo

El compuesto 3 ó 4 definido anteriormente puede prepararse a través del compuesto intermedio 3*H*,5*H*-pirrolo [3,2-*d*]pirimidin-4-ona (1) o 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (2). El compuesto 3 ó 4 puede prepararse realizando primero la N,O-protección del compuesto 1 ó 2, bromando el compuesto protegido, seguido de litiación del compuesto bromado resultante, adición de las especies litiadas resultantes a una imina protegida, específicamente un 1,N-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol 2,3,5-tri-O-protegido, y N,O-desprotección de las especies resultantes para formar el compuesto 3 ó 4. Típicamente, los grupos protectores usados para proteger la imina pueden seleccionarse entre grupos trialkilsililo, arilalquilo e isopropilideno. Esta ruta sintética con reactivos preferidos para preparar el compuesto 3 se muestra en el Esquema de Reacción 3. Otros reactivos y condiciones de reacción adecuados para cada etapa de la síntesis serán evidentes para los especialistas en la técnica.

Esquema de reacción 3



La invención se describirá ahora adicionalmente con respecto a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Se registró el espectro RMN en un instrumento Bruker AC-300 a 300 MHz o 75 MHz (^{13}C). Se realizaron determinaciones de masa precisas de alta resolución en un espectrómetro de masas VG70-250S en condiciones de ionización química usando isobutano o amonio como gas de ionización. Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de etapa calefactora Reichert y están sin corregir. Se usaron láminas de gel de sílice de aluminio reforzado (Merck o Reidel de Haen) para la cromatografía de capa fina. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (malla 230-400, Merck). Los disolventes de la cromatografía se destilaron antes del uso. Los disolventes anhidros se obtuvieron en Aldrich.

Ejemplo 1.1

2-(N-Dimetilaminometileno)amino-6-(2-dimetilaminovinil]-5-nitropirimidin-4-ona (10)

Una mezcla de 5^8 (20 g) con DMF seca (250 ml) y DMF dimetilacetal (75 ml) se agitó a 100°C durante 24 h y después se enfrió. Se añadió acetona (500 ml) y la mezcla se filtró y se lavó con acetona, proporcionando 10 en forma de un sólido de color naranja/pardo (26,3 g, 80%). La recristalización en DMF dio un sólido de color naranja con p.f. >300°C (desc.). ^1H RMN (d^6 -DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93 (s, 6H). ^{13}C RMN δ 168,4, 166,0, 159,2, 158,5, 149,5, 129,1, 90,6, 41,8, 35,7.

Ejemplo 1.2

2-Amino-3H,5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (2)

Una mezcla de 10 (24 g) y ditionita de sodio (48 g) en agua (240 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La suspensión se filtró en caliente, se enfrió y después se filtró para dar 2 (7,84 g, 61%) en forma de un sólido de color amarillo/pardo. Tras la recristalización en agua, tenía un p.f. >300°C. El espectro de ^1H RMN (d^6 -DMSO) fue como se ha indicado³. ^{13}C RMN δ 155,9, 152,0, 146,6, 128,3, 113,6, 101,2.

Ejemplo 1.3

3-Amino-2-etoxicarbonilpirrol (14)

Una solución de etóxido sódico en etanol (2 M, 152 ml, 305 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada del isoxazol 18 (20 g, 290 mmol) en etanol (80 ml) en un baño de hielo con la temperatura de reacción $\leq 8^\circ\text{C}$. Después de 0,5 h más con agitación, se añadieron ácido acético (5,5 ml, 100 mmol), clorhidrato de aminomalonato de dietilo (40,9 g, 193 mmol) y acetato sódico (16,4 g, 200 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, después de lo cual la mayor parte del etanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y agua y la fase orgánica se secó y se filtró a través de una capa de gel de sílice. La evaporación proporcionó un jarabe que se disolvió en una solución de etóxido sódico en etanol (0,5 M, 400 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió ácido acético (12 ml, 210 mmol) y el etanol se retiró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con NaHCO_3 (ac., pH mantenido a -7). La fase orgánica se secó y se filtró a través de una capa gruesa de gel de sílice para dar 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol (16,4 g, 106 mmol) en forma de jarabe en bruto con espectros de ^1H y ^{13}C RMN limpios que eran adecuados para el uso sintético. Una porción en éter se trató con HCl en dioxano para precipitar la sal hidrocloreuro correspondiente. Tras la recristalización en acetato de etilo/etanol, tenía un p.f. de 197-200°C; ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 7,02 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,34 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7$ Hz, 3H). ^{13}C RMN δ 159,7, 123,2, 121,6, 114,7, 106,1, 60,6, 14,6. Anál. calc. para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C, 44,10; H, 5,82; N, 14,70. Encontrado: C, 44,02; H, 6,13; N, 14,55.

Ejemplo 2

3H,5H-Pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (1)

Se añadió acetato de formamida (20 g, 0,19 mol) a una solución de 2-etoxicarbonil-3-aminopirrol (14) en bruto (15,3 g, 0,1 mol) en etanol (150 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h y después se enfrió. El sólido formado se filtró, se lavó con etanol y se secó para dar 3H,5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (1) (11,5 g, 85,2 mmol). Tras la recristalización en agua, tenía un p.f. >300°C. El espectro de ^1H RMN (d^6 -DMSO) fue como se ha indicado³. ^{13}C RMN δ 154,0, 145,0, 141,8, 127,7, 118,2, 103,3.

Ejemplo 3

Preparación de (1S)-1,4-didesoxi-1-C-(4-hidroxipirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol (3)

Ejemplo 3.1

5-*N*-Benciloximetil-7-bromo-4-metoxipirrol[3,2-d]pirimidina (21)

La 3*H*,5*H*-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (11,5 g), preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, se convirtió en 4-cloro-pirrol[3,2-d]pirimidina como se describe en Imai, K., Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 1030-1042. Una suspensión de 4-cloro-pirrol[3,2-d]pirimidina (6,94 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se agitó con refrigeración en un baño de hielo mientras se añadía lentamente hidruro sódico (al 60%, 2,17 g, 1,2 equiv.). Después, se añadió lentamente el bencil clorometil éter (7,1 ml) con refrigeración y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió cuidadosamente metanol (25 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía lentamente hidruro sódico (al 60%, 1,81 g) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron, el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con agua y después se procesó con normalidad. El producto en bruto en cloruro de metileno (50 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (8,0 g) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se evaporó y la cromatografía del residuo produjo 5-*N*-benciloximetil-7-bromo-4-metoxipirrol[3,2-d]pirimidina (7,0 g). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 156,8, 151,4, 148,8, 136,9, 131,9, 128,9, 128,5, 128,1, 116,0, 92,8, 77,6, 70,8, 54,2.

Ejemplo 3.2

5-*O*-*terc*-Butildimetilsilil-1,*N*-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (22)

Una solución de 5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (Furneaux *et al*, Tetrahedron 53 (1997) 2915 y referencias del mismo) (4,5 g) en pentano (90 ml) se agitó con *N*-clorosuccinimida (2,7 g) durante 1 h. Los sólidos y el disolvente se retiraron y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano seco (90 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente gota a gota una solución de tetrametilpiperiduro de litio (56 ml, 0,4 M en tetrahidrofurano). Después, se añadió el éter de petróleo y la solución se lavó con agua, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con trietilamina al 0,2% y acetato de etilo al 30% en hexanos para producir 5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,*N*-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-iso-propilideno-D-ribitol (3,66 g).

Ejemplo 3.3

(1S)-1-C-(5-*N*-Benciloximetil-4-metoxipirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (23)

Una solución del producto del Ejemplo 3.1 (5,15 g) en anisol (60 ml) y éter (100 ml) se agitó y se enfrió a -70°C, con lo que volvió a precipitar una pequeña cantidad del material. A la mezcla se le añadió lentamente butil litio (1,4 M, 10,6 ml) y después de 0,25 h se añadió una solución del producto del Ejemplo 5.2 (2,1 g) en éter (10 ml). La solución resultante se dejó calentar lentamente a 0°C y después se lavó con agua y se procesó con normalidad. El producto en bruto en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (15 ml) durante 1 h y después se evaporó. El residuo en tolueno (60 ml) se lavó con agua (x 2) y se procesó con normalidad. La cromatografía del residuo produjo 1-(S)-1-C-(5-*N*-benciloximetil-4-metoxipirrol[3,2-d]pirimidina-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (2,1 g). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 156,8, 150,1, 149,2, 137,2, 130,9, 128,8, 128,3, 128,0, 118,3, 117,1, 113,1, 86,1, 83,9, 77,3, 70,6, 64,7, 64,6, 62,5, 54,0, 28,2, 25,8.

Ejemplo 3.4

(1S)-1,4-Didesoxi-1-C-(4-hidroxipirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol (3)

Una solución del producto del Ejemplo 3.3 (1,57 g) en HCl concentrado (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y después se concentró a sequedad. La cromatografía del residuo (5:4:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac.) produjo 1,4-didesoxi-(1S)-1-C-(4-hidroxipirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol (0,94 g) en forma de la base libre. RMN (300 MHz, D₂O con DCl, δ ppm): ¹³C (con respecto a la acetona interna a 33,2 ppm) 58,1 (C-1'), 61,4 (C-5'), 68,8 (C-4'), 73,3 (C-3'), 76,7 (C-2'), 107,5 (c), 121,4 (c), 133,5 (C-2), 135,0 (c), 148,0 (C-6) y 155,4 (c); ¹H (con respecto a la acetona interna a 2,20 ppm) 3,90 (H-4'), 3,96 (m, H-5',5''), 4,44 (dd, H-3', J_{2',3'}, 5,4 Hz, J_{3',4'}, 3,2 Hz), 4,71 (dd, J_{1',2'}, 9,0 Hz, H-2'), 5,00 (d, H-1'), 8,00 (s, H-6) y 9,04 (s, H-2).

Ejemplo 4

Preparación de (1S)-1,4-didesoxi-1-C-(2,4-dihidroxipirrolo[3,2-d]pirindin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol

Ejemplo 4.1

Se preparó 2,4-dibenciloxipirrolo[3,2-*d*]pirimidina por el método usado para la preparación de 2,4-dimetoxipirrolo [3,2-*d*]pirimidina como se describe en Cupps, T.L., Wise, D.S. y Townsend, L.B. J. Org. Chem., 1983, 48, 1060-1064 y referencias del mismo. Se preparó una solución de benzóxido sódico mediante la adición de sodio (4,5 g) a alcohol bencílico (100 ml) y calentamiento en una atmósfera de argón con agitación hasta que hubo reaccionado todo el sodio. Ésta se añadió lentamente a una solución de 2,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina (17 g) en alcohol bencílico (80 ml). Cuando la reacción exotérmica se completó, se añadió éter (500 ml) y la solución resultante se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó, retirándose el exceso de alcohol bencílico por destilación a alto vacío. Se añadió dimetilformamida dimetil acetal (25 ml) a una solución del residuo en bruto en DMF seca (100 ml). La solución resultante se calentó a 100°C durante 3 h y después se evaporó a sequedad a alto vacío. El residuo sólido se trituró con etanol caliente, se enfrió y se filtró para producir 2,4-dibenciloxi-6-(2-dimetilaminoetenil)-5-nitropirimidina en forma de un sólido de color naranja (24,5 g). Una suspensión de este producto (20 g) en ácido acético (300 ml) se agitó con polvo de cinc (30 g), enfriándose la reacción en un baño de hielo durante una reacción exotérmica, cuando la temperatura de reacción se elevó hasta 50°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 2 y después se filtró, se evaporó y se repartió entre cloroformo y bicarbonato acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 2,4-dibenciloxipirrolo[3,2-*d*]pirimidina en forma de un sólido (15,2 g).

Ejemplo 4.2

Se agitó 2,4-dibenciloxipirrolo[3,2-*d*]pirimidina en bruto del Ejemplo 4.1 (2,0 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml) con exceso de hidruro sódico (0,5 g, al 60% en aceite) y se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,37 g). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un derivado de *N-tert*-butildimetilsililo. Éste se disolvió en diclorometano (40 ml) y se trató en porciones con *N*-bromosuccinimida (aprox. 0,8 g) hasta que el material de partida se había convertido por completo en el derivado de bromo correspondiente tal como se determinó por TLC (gel de sílice, acetato de etilo-hexanos, 1:10 v/v). La solución se lavó con agua y después con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y el producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc-hexanos, 1:10 v/v) para producir 7-bromo-5-*N-tert*-butildimetilsilil-2,4-dibenciloxipirrolo[3,2-*d*]pirimidina en forma de un sólido de color blanco (1,80 g).

Ejemplo 4.3

Una solución de 7-bromo-5-*N-tert*-butildimetilsilil-2,4-dibenciloxipirrolo[3,2-*d*]dipirimidina (0,786 g) del Ejemplo 39.2 en anisol (20 ml) y éter (30 ml) se agitó y se enfrió a -70°C en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió lentamente butil litio (1,4 M en hexanos, 2,5 ml) y después de 0,25 h se añadió una solución de 5-*O-tert*-butildimetilsilil-1,4-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (0,215 g), preparada a partir de 5-*O-tert*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (0,30 g) como se ha descrito en el Ejemplo 3.2, en éter (2 ml). La solución resultante se dejó calentar lentamente a 15°C y después se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto (0,225 g) se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo-hexanos, de 1:3 a 1:2 v/v).

Ejemplo 4.4

El producto del Ejemplo 4.3 (0,10 g) se sometió a hidrogenólisis en etanol (5 ml) sobre paladio sobre carbón (al 10%, 50 mg) a presión atmosférica. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró, se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo-hexanos, 1:1 v/v), produciendo (1S)-5-*O-tert*-butildimetilsilil-1-C-(5-*N-tert*-butildimetilsilil-2,4-dihidroxipirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,058 g).

Ejemplo 4.5

El producto del Ejemplo 4.4 (0,058 g) se disolvió en metanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico conc. (1 ml) y la solución se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente, etapa en la que había cristalizado una pequeña cantidad de sólido. La mezcla de reacción se evaporó para dar un residuo sólido y éste se extrajo dos veces con éter, se trituró con etanol y se filtró para dar la sal clorhidrato de (1S)-1,4-didesoxi-1-C-(2,4-dihidroxipirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,025 g). ¹³C RMN (D₂O, δ con respecto a la acetona a 33,17 ppm) 159,7, 155,7, 137,0, 131,3, 114,2, 104,1, 76,2, 73,6, 68,4, 61,6 y 58,5 ppm.

Ejemplo 5

5-N-Benciloximetil-7-bromo-4-terc-butoxipirrolol[3,2-d]pirimidina

Una suspensión de 4-cloropirrolol[3,2-d]pirimidina (5,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con hidruro sódico y bencil clorometil éter como se ha descrito en el Ejemplo 3.1. Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (20 ml) seco y *terc*-butanol (20 ml) seguido de más cantidad de hidruro sódico (2,0 g, dispersión al 60%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se procesó con normalidad y el producto en bruto se trató con *N*-bromosuccinimida y se aisló como se ha descrito para el producto equivalente del Ejemplo 3.1 para dar 5-*N*-benciloximetil-7-bromo-4-*terc*-butoxipirrolol[3,2-d]pirimidina (5,8 g) en forma de un sólido. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,3, 151,1, 148,7, 137,1, 131,4, 128,9, 128,4, 127,8, 117,0, 92,6, 84,0, 77,6, 70,5, 29,0.

Ejemplo 6

4-Benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromopirrolol[3,2-d]pirimidina

Una suspensión de 4-cloropirrolol[3,2-d]pirimidina (2,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató con hidruro sódico y bencil clorometil éter como se ha descrito en el Ejemplo 3.1. Se añadió alcohol bencílico (4 ml) seguido de más cantidad de hidruro sódico (0,8 g, dispersión al 60%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se procesó con normalidad y el alcohol bencílico se retiró por destilación a alto vacío (temperatura del baño 150°C). El residuo en bruto se trató con *N*-bromosuccinimida y se aisló como se ha descrito en el Ejemplo 3.1 para dar 4-benciloxi-5-*N*-benciloximetil-7-bromopirrolol[3,2-d]pirimidina (2,27 g) en forma de un sólido. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,3, 151,3, 149,1, 137,0, 136,3, 132,1, 129,1, 128,8, 128,7, 128,4, 127,9, 115,9, 92,7, 78,0, 71,0, 68,8.

Ejemplo 7

7-Bromo-4-metoxi-5-N-(2-trimetilsililetoxi)metilpirrolol[3,2-d]pirimidina

Se trató 4-cloropirrolol[3,2-d]pirimidina (2,0 g) como se ha descrito en el Ejemplo 3.1 con la excepción de que se usó cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo en lugar de bencil clorometil éter, para dar 7-bromo-4-metoxi-5-*N*-(2-trimetilsililetoxi)metilpirrolol[3,2-d]pirimidina (2,0 g) en forma de un sólido. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,8, 151,3, 148,8, 132,0, 115,9, 92,4, 78,2, 66,7, 54,2, 18,1, -1,1.

Ejemplo 8

4-Benciloxi-7-bromo-5-N-(2-trimetilsililetoxi)metilpirrolol[3,2-d]pirimidina

Se trató 4-cloropirrolol[3,2-d]pirimidina (2,0 g) como se ha descrito en el Ejemplo 6 con la excepción de que se usó cloruro de (2-trimetilsililetoxi)metilo en lugar de bencil clorometil éter para dar 4-benciloxi-7-bromo-5-*N*-(2-trimetilsililetoxi)metilpirrolol[3,2-d]pirimidina (1,43 g) en forma de un sólido. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,2, 151,3, 149,1, 136,4, 132,1, 129,0, 128,8, 128,6, 115,8, 92,5, 78,1, 68,8, 66,6, 18,1, -1,1.

Ejemplo 9

5-N-Alil-7-bromo-4-metoxipirrolol[3,2-d]pirimidina

Se trató 4-cloropirrolol[3,2-d]pirimidina (1,0 g) como se ha descrito en el Ejemplo 3.1 con la excepción de que se usó bromuro de alilo en lugar de bencil clorometil éter para dar 5-*N*-alil-7-bromo-4-metoxipirrolol[3,2-d]pirimidina (1,1 g) en forma de un sólido. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,8, 150,9, 148,1, 133,8, 131,6, 118,5, 115,9, 90,6, 54,1, 52,2.

Ejemplo 10

Preparación de 4-benciloxi-2-N-formilaminopirrolol[3,2-d]pirimidina

Ejemplo 10.1

2-N-Acetil-6-metil-5-nitropirimidin-4-ona

Una suspensión de 2-amino-6-metil-5-nitropirimidin-4-ona (G.N. Mitchell *et. al.* J. Org. Chem., 1974, 39, 176) (20,0 g) en anhídrido acético (120 ml) se calentó a reflujo durante 0,5 h. La suspensión enfriada se filtró y los sólidos se lavaron con éter para dar 2-*N*-acetil-6-metil-5-nitropirimidin-4-ona (19,7 g). ^{13}C RMN (d_6 -DMSO) δ 174,5, 161,9, 153,3, 150,9, 133,8, 24,2, 21,4.

Ejemplo 10.2

2-Amino-4-benciloxi-6-metil-5-nitropirimidina

- 5 Una suspensión de 2-*N*-acetil-6-metil-5-nitropirimidin-4-ona (10 g) en cloruro de fosforilo (100 ml) y *N,N*-dietil-lanilina (10 ml) se calentó a suave reflujo durante 5 minutos. La solución enfriada se concentró y una solución del residuo en cloroformo (300 ml) se lavó con agua y NaHCO₃ ac., después se secó y se concentró a sequedad para dar un sólido de color rojo oscuro/pardo (14,3 g). Una solución de este material en alcohol bencílico (30 ml) se añadió a bencilóxido sódico en alcohol bencílico [preparado mediante la adición de sodio (2,2 g) a alcohol bencílico (50 ml)].
- 10 Después de 1 h, se añadió cloroformo (500 ml) y la solución se procesó con normalidad, seguido de evaporación del exceso de alcohol bencílico a alto vacío (temperatura del baño 150°C). Una solución del residuo en cloroformo se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se concentró para dar 2-amino-4-benciloxi-6-metil-5-nitropirimidina (11,0 g) en forma de un sólido. ¹³C RMN (d₆-DMSO) δ 164,2, 162,0, 161,7, 136,1, 128,8, 128,5, 128,2, 125,4, 68,3, 22,0.

Ejemplo 10.3

4-Benciloxi-2-[(N,N-dimetilamino)metileno]amino-6-[(2-N,N-dimetilamino)vinil]-5-nitropirimidina

- 20 Una solución de 2-amino-4-benciloxi-6-metil-5-nitropirimidina (5,9 g) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (15 ml) se calentó a 80°C durante 2 d. Después de un periodo de refrigeración, se añadió éter (200 ml) y la mezcla se filtró y se lavó con éter para dar 4-benciloxi-2-[(*N,N*-dimetilamino)metileno]amino-6-[(2-*N,N*-dimetilamino)vinil]-5-nitropirimidina (6,9 g) en forma de un sólido de color naranja. ¹³C RMN (CDCl₃) 164,1, 162,4, 160,5, 159,8, 151,6, 136,9, 128,8, 128,2, 127,6, 123,6, 88,5, 41,7, 35,7. Anál. calc. para C₁₈H₂₂N₆O₃: C, 58,37; H, 5,99; N, 22,69. Encontrado: C, 58,02; H, 5,97; N, 22,83.

Ejemplo 10.4

4-Benciloxi-2-N-formilaminopirrol[3,2-d]pirimidina

- Se añadió 4-benciloxi-2-[(*N,N*-dimetilamino)metileno]amino-6-[(2-*N,N*-dimetilamino)vinil]-5-nitropirimidina (2,8 g) a una solución de ditionita de sodio (5,6 g) en agua (50 ml) seguido de etanol (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos. A la solución resultante se le añadió agua (50 ml) y después de la refrigeración el precipitado de color blanco se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4-benciloxi-2-*N*-formilaminopirrol[3,2-*d*]pirimidina (1,73 g). ¹³C RMN (d₆-DMSO) δ 163,8, 155,7, 151,4, 150,3, 136,8, 131,5, 128,8, 128,5, 112,2, 101,2, 67,7.

Ejemplo 11

Preparación de 4-benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromo-2-bis(4-metoxibencil)aminopirrol[3,2-d]pirimidina

Ejemplo 11.1

2-Amino-4-benciloxi-5-N-benciloximetilpirrol[3,2-d]pirimidina

- Se añadió hidruro sódico (1,88 g, dispersión al 60%) a una solución de 4-benciloxi-2-*N*-formilaminopirrol[3,2-*d*]pirimidina (4,2 g) (Ejemplo 10) en tetrahidrofurano (200 ml) seguido de clorometil bencil éter (2,5 ml). Después de 1 h, la mezcla se inactivó cuidadosamente con agua y se concentró a sequedad. Una solución del residuo en metanol (150 ml) y NaOH ac. 1 M (50 ml) se calentó a reflujo durante 0,5 h, se enfrió y se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se procesó con normalidad seguido de cromatografía para dar 2-amino-4-benciloxi-5-*N*-benciloximetilpirrol[3,2-*d*]pirimidina (4,16 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,2, 157,1, 154,1, 137,6, 137,0, 133,2, 128,9, 128,8, 128,5, 128,2, 128,0, 111,5, 102,4, 77,6, 70,4, 68,0.

Ejemplo 11.2

2-Amino-4-benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromopirrol[3,2-d]pirimidina

- 60 Una solución de 2-amino-4-benciloxi-5-*N*-benciloximetilpirrol[3,2-*d*]pirimidina (1,0 g) en cloruro de metileno (30 ml) se agitó en un baño de hielo mientras se añadía en porciones *N*-bromosuccinimida (0,5 g). La solución se concentró y la cromatografía proporcionó 2-amino-4-benciloxi-5-*N*-benciloximetil-7-bromopirrol[3,2-*d*]pirimidina (1,15 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,8, 157,2, 150,9, 137,3, 136,6, 131,8, 129,0, 128,8, 128,6, 128,5, 128,3, 127,9, 111,3, 90,3, 77,8, 70,7, 68,4.

65

Ejemplo 11.3

4-Benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromo-2-{N,N-bis-(4-metoxibencil)amino}pirrolo[3,2-d]pirimidina

- 5 Se añadió hidruro sódico (0,6 g, dispersión al 50%) a una solución agitada de 2-amino-4-benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromopirrolo[3,2-d]pirimidina (1,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) seguido de cloruro de 4-metoxibencilo (1,1 ml). Después de 1 h, la reacción se interrumpió cuidadosamente con agua, se añadió cloroformo y la solución se lavó (x 2) con agua. El procesado normal seguido de cromatografía proporcionó 4-benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromo-2-{*N,N*-bis-(4-metoxibencil)amino}pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 159,0, 158,5, 156,5, 151,5, 137,4, 137,0, 131,8, 131,6, 129,7, 128,9, 128,8, 128,4, 128,3, 128,0, 114,1, 110,5, 91,1, 77,8, 70,6, 68,0, 55,7, 49,4. Anál. calc. para C₃₇H₃₅BrN₄O₄: C.65,39; H, 5,19; Br, 11,76; N, 8,24. Encontrado: C, 65,47; H, 5,17; Br, 11,55; N, 8,42.

15 Ejemplo 12

Preparación de 5-N-bencil-4-benciloxi-7-bromo-2-N,N-dibencilaminopirrolo[3,2-d]pirimidina

- Una suspensión del producto del Ejemplo 10.4 (1,5 g) en metanol (25 ml) y NaOH ac. 1 M (10 ml) se calentó a reflujo durante 0,5 h y después se concentró a sequedad. La trituración con agua dio 2-amino-4-benciloxipirrolo[3,2-d]pirimidina cristalina (1,16 g). Se añadió hidruro sódico (0,7 g, dispersión al 50%) a una solución de una porción (0,5 g) del material anterior en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) seguido de bromuro de bencilo (0,96 ml). Después de 6 h, la solución se procesó como se ha descrito en el Ejemplo 11.3. Una solución del producto en cloruro de metileno (25 ml) se agitó en un baño de hielo mientras se añadía lentamente *N*-bromosuccinimida (0,3 g). La solución se concentró y la cromatografía proporcionó 5-N-bencil-4-benciloxi-7-bromo-2-N,N-dibencilaminopirrolo[3,2-d]pirimidina (0,65 g) en forma de un sólido. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,3, 156,6, 150,8, 139,8, 138,0, 136,9, 131,6, 129,1, 128,8, 128,7, 128,4, 128,3, 128,1, 127,4, 127,2, 110,8, 88,9, 67,9, 53,3, 50,2.

30 Ejemplo 13

Preparación de 4-benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromo-2-fluoropirrolo[3,2-d]pirimidina

- Una solución del producto del Ejemplo 11.2 (0,9 g) en piridina seca (40 ml) se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía lentamente fluoruro de hidrógeno-piridina (-65%) (15 ml) manteniendo la temperatura ≤10°C. La solución resultante se enfrió a 0°C, se añadió nitrito de *tert*-butilo (3 ml) y la solución se agitó en el baño de hielo durante 3 h y después se vertió cuidadosamente en NaHCO₃ ac. saturado (500 ml), añadiendo Na₂CO₃ según se requería para mantener la solución básica. La mezcla se extrajo (x 2) con cloroformo, que se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía dio 4-benciloxi-5-N-benciloximetil-7-bromo-2-fluoropirrolo[3,2-d]pirimidina (0,63 g) en forma de un sólido. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,5 (*J*_{C,F} = 17 Hz), 157,5 (*J*_{C,F} = 213 Hz), 150,6 (*J*_{C,F} = 16 Hz), 136,8, 135,5, 133,9, 129,1, 128,9, 128,9, 128,5, 127,9, 114,1, 91,9, 77,9, 71,1, 70,6.

Ejemplo 14

- 45 *Preparación de 4-benciloxi-7-bromo-5-N-terc-butildimetilsilil-2-fluoropirrolo[3,2-d]pirimidina*

- Una solución de 2-amino-4-benciloxipirrolo[3,2-d]pirimidina (0,85 g) (Ejemplo 12) en piridina seca (20 ml) se trató con fluoruro de hidrógeno-piridina y nitrito de *tert*-butilo como se ha descrito en el Ejemplo 13. Una solución del producto en bruto en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía en porciones *N*-bromosuccinimida (0,6 g). La solución se concentró y la cromatografía proporcionó 4-benciloxi-7-bromo-2-fluoropirrolo[3,2-d]pirimidina (0,8 g) en forma de un sólido. Una solución de este material (0,74 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió en un baño de hielo mientras se añadían hidruro sódico (0,11 g, dispersión al 60%) y después cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,41 g). Después de 1 h, se añadió cloruro de metileno (50 ml) y la reacción se interrumpió con agua y después se lavó con más cantidad de agua. El procesado normal y la cromatografía proporcionaron 4-benciloxi-7-bromo-5-N-terc-butildimetilsilil-2-fluoropirrolo[3,2-d]pirimidina (0,82 g) en forma de un sólido. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,4 (*J*_{C,F} = 17 Hz), 157,5 (*J*_{C,F} = 212 Hz), 153,5 (*J*_{C,F} = 16 Hz), 137,7, 134,9, 130,5, 129,4, 129,0, 118,0, 93,3, 70,3, 26,6, 19,2, -1,9, -2,3.

60 Ejemplo 15

Procedimiento general para la condensación de pirrolo[3,2-d]pirimidinas litiadas con 5-O-terc-butildimetilsilil-1,N-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-O-isopsoplideno-D-ribitol.

- 65 Una solución de la 7-bromopirrolo[3,2-d]pirimidina protegida (elegida entre los Ejemplos 5-14; x mmol.) en anisol seco (-4 x ml) y éter seco (-8 x ml) se enfrió a -70°C y se añadió gota a gota butil litio (-1,5-2,5 M en hexanos) hasta que el análisis por t.l.c. indicó que la 7-bromopirrolo[3,2-d]pirimidina se había litiado completamente. Se añadió una

solución de 5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol (Ejemplo 3,2) (0,65-0,85 x mmol) en éter seco (0,5 x ml) y la solución resultante se dejó calentar lentamente de -10 a 10°C. La reacción se controló por t.l.c. y se inactivó con agua, momento en el que no se observó ninguna reacción adicional. Después del lavado con agua, la fase orgánica se secó, se concentró a sequedad y después la cromatografía proporcionó el (1S)-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-1-*C*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il-D-ribitol correspondiente. En algunos casos, este material se trató con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano o dicarbonato de di-*terc*-butilo en cloruro de metileno seguido de cromatografía para facilitar la purificación y se obtuvieron el (1S)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-1-*C*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il-D-ribitol o el (1S)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-1-*C*-pirrolo[3,2-*d*] pirimidin-7-il-D-ribitol correspondientes.

Los siguientes compuestos se prepararon de esta forma:

- (a) (1S)-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-isopropilideno-1-*C*-{4-metoxi-5-*N*-(2-trimetilsilil)etoximetilpirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il}-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,5, 150,1, 150,0, 131,0, 116,6, 116,5, 114,8, 86,8, 82,7, 77,7, 66,5, 66,3, 62,9, 61,9, 53,8, 28,0, 26,2, 25,9, 18,7, 18,1, -1,1, -5,1.
- (b) (1S)-1-*C*-(5-*N*-alil-4-metoxipirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 156,8, 149,6, 148,3, 134,2, 130,8, 118,1, 116,3, 113,2, 86,2, 83,7, 64,8, 64,4, 62,5, 53,9, 51,7, 28,2, 25,8.
- (c) (1S)-1-*C*-(4-benciloxi-5-*N*-*terc*-butildimetilsilil-2-fluoropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-*O*-*terc*-butil-diaze-tilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (CDCl_3) δ (157,7, 157,4, 154,8, 154,4, 154,2) representando tres carbonos con acoplamiento sin resolver con flúor, 137,0, 134,9, 130,0, 128,9, 128,7, 128,6, 118,4, 116,5, 114,6, 85,8, 82,2, 69,4, 65,8, 62,1, 61,2, 27,7, 26,3, 25,9, 25,6, 18,8, 18,3, -2,6, -5,5.
- (d) (1S)-1-*C*-(4-benciloxi-5-*N*-benciloximetil-2-fluoropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 158,0 ($J_{\text{C,F}} = 17$ Hz), 156,7 ($J_{\text{C,F}} = 214$ Hz), 151,6 ($J_{\text{C,F}} = 16$ Hz), 137,1, 135,9, 133,1, 129,1, 128,9, 128,8, 128,7, 128,3, 127,8, 116,6, 114,9, 86,3, 82,6, 77,6, 70,8, 69,4, 66,4, 63,1, 61,5, 28,0, 26,3, 25,9, 18,7.
- (e) (1S)-1-*C*-(4-benciloxi-5-*N*-(2-trimetilsililetoxi)metilpirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxi-carbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (C_6D_6 , 70°C) δ 157,5, 156,1, 151,5, 151,0, 138,6, 135,4, 118,3, 117,6, 113,2, 85,9, 85,4, 80,9, 79,1, 69,4, 69,1, 67,4, 64,8, 63,2, 61,3, 30,0, 29,2, 27,6, 27,1, 19,4, 1,3, -3,5, -3,6.
- (f) (1S)-1-*C*-(4-benciloxi-5-*N*-benciloximetilpirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (C_6D_6) δ 156,0, 154,6, 150,1, 149,4, 137,6, 137,0, 135,0, 115,7, 111,8, 84,2, 83,8, 79,5, 77,3, 70,2, 67,8, 67,5, 63,1, 61,6, 28,5, 27,7, 26,2, 25,5, 18,6, -4,9.
- (g) (1S)-1-*C*-(5-*N*-benciloximetil-4-*terc*-butoxipirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (C_6D_6) δ 156,2, 154,6, 149,8, 149,2, 137,8, 134,6, 115,5, 111,8, 84,2, 83,9, 82,3, 79,4, 77,0, 69,8, 67,5, 63,1, 61,6, 28,6, 28,5, 27,7, 26,2, 25,5, 18,6, -4,9.
- (h) (1S)-1-*C*-(5-*N*-bencil-4-benciloxi-2-*N,N*-dibencilaminopirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-*O*-*terc*-butildime-tilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 155,9, 155,0, 150,2, 138,6, 137,1, 135,8, 129,7, 127,6, 127,3, 126,9, 126,7, 126,5, 126,1, 125,6, 112,9, 111,8, 110,0, 84,6, 81,5, 66,1, 65,2, 62,4, 60,3, 51,4, 49,1, 26,5, 25,0, 24,2, 17,4.
- (i) (1S)-1-*C*-(4-benciloxi-5-*N*-benciloximetil-2-*N,N*-bis-(4-metoxibencil)aminopirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol en forma de un jarabe: ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 158,9, 157,6, 156,3, 152,5, 137,8, 137,3, 132,0, 131,0, 129,1, 128,8, 128,7, 128,3, 128,1, 127,9, 114,4, 114,1, 111,2, 85,9, 82,8, 77,6, 70,4, 67,6, 66,6, 63,8, 61,5, 55,6, 49,6, 27,9, 26,4, 25,6, 18,8, -4,9.

Bibliografía

(1) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Fumeaux, R. H.; Bagdassarian, C. K.; Schramm, V. L. *Biochemistry*, 1998, 37, 8615-8621.

(2) Amarnath, V.; Madhav, R. *Synthesis*, 1974, 837-859.

(3) Imai, K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, 12, 1030-1042.

(4) Brakta, M.; Doyle Daves, Jr, G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1992, 1883-1884.

(5) Kline, R. S.; Lim, M-I.; Tam, S. Y-K.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2536-2539.

(6) Taylor, E. C.; Young, W. B.; Ward, C. C. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34, 4595-4598.

(7) Elliott, A. J.; Montgomery, J. A.; Walsh, D. A. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37, 4339-4340.

(8) Mitchell, G. N.; McKee, R. L. *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 176-179.

(9) Lim, M-I.; Ren, W-Y.; Otter, B. A.; Klein, R. S. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 780-788.

(10) Ciller, J. A.; Martin, N.; Seoane, C.; Solo, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*

(11) Elliott, A. J.; Morris, Jr., P. E.; Petry, S. L.; Williams, C. H. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 8071-8075.

Aplicación industrial

La presente invención proporciona una ruta sintética convergente para preparar los inhibidores de la nucleósido de purina fosforilasa de la Fórmula (I). Se cree que este método facilitará la síntesis de esos compuestos.

También se proporcionan nuevos compuestos intermedios de la fórmula (XX) que son útiles en la síntesis convergente.

Aunque la invención se ha descrito haciendo referencia a realizaciones particulares, las personas especialistas en la técnica apreciarán que pueden realizarse variaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto. Documentos de patentes citados en la descripción

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 9821717 W[0002]
- WO 9919338 A [0002] [0035] [0048]

Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- *Biochemistry*, 1998, vol. 37, 8615-8621 [0002]

- IMAI, K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, vol. 12, 1030-1042 [0085] [0111]

- FURNEAUX *et al.* *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, 2915 [0086]

- CUPPS, T.L.; WISE, D.S.; TOWNSEND, L.B. *J. Org. Chem.*, 1983, vol. 48, 1060-1064 [0089]

- G.N. MITCHELL. *J. Org. Chem.*, 1974, vol. 39, 176 [0099]

• MILES, R.W.; TYLER, P.C.; FURNEAUX, R.M.; BAGDASSARIAN, C.K.; SCHRAMM, V.L. *Bio-chemistry*, 1998, vol. 37, 8615-8621 [0111]

- AMARNATH, V.; MADHAV, R. *Synthesis*, 1974, 837-859 [0111]

- BRAKTA, M.; DOYLE DAVES, JR, G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1992, vol. 1, 1883-1884 [0111]

ES 2 324 016 T3

• **KLINE**, R.S.; **UM**, M-I.; **TAM**, S.Y-K.; **FOX**, J.J. *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43, 2536-2539 [0111]

• **TAYLOR**, E.C.; **YOUNG**, W.B.; **WARD**, C.C. *Tetrahedron Lett*, 1993, vol. 34, 4595-4598 [0111]

5 • **ELLIOTT**, A.J.; **MONTGOMERY**, J.A.; **WALSH**, D.A. *Tetrahedron Lett*, 1996, vol. 37, 4339-4340 [0111]

• **MITCHELL**, G.N.; **MCKEE**, R.L. *J. Org. Chem.*, 1974, vol. 39, 176-179 [0111]

• **LIM**, M-I.; **REN**, W-Y.; **OTTER**, BA.; **KLEIN**, R.S. *J. Org. Chem.*, 1983, vol. 48, 780-788 [0111]

10 • **CILLER**, J.A.; **MARTIN**, N.; **SEOANE**, C.; **SOTO**, J.L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1985, vol. 1, 2581-2584 [0111]

15 • **ELLIOTT**, A.J.; **MORRIS**, JR., P.E.; **PETTY**, S.L.; **WILLIAMS**, C.H. *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, 8071-8075 [0111].

20

25

30

35

40

45

50

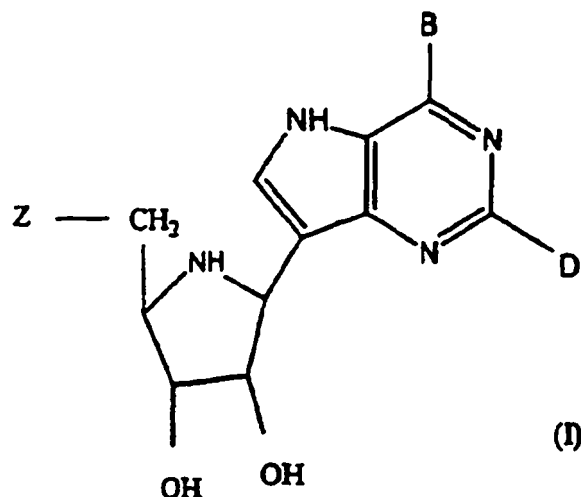
55

60

65

REIVINDICACIONES

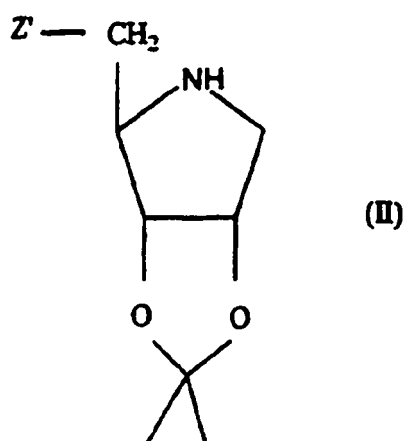
1. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula



en la que B se selecciona de OH, NH₂, NHR, H o halógeno; D se selecciona de entre OH, NH₂, NHR, H, halógeno o SCH₃; R es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y Z se selecciona de OH, hidrógeno, halógeno, hidroxi, SQ u OQ, Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; o un tautómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

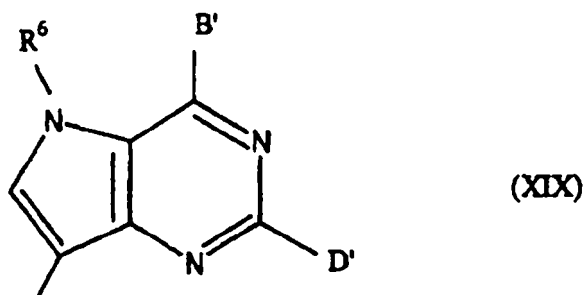
donde el proceso comprende las siguientes etapas:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

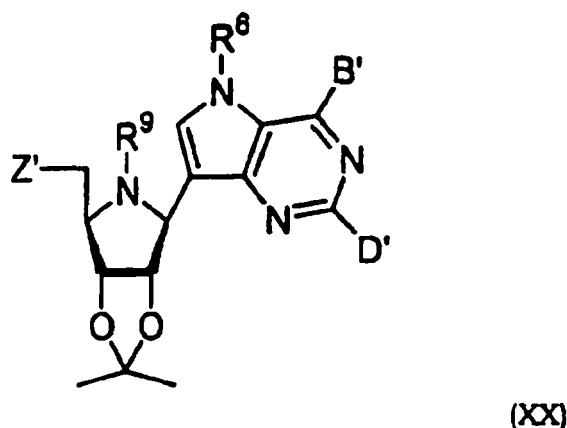


en la que Z' es un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo de fórmula SQ u OQ, o un grupo triaril-sililoxi, un grupo alquildiarilsililoxi o un grupo triarilmetoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxi y Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, secuencialmente con un agente de halogenación y una base estéricamente impedida para formar una imina;

- (b) condensar la imina preparada de esta manera con un anión producido por extracción del átomo de bromo o yodo de un compuesto de fórmula (XIX):



en la que R^5 es un átomo de bromo o yodo, R^6 es un grupo alcoximetilo, un grupo arilmetilo o un grupo sililo, B' se selecciona de H, OR^7 y $N(R^8)_2$, donde R^7 es un grupo alquilo o arilmetilo, y R^8 es un grupo arilmetilo o dos grupos R^8 forman juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo, y D' se selecciona de H, OR^7 y $N(R^8)_2$, donde R^7 es un grupo alquilo, y R^8 es un grupo alquilmetilo o dos grupos R^8 forman juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo, para producir un derivado de 1-C-(pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol de fórmula (XX):



en la que R^9 es un átomo de hidrógeno, Z' es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (II) y R^6 , B' y D' son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (XIX);

- (c) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XX) en la que Z' , R^6 , B' y D' son como se han definido anteriormente pero R^9 es alcoxycarbonilo o aralcoxycarbonilo, u, opcionalmente, donde Z' en el compuesto de fórmula (XX) es un grupo triarilsililoxi, un grupo alquildiarilsililoxi o un grupo triarilmetoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxi, convertir el compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XX) en la que R^6 , R^9 , B' y D' son como se han definido anteriormente pero Z' es OH; y
- (d) N- y O-desproteger el compuesto de fórmula (XX) preparado en la etapa (b) o (c) mediante hidrólisis catalizada con un ácido o un álcali o alcoholisis o hidrogenólisis catalítica según se requiera para los grupos O- y N-protectores en uso, para producir un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (I) preparado de esta manera en un un éster o sal farmacéuticamente aceptable.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que el agente de halogenación es N-clorosuccinimida.

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la base impedida usada en la etapa (a) es tetrametilpiperidina de litio.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que en la etapa (b) el átomo de bromo o yodo se extrae del compuesto de fórmula (XIX) usando butil litio o magnesio.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que dicho átomo de bromo o yodo se extrae del compuesto de fórmula (XIX) usando butil litio.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que dicho átomo de bromo o yodo se extrae del compuesto de fórmula (XIX) usando magnesio.

8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R^8 se selecciona del grupo que consiste en un grupo benciloximetilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo y un grupo bencilo.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que R^6 es benciloximetilo.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que R^3 es *tert*-butildimetilsililo.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que R^6 es bencilo.

12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que R^7 en la definición del grupo B' es un grupo metilo, un grupo *tert*-butilo o un grupo bencilo, y R^7 en la definición del grupo D' es un grupo metilo o un grupo *tert*-butilo.

13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R^7 es un grupo metilo.

14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R^7 es un grupo *tert*-butilo.

15. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R^7 en la definición del grupo B' es un grupo bencilo.

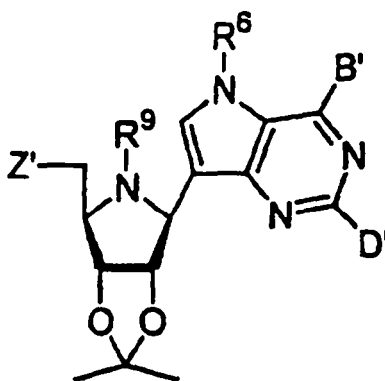
16. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el que cada R^8 es independientemente un grupo bencilo o un grupo 4-metoxibencilo, o los dos grupos R^8 juntos forman el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo.

17. Proceso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que cada R^8 es un grupo bencilo.

18. Proceso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que cada R^8 es un grupo 4-metoxibencilo.

19. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en el que el compuesto de fórmula (I) es (1S)-1,4-didesoxi-1-C-(4-hidroxipirrol[3,2-c]pirimidin-7-il)-1,4-imino-D-ribitol, el compuesto de fórmula (II) es 5-O-*tert*-butildiraetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-O-isopropilidino-D-ribitol, el compuesto de fórmula (XIX) del que se extrae el átomo de bromo es 5-N-benciloximetil-7-bromo-4-metoxipirrol[3,2-d]pirimidina, y la extracción del átomo de bromo se realiza usando butil litio.

20. Compuesto de fórmula (XX):



en la que R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo aralquiloalcoxycarbonilo, Z' es un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo de fórmula SQ u OQ , o un grupo trialkilsiloxi, alquildiarilsiloxi o triarilmetoxi que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxi y Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, y R^6 es un grupo alcóximetilo, un grupo arilmetilo, un grupo alilo o un grupo sililo, B' se selecciona de H , OR^7 y $N(R^8)_2$, donde R^7 es un grupo alquilo o arilmetilo, y R^8 es un grupo arilmetilo o dos grupos R^8 forman juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo, y D' se selecciona de H , OR^7 y $N(R^8)_2$, donde R^7 es un grupo alquilo, y R^8 es un grupo arilmetilo o dos grupos R^8 forman juntos el grupo 2,4-hexadien-2,5-ilo.

21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el que R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo *tert*-butoxicarbonilo, Z' es un grupo hidroxilo, un grupo *tert*-butildimetilsililoxi o un grupo metiltio, y R^6 es un grupo

benciloximetilo, alilo, *terc*-butildimetilsililo, 2-(trimetilsililetoxi)metilo o bencilo, B' es un grupo metoxi, *terc*-butoxi o benciloxi y D' es un átomo de hidrógeno, un grupo dibencilamino o un grupo bis(4-metoxibencil)amino.

22. Compuesto según se define en la reivindicación 20, seleccionado de los siguientes compuestos:

(1S)-1-C-(5-*N*-Benciloximetil-4-metoxipirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-5-*O*-*terc*-Butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-inuno-2,3-isopropilideno-1-C-{4-metoxi-5-*N*-(2-trimetilsilil)etoximetilpirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il}-D-ribitol;

(1S)-1-C-(5-*N*-Alil-4-metoxipirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-1-C-(4-Benciloxi-5-*N*-*terc*-butildimetilsilil-2-fluoropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-*O*-*terc*-butildimetil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-1-C-(4-Benciloxi-5-*N*-benciloximetil-2-fluoropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-1-C-(4-Benciloxi-5-*N*-(2-trimetilsililetoxi)metilpirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-1-C-(4-Benciloxi-5-*N*-benciloximetilpirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-1-C-(5-*N*-Benciloximetil-4-*terc*-butoxipirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol;

(1S)-1-C-(5-*N*-Bencil-4-benciloxi-2-*N,N*-dibencilaminopirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol; y

(1S)-1-C-{4-Benciloxi-5-*N*-benciloximetil-2-*N,N*-bis-(4-metoxibencil)aminopirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il}-*N*-*terc*-butoxicarbonil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilideno-D-ribitol.

23. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (XX) como se ha definido en la reivindicación 20, en el que el proceso comprende las etapas (a) y (b) que se han definido en la reivindicación 1, y opcionalmente

(a) convertir R⁹ de un átomo de hidrógeno en un grupo alcóxicarbonilo o aralquiloxibonilo por reacción con un reactivo de alcóxicarbonilación o aralquiloxicarbonilación; o

(b) convertir Z' de un grupo trialquilsililoxi, alquildiarilsililoxi o triarilmetoxi opcionalmente sustituido en un grupo hidroxil por reacción con una fuente de fluoruro o ácido.

24. Proceso de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende

(a) convertir R⁹ de un átomo de hidrógeno en un grupo alcóxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo por reacción con un reactivo de alcóxicarbonilación o aralquiloxicarbonilación.

25. Proceso de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende

(b) convertir Z' de un grupo trialquilsililoxi, alquildiarilsililoxi o triarilmetoxi opcionalmente sustituido en un grupo hidroxil por reacción con una fuente de fluoruro o ácido.

26. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, que comprende la etapa de N- y O-desproteger un compuesto de la fórmula (XX) como se ha definido en la reivindicación 20 mediante hidrólisis catalizada con un ácido o un álcali o alcoholólisis o hidrogenólisis catalítica según se requiera para los grupos O- y N-protectores en uso, para producir un compuesto de la formulación (I).

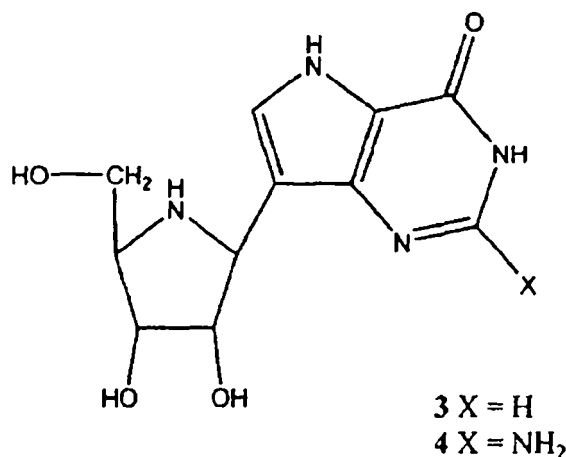
27. Proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha etapa de N- y O-desprotección se realiza por hidrólisis catalizada con un ácido.

28. Proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha etapa de N- y O-desprotección se realiza por hidrólisis catalizada con un álcali.

29. Proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha etapa de N- y O-desprotección se realiza por alcoholólisis.

30. Proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha etapa de N- y O-desprotección se realiza por hidrogenólisis catalítica.

31. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula 3 ó 4 (que se definen a continuación), respectivamente:

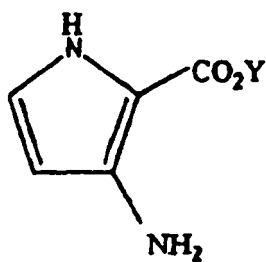


que comprende las etapas de:

- (1) realizar la N,O-protección del compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona o 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, respectivamente;
- (2) bromar el compuesto protegido en C7;
- (3) litiar el compuesto bromado resultante;
- (4) añadir la especie litiada resultante a una imina protegida, específicamente un 1,N-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol 2,3,5-tri-O-protegido; y
- (5) realizar la N,O-desprotección de la especie resultante para producir el compuesto 3 ó 4, respectivamente, como se ha definido anteriormente.

32. Proceso de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona o 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, respectivamente: (i) haciendo reaccionar el compuesto 2-(N-dimetilaminometileno)amino-6-(2-dimetilaminovinil)-5-nitropirimid-4-ona con un reactivo capaz de reducir el grupo nitro, para producir el compuesto 2-amino-3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona; o (ii) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



(A)

en la que Y es un grupo alquilo o aralquilo sin sustituir o sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con un reactivo capaz de suministrar un equivalente de formilo, para producir el compuesto 3*H*,5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;

ES 2 324 016 T3

- (b) realizar la N,O-protección del compuesto *3H,5H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona o 2-amino-*3H,5H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona, respectivamente;
- (c) bromar el compuesto protegido en C7;
- (d) litiar el compuesto bromado resultante;
- (e) añadir la especie litiada resultante a una imina protegida, específicamente un 1,N-deshidro-1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol 2,3,5-tri-O-protegido; y
- (f) realizar la N,O-desprotección de la especie resultante para producir el compuesto 3 ó 4, respectivamente, como se ha definido anteriormente.