

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 866**

51 Int. Cl.:

C07H 21/02	(2006.01) A61P 31/14	(2006.01)
C07H 21/00	(2006.01) A61P 31/20	(2006.01)
A61K 31/7076	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/708	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 39/00	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61K 39/39	(2006.01) A61P 31/18	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01) A61K 31/7084	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 31/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2019 PCT/CN2019/106425**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2020 WO20057546**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2019 E 19861381 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3854799**

54 Título: **Análogo de dinucleótido cíclico, composición farmacéutica del mismo y aplicación**

30 Prioridad:

21.09.2018 CN 201811105973
30.10.2018 CN 201811276297
17.01.2019 CN 201910042984
11.04.2019 CN 201910287528

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

73 Titular/es:

SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.
(100.0%)
576 Libing Road, Building 5, Zhangjiang Hi-Tech
Park, Pudong New Area
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

TONG, ZHAOLONG;
QIN, PING;
LIU, FENGTAO;
WANG, JINGLU;
DENG, XIAOLEI;
GUO, HONGLI;
CHEN, DAWEI y
GAO, DAXIN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 986 866 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

Análogo de dinucleótido cíclico, composición farmacéutica del mismo y aplicación

Antecedentes

5 El estimulador de genes de interferón (STING), también conocido como T1MEM173, MITA, MPYS y ERIS, es una importante molécula de señalización en la señalización inmune innata. La proteína codificada por este gen contiene una estructura transmembrana de 5 cadenas y desempeña un papel regulador importante en la respuesta inmune asociada con infección viral o bacteriana. STING es un receptor de reconocimiento de patrones que detecta ácidos nucleicos exógenos en el citoplasma y activa rutas de transducción de señales asociadas con respuestas de interferón de tipo I. Además, se ha mostrado que STING está implicado en la regulación de la señalización apoptótica mediante la interacción con el complejo principal de histocompatibilidad de tipo II (MHCII). Los estudios realizados en tumores humanos con infiltración espontánea de células T han mostrado que la infiltración de células T CD8+ está estrechamente asociada con el perfil transcripcional de interferones de tipo I (Harlin et al., Cancer Res, 2009; 69(7): OF1). Los estudios mecánicos llevados a cabo en modelos de ratón han mostrado que los procesos de activación de células T contra antígenos asociados a tumores muestran anomalías en animales experimentales con señalización defectuosa de interferón de tipo I (Diamond et al., J. Exp. Med., 2011; 208(10): 1989; Fuerte et al., J. Exp. Med, 2011; 208(10):2005). Los estudios adicionales sobre el reconocimiento tumoral por el sistema inmune innato *in vivo* y sobre las rutas de señalización implicadas en este proceso, tales como la expresión de IFN desencadenada por tumores mediada por células presentadoras de antígeno (APC), han revelado que la ruta de señalización de STING puede activarse por ADN citoplasmático, y que estos ácidos nucleicos exógenos pueden reconocerse por la sintetasa de GMP-AMP cíclico (GASc) y luego cataliza la generación de ácidos nucleicos ciclados tales como GMP-AMP cíclico (GMPc) que pueden actuar como ligandos endógenos activando la señalización de STING (Sun et al., Science, 2013; 339(15): 786). STING activado puede posteriormente inducir la autofosforilación de la quinasa TBK1 y la fosforilación del factor regulador 3 del interferón (IRF-3), y el IRF3 fosforilado puede activar adicionalmente el proceso de transcripción génica del interferón de tipo I y regular la síntesis y secreción del interferón de tipo I, lo que a su vez induce una respuesta inmune. En resumen, se ha mostrado que la ruta de señalización de STING desempeña un papel extremadamente importante en el proceso de reconocimiento tumoral por el sistema inmune innato, y la activación de esta ruta de señalización en células presentadoras de antígeno está directamente relacionada con la activación de células T contra antígenos asociados a tumor. Basándose en su papel en el reconocimiento inmune del tumor, puede esperarse que la activación de la señalización de STING por fármacos u otros enfoques farmacológicos pueda potenciar la expresión de IFN y tener un efecto positivo en la terapia tumoral. Por lo tanto, el desarrollo de agonistas de la señalización de STING para el tratamiento de enfermedades tumorales se ha convertido en un tema de investigación muy actual.

Además, se ha mostrado que la estimulación de la activación de la ruta de señalización de STING también contribuye a respuestas antivirales. La pérdida de respuesta funcional a nivel celular o de organismo demuestra que la carga viral no puede controlarse en ausencia de STING. La activación de la ruta de señalización de STING desencadena una respuesta inmune que conduce a citocinas antivasculares y proinflamatorias contra el virus y moviliza los sistemas inmunes innato y adquirido. Por tanto, los compuestos de molécula pequeña con efectos agonistas sobre la ruta de señalización de STING tienen potencial para el tratamiento de infecciones virales crónicas y podrían usarse, por ejemplo, para tratar VHB.

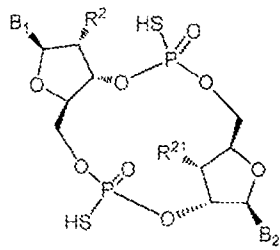
40 Se han divulgado varios análogos de dinucleótidos cíclicos con efectos agonistas en la ruta de señalización de STING (WO2014/093936, WO2014/189805, WO2014/189806, WO2016/120305, WO2016/145102, WO2017/027645, WO2017/075477, WO2017/093933, WO2017/123657, WO2017/123669, WO2017/161349, WO2017/186711, WO2018/009466, WO2018/009648, WO2018/009652, WO2018/045204, WO2018/060323, WO2018/065360, WO2018/098203, WO2018/100558, WO2018/118665), pero actualmente, no se ha aprobado ningún agonista de STING para su comercialización.

Contenido de la presente divulgación

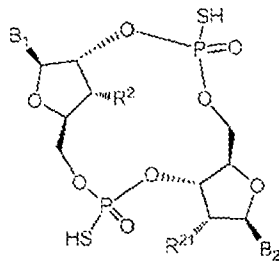
El problema técnico a resolver en la presente divulgación es proporcionar un nuevo análogo de dinucleótido cíclico, una composición farmacéutica del mismo y un uso del mismo. El análogo de dinucleótido cíclico de la presente divulgación tiene un buen efecto modulador de STING y puede tratar, aliviar y/o prevenir eficazmente diversas enfermedades causadas por inmunosupresión, tales como tumores, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos o enfermedades autoinmunes. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La presente divulgación proporciona un análogo de dinucleótido cíclico (I), un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

que se muestra como el compuesto de fórmula (VI) o (VII), el isómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

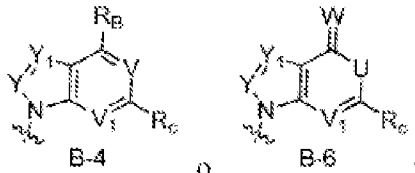
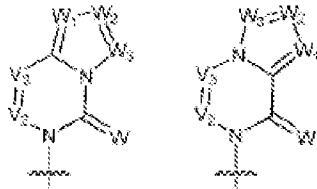
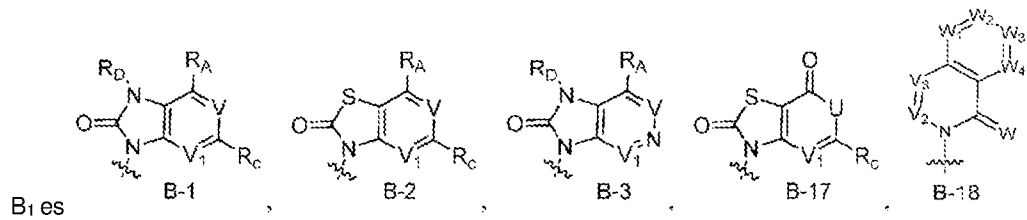


(VI)



(VII)

en donde



R² es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, azido, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, OC(O)R^a u OR^a; el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆, no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, azido, y ciano;

10 R²¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, azido, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, OC(O)R^a u OR^a; el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, azido, y ciano;

Y e Y₁ son independientemente CR_E o N;

15 U es CHR_{E'} o NR_{D'};

V, V₁, V₂ y V₃ son cada uno independientemente CR_{E''} o N;

W es O o S;

W₁, W₂, W₃ y W₄ son cada uno independientemente N o CR_{F'};

20 cada uno de R_A, R_B, R_C, R_E, R_{E'}, R_{E''} y R_{F'} son independientemente H, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, R^c, -SR^c, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^bR^c, -C(O)OR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^c, -N(R^b)C(O)OR^c, -N(R^a)C(O)NR^bR^c, -NR^bS(O)₂R^c, -NR^bC(=NH)R^c, -NR^bC(=NR^o)NH₂, -S(O)_{1,2}R^c, -S(O)₂NR^bR^c o -NR^aS(O)₂NR^bR^c;

cada uno de R_D y R_{D'} es independientemente H o R^c;

cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₁₀, halo-alquilo C₁₋₆, arilo,

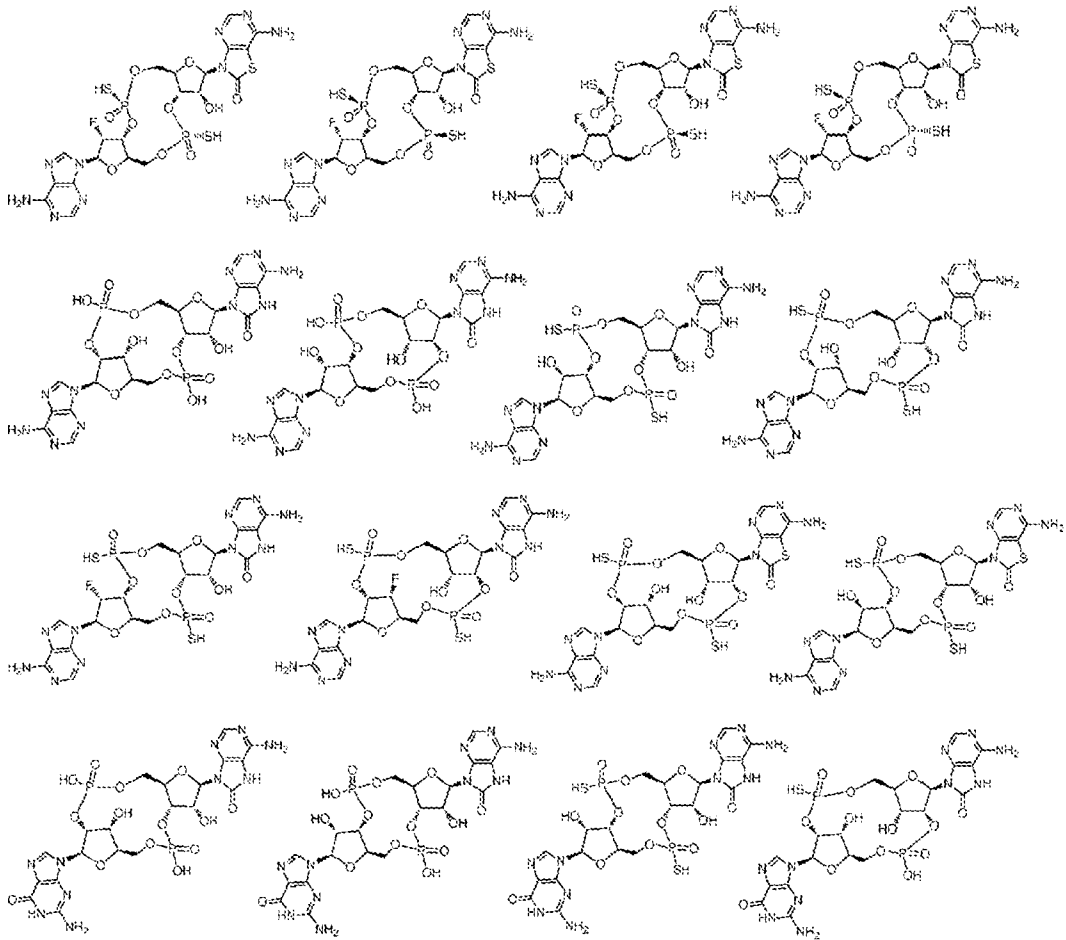
heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆;

5 cada R^c es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-10 miembros-alquilo C₁₋₆, o heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con uno o más R^d;

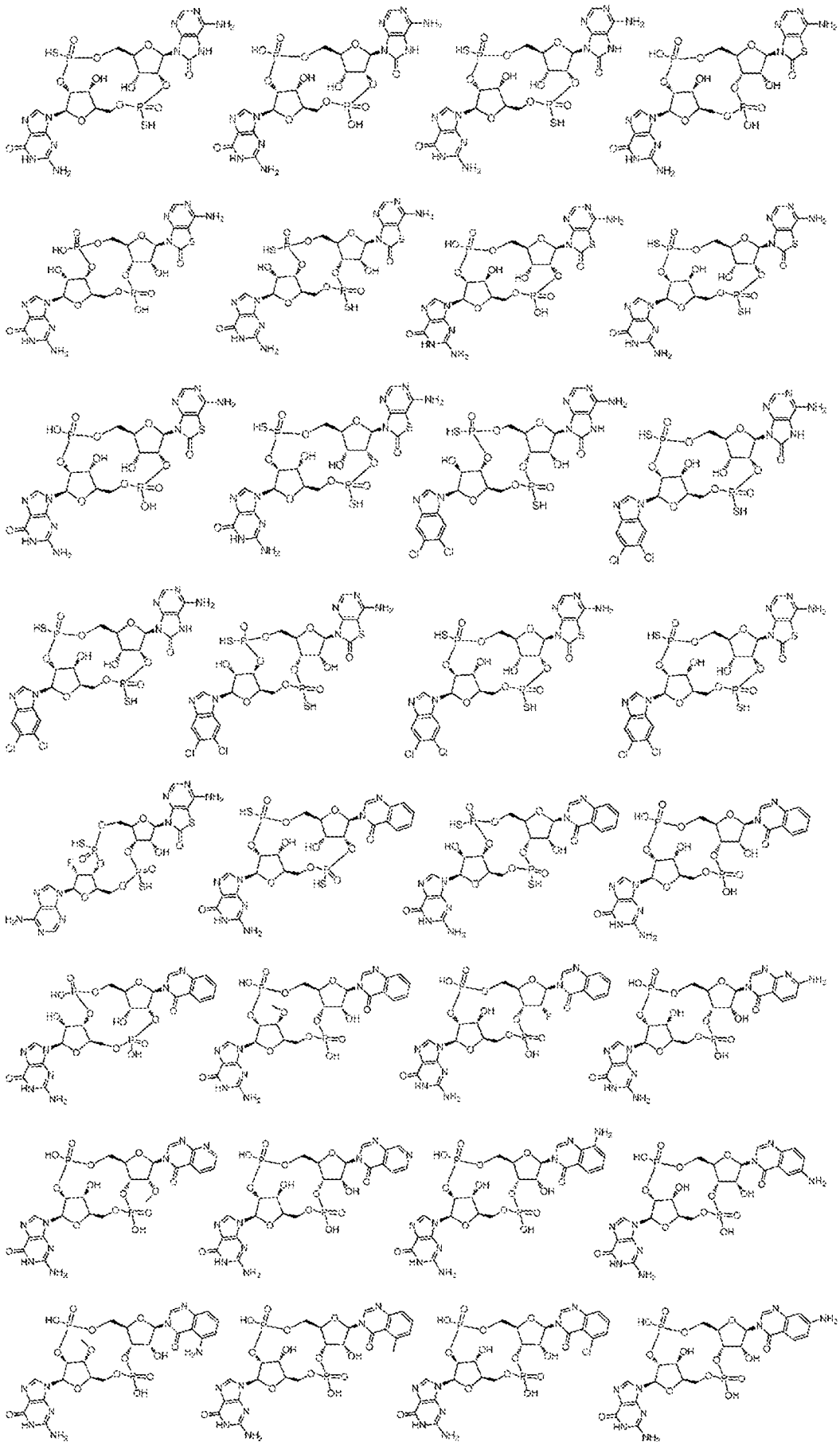
15 cada R^d es independientemente halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -CN, -N₃, -SR^e, -OR^e, -C(O)R^e, -NR^eR^{e'}, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido; el arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 3-10 miembros no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y halo-alcoxi C₁₋₄;

20 cada uno de R^e y R^{e'} es independientemente alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₁₀, halo-alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆;

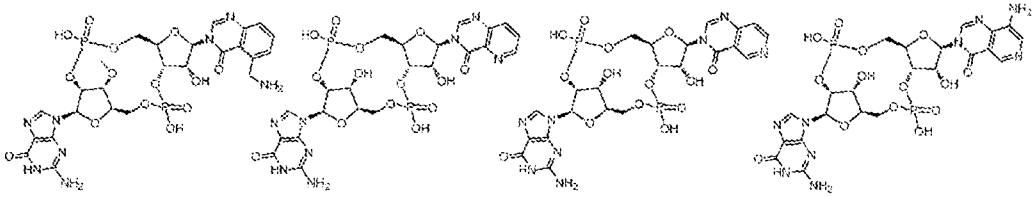
o que es cualquiera de las estructuras siguientes, el isómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable de mismo:



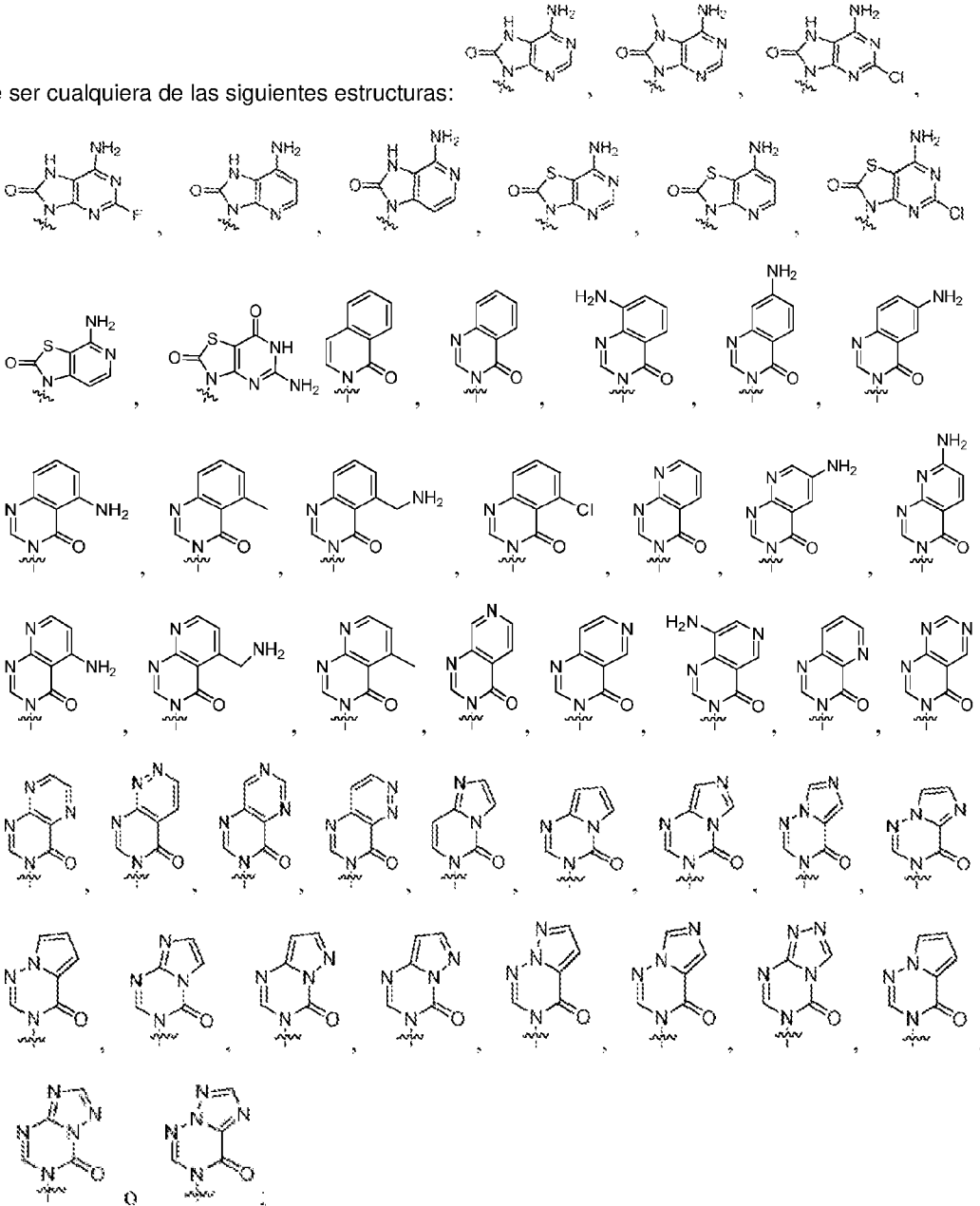
25



5

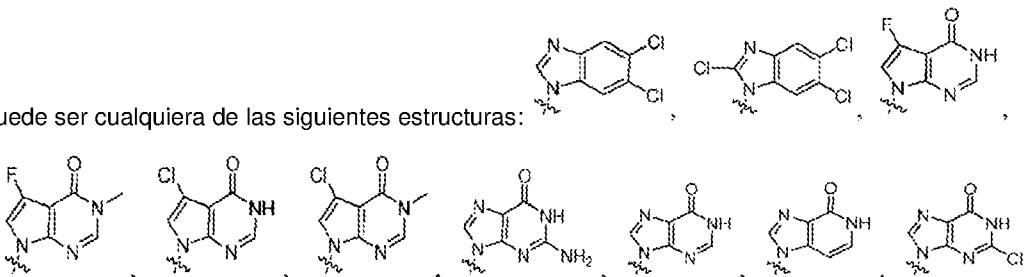


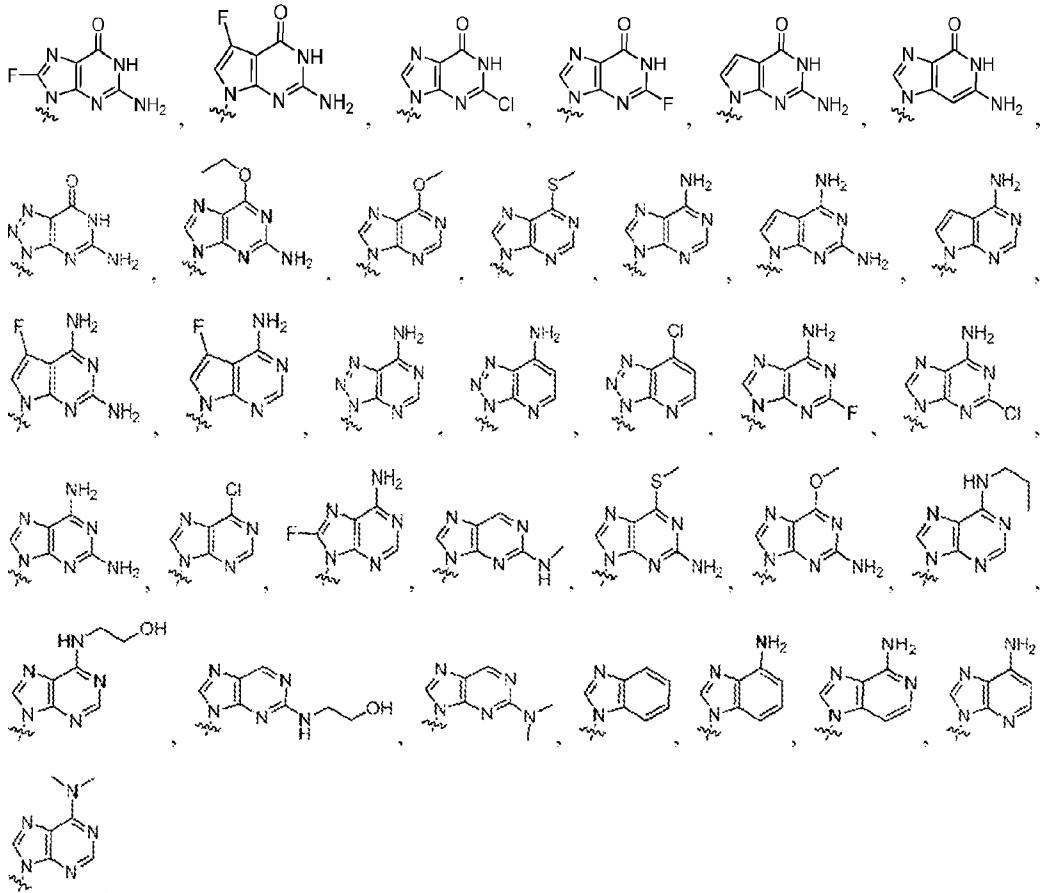
B₁ puede ser cualquiera de las siguientes estructuras:



5

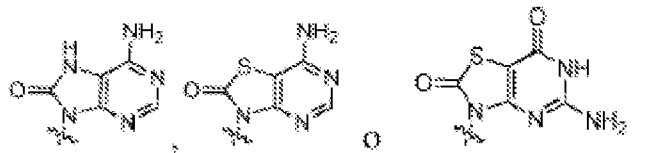
10 y/o, B₂ puede ser cualquiera de las siguientes estructuras:



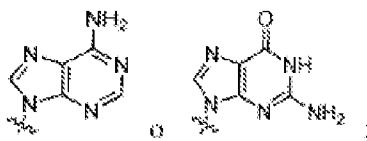


5

Preferiblemente, R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ; y/o, R^{21} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ; y/o, cada R^a es independientemente alquilo C_{1-4} o halo-alquilo C_{1-4} .



Opcionalmente, B_1 es

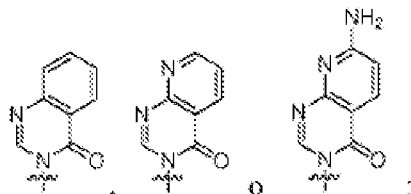


10 B_2 es

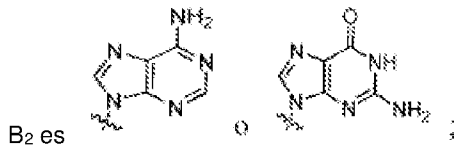
R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ;

R^{21} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ;

cada R^a es independientemente alquilo C_{1-4} o halo-alquilo C_{1-4} .



Opcionalmente, B_1 es

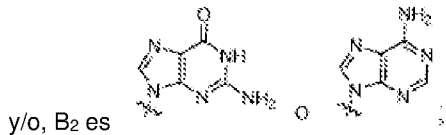
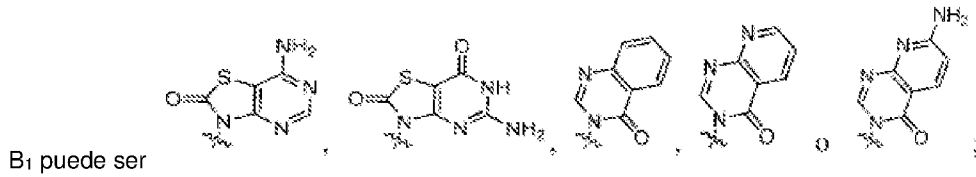


R² es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a;

R²¹ es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a;

cada R^a es independientemente alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄.

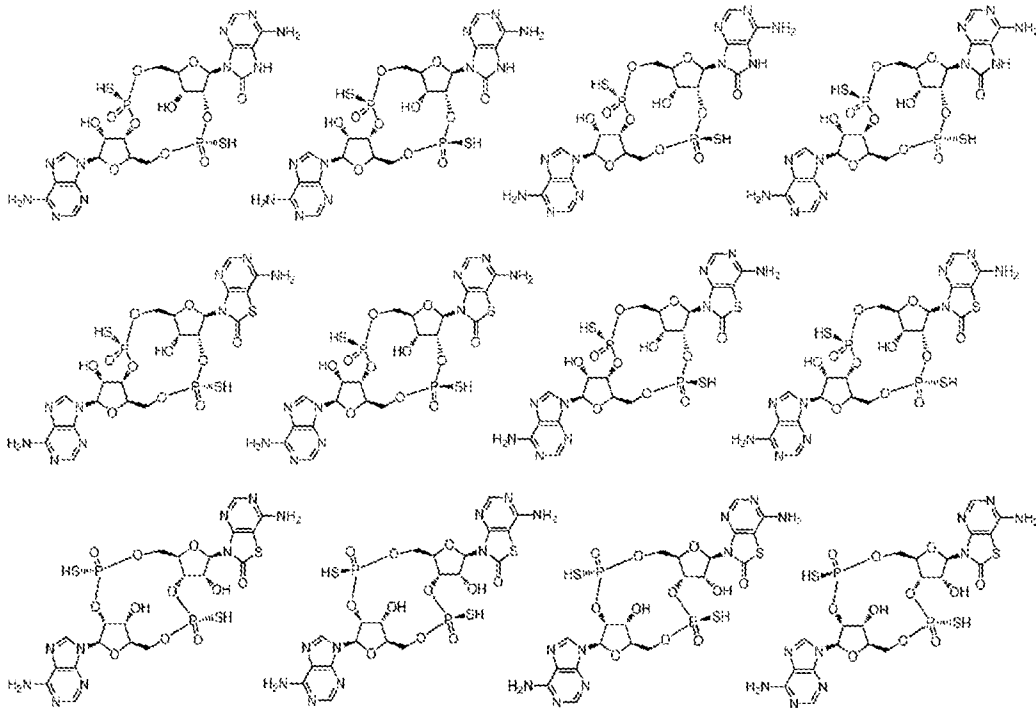
- 5 Opcionalmente, la estéreo-configuración de P es (Sp, Sp), (Sp, Rp), (Rp, Rp) o (Rp, Sp).

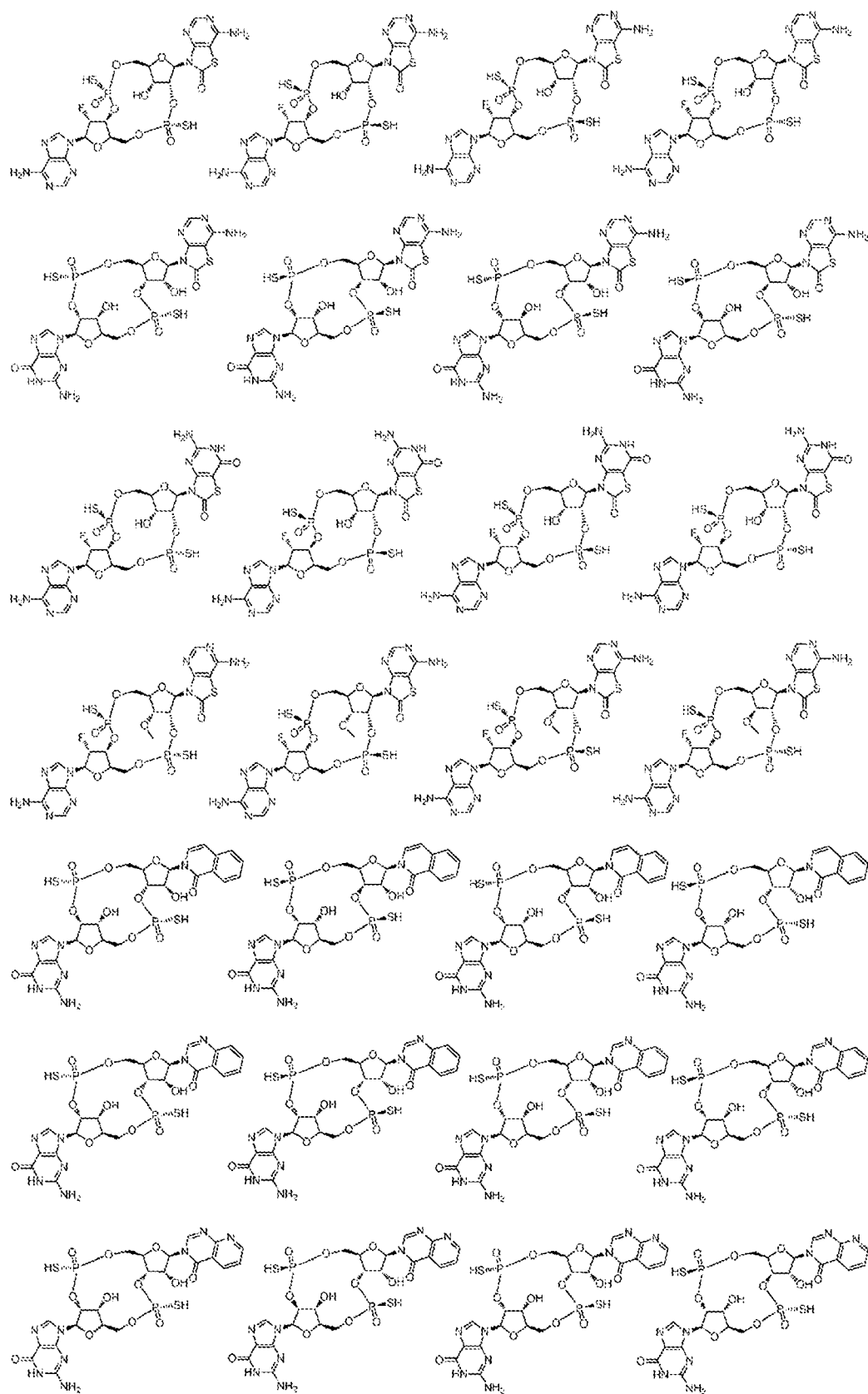


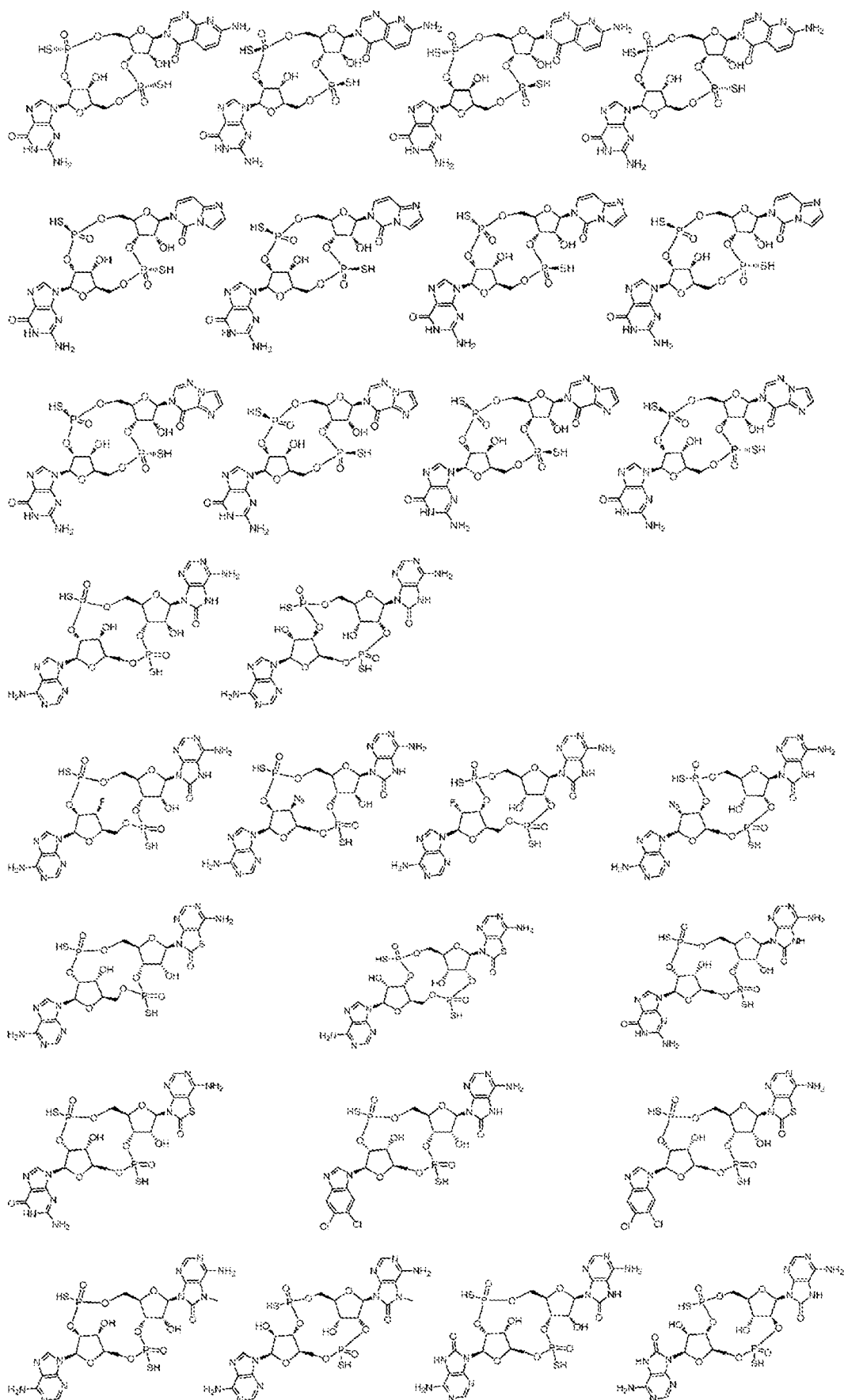
en la Fórmula VI, R² es -OH; R²¹ es -OH;

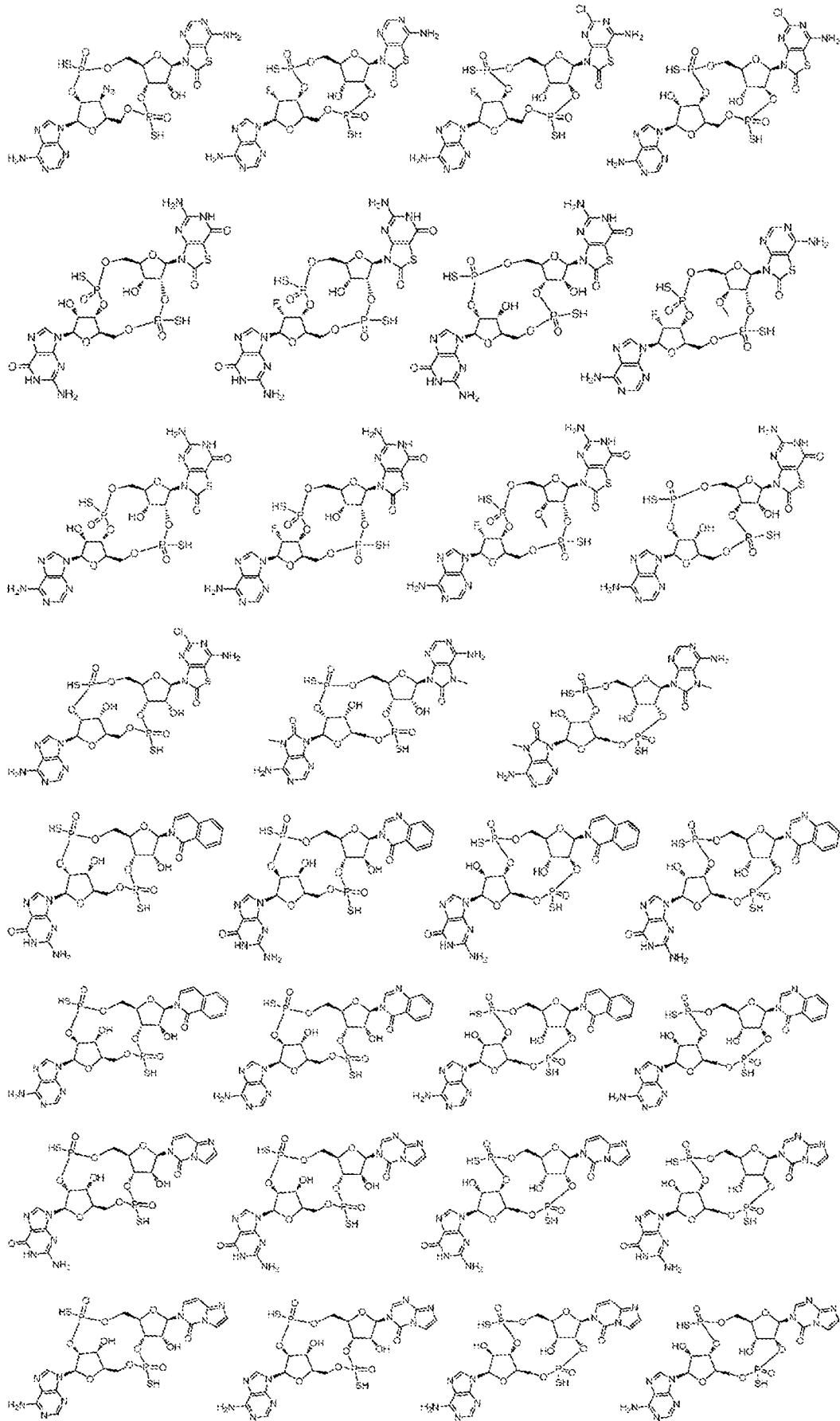
en la Fórmula VII, R² es -OH u -OCH₃; R²¹ es -OH o F.

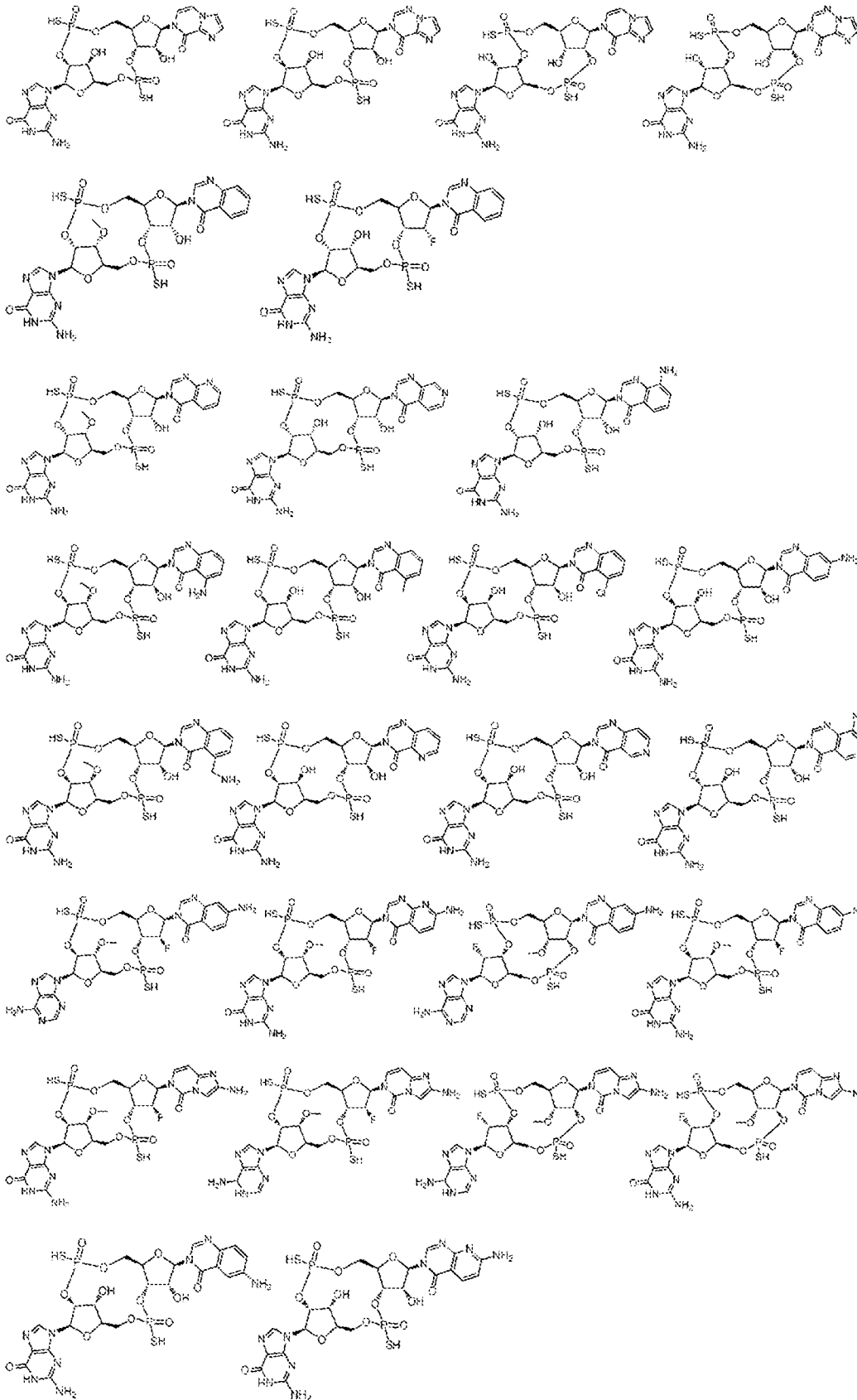
- 10 El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser cualquiera de las siguientes estructuras:











5

10

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- La presente invención proporciona adicionalmente el compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para su uso como modulador de STING o adyuvante de vacuna, opcionalmente el modulador de STING es agonista de STING.
- 5 La presente invención proporciona adicionalmente el compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de una enfermedad mediada por STING, opcionalmente la enfermedad mediada por STING es infección viral u otras enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes o malignidades.
- 10 La presente invención proporciona adicionalmente el compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con el uso en la regulación de la proliferación de células T u otras células inmunes, o para su uso en el tratamiento y/o alivio de malignidades.
- La presente invención proporciona adicionalmente una formulación de combinación, que comprende el compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica y otros tipos de agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para el tratamiento del cáncer.
- 15 El compuesto (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede sintetizar mediante un método químico general.
- En general, la preparación de la sal se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la base o ácido libre con un equivalente químico equivalente o un exceso de un ácido (ácido inorgánico u orgánico) o una base (base inorgánica u orgánica) en un disolvente o composición de disolvente adecuada.
- 20 El componente activo en la composición farmacéutica también puede incluir otros agentes terapéuticos para infecciones virales u otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección por VIH, VHB, VHC, etc.), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso, psoriasis, etc.) o malignidades.
- En la composición farmacéutica, el excipiente farmacéuticamente aceptable puede incluir un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 De acuerdo con el propósito del tratamiento, la composición farmacéutica puede formularse en diversos tipos de formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios e inyecciones (soluciones y suspensiones) y similares, y preferiblemente líquidos, suspensiones, emulsiones, supositorios e inyecciones (soluciones y suspensiones), etc.
- 30 Con el fin de conformar la composición farmacéutica en forma de un comprimido, puede usarse cualquier excipiente conocido y ampliamente usado en la técnica. Por ejemplo, vehículos tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe común, solución de dextrosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa y fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, etc.; agentes disgregantes, tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de quelpo, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitol deshidratado, dodecilsulfato de sodio, estearato de monoglicerilo, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como azúcar blanco, triestearato de glicerilo, aceite de coco y aceite hidrogenado; promotores de la adsorción tales como bases de amonio cuaternario y dodecilsulfato de sodio; agentes humectantes tales como glicerina, almidón, etc.; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y agentes lubricantes tales como talco puro, estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. También es posible usar un material de recubrimiento habitual para formular un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido con película de gelatina, un comprimido de envoltura, un comprimido recubierto de película, un comprimido de película de dos capas y un comprimido multicapa.
- 35 40
- 45 Con el fin de conformar la composición farmacéutica en forma de una píldora, se puede usar cualquier excipiente conocido y ampliamente usado en la técnica, por ejemplo, vehículos tales como lactosa, almidón, aceite de coco, aceite vegetal endurecido, caolín y talco, etc.; aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol, etc.; agentes disgregantes tales como agar y polvo de quelpo.
- Con el fin de conformar la composición farmacéutica en forma de un supositorio, puede usarse cualquier excipiente conocido y ampliamente usado en la técnica, por ejemplo, polietilenglicol, aceite de coco, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos, etc.
- 50 Para la preparación de una composición farmacéutica en forma de una inyección, la solución o suspensión puede esterilizarse (preferiblemente añadiendo una cantidad apropiada de cloruro de sodio, glucosa o glicerina, etc.) para preparar una inyección que sea isotónica con la sangre. También se puede usar cualquiera de los vehículos usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, y ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitol deshidratado. Además, se pueden añadir solubilizantes, tampones, analgésicos habituales.
- 55 El contenido de la composición en la composición farmacéutica no está particularmente limitado y puede seleccionarse

en un amplio rango, habitualmente 5-95 % en masa, preferiblemente 30-80 % en masa.

5 El método de administración de la composición farmacéutica no está particularmente limitado. Las formulaciones de diversas formas de dosificación pueden seleccionarse dependiendo de la edad, el sexo y otras afecciones y síntomas del paciente. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o cápsulas se administran oralmente; las inyecciones se pueden administrar solas o en combinación con soluciones para inyección (por ejemplo, solución de glucosa y solución de aminoácidos); los supositorios se administran en el recto.

10 La presente divulgación también describe un uso del análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de moduladores del factor estimulante del gen del interferón STING. El modulador del factor estimulante del gen de interferón STING es preferiblemente un agonista del factor estimulante del gen de interferón STING. El agonista de STING se refiere al compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica capaz de activar la señalización de STING.

15 La presente divulgación también describe un uso del análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para la modulación de la proliferación de las células T u otras células inmunes.

La presente divulgación también describe un uso del análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un adyuvante de vacuna.

20 La presente divulgación también describe un uso del análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o alivio de una enfermedad neoplásica y enfermedad no neoplásica mediadas por STING. Las enfermedades mediadas por STING se refieren a enfermedades causadas por inmunosupresión o hiperactivación debida a la señalización de STING. Los tipos de enfermedades relacionadas incluyen, pero no se limitan a: infecciones virales u otras enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y malignidades.

25 La presente divulgación describe preferiblemente un uso del análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o alivio de malignidades causadas por inmunosupresión.

30 La presente divulgación describe además un método para tratar infecciones virales u otras enfermedades infecciosas, malignidades, enfermedades autoinmunes con el análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica, que comprende: administrar a un mamífero una dosis requerida del análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica.

El mamífero es preferiblemente un ser humano.

35 La presente divulgación describe preferiblemente el compuesto (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o alivio de una enfermedad mediada por STING; la enfermedad mediada por STING es la causada por inmunosupresión mediada por STING, las enfermedades pueden incluir: infecciones virales u otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección por VIH, VHB, VHC, etc.), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso, psoriasis, etc.) o malignidades.

40 La presente divulgación describe además un uso del compuesto (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o alivio de malignidades.

La presente divulgación describe además un uso del compuesto (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o alivio de infecciones virales u otras.

45 La presente divulgación describe además un uso del (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o alivio de enfermedades autoinmunes.

50 La presente divulgación describe además el análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de enfermedades mediadas por STING. Las enfermedades mediadas por STING son las causadas por inmunosupresión mediada por STING, y las enfermedades pueden incluir: infecciones virales u otras (por ejemplo, infecciones por VIH, VHB, VHC, etc.), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso, psoriasis, etc.) o cáncer.

La presente divulgación describe el análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente

aceptable, o la composición farmacéutica en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para su uso en el tratamiento y/o alivio del cáncer.

5 La presente divulgación describe el análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para su uso en el tratamiento y/o alivio del cáncer mediado por STING.

Los otros tipos de agentes terapéuticos (por ejemplo, otros tipos de agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer) pueden prepararse en una forma de dosificación terapéutica con el análogo de dinucleótido cíclico (I) para una forma de dosificación única, o formas de dosificación terapéuticas separadas para administración secuencial.

10 La presente divulgación proporciona además una formulación de combinación que comprende el compuesto (I), el isómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica y otros tipos de agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para el tratamiento del cáncer.

15 Los otros tipos de agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer pueden incluir, pero no se limitan a uno o más de: inhibidores de proteínas de microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de la topozima I/II, compuestos de platino, antimetabolitos, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis, agentes terapéuticos dirigidos (por ejemplo, inhibidores de quinasas específicos), agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la ruta de señalización del ciclo celular.

Los otros tipos de métodos terapéuticos para el tratamiento del cáncer pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de: inmunoterapia y radioterapia tumorales.

20 Los otros tipos de agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer son preferiblemente agentes inmunoterapéuticos.

El inhibidor de microtubulina puede seleccionarse de, pero no se limita a, uno o más de: la familia de vincristina (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vinorelbina, sulfato de vindesina), la familia de taxanos (docetaxel, paclitaxel) y mesilato de eribulina.

25 El agente alquilante puede seleccionarse de, pero no se limita a: mostaza nitrogenada, hidrocloreuro de mostaza N-oxo-nitrogenada, mostaza nitrogenada ciclobutóica, mostaza de uracilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuoona, trisetileniminoquinona, tosilato de improsulfán, manosasufán, treosulfán, busulfán, hidrocloreuro de nimustina, dibromomanitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, carmustina, lomustina, estreptozotocina, temozolomida, procarbazona, derivados de etilenimina, metanosulfonatos, nitrosoureas, triacenos.

30 Los inhibidores de la topozima I/II pueden seleccionarse de, pero sin limitarse a, uno o más de: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, irinotecán, topotecán, rubitecán, belotecán, etopósido, tenipósido, adriamicina y dexrazoxano, camptotecina.

El compuesto de platino puede seleccionarse de, pero no se limita a, uno o más de: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino.

35 Los antimetabolitos pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, uno o más de: antagonistas de folato, análogos de pirimidina, análogos de purina, inhibidores de adenosina desaminasa, tales como: metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

40 El agente inmunoterapéutico puede seleccionarse de, pero no se limita a, uno o más de: inmunomoduladores, moduladores del microentorno tumoral y factores antiangiogénicos. Los inmunomoduladores pueden incluir, pero no se limitan a: 1) antagonistas de proteínas (por ejemplo, inhibidores de puntos de control inmune) que inhiben la actividad de las células T: uno o más de CTLA4 (por ejemplo, uno o más de ipilimumab, tremelimumab, abatacept, belatacept, BMS-986249, BMS-986218, AGEN-1884 y KN-046), PD-1 (por ejemplo, uno o más de cambrelizumab, toripalimab, sintilimab, cemiplimab, pembrolizumab, nivolumab, tislelizumab, spartalizumab, dostarlimab, genlimzumab, cetrlimab, HLX-10, BCD-100, AK-105, MEDI-0680, CS-1003, BAT-1306, HX-008, sasanlimab, AGEN-2034, BI-754091, GLS-010, MGA-012, AK-104 y AK-103), PD-L1 (por ejemplo, uno o más de durvalumab, avelumab, atezolizumab, envafohimab, cosibelimab, CS1001, SHR-1316, lazertinib, bintrafusp alfa, TQB-2450, CA-170, CX-072, BGB-A333, BMS-936559, GEN-1046, KL-A167 e IO-103), LAG3 y TIM3; 2) agonistas de proteínas que estimulan la actividad de las células T: uno o más de GITR, OX40, OX40L, 4-1BB (CD137), CD27 y CD40; 3) uno o más de agonistas de TLR2, agonistas de TLR4, agonistas de TLR5, agonistas de TLR7, agonistas de TLR8 y agonistas de TLR9; (4) inhibidores deIDO, inhibidores de CD73.

50 Los inhibidores de rutas de transducción de señales (STI) pueden seleccionarse de, pero no están limitados a, uno o más de: inhibidores de la quinasa BCR/ABL, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores del receptor her-2/neu, inhibidores de la quinasa de la familia AKT, inhibidores de la ruta de señalización de PI3K e inhibidores del punto de control del ciclo celular.

Los inhibidores de la angiogénesis pueden seleccionarse de, pero no están limitados a, uno o más de: inhibidores de

la ruta de señalización de VEGF/VEGFR, inhibidores de la quinasa de la familia Src, inhibidores de la ruta de señalización de Src e inhibidores de la quinasa c-Fes.

5 Los agentes terapéuticos dirigidos pueden seleccionarse de, pero no están limitados a: uno o más de erlotinib, imatinib, apatinib, nilotinib, crizotinib, dasatinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, afatinib, axitinib, dabrafenib, dacomitinib, nintedanib, levatinib, masitinib, midostaurina, neratinib, ponatinib, radotinib, trametinib, alalinato de brivanib, cediranib, malato de cabozantinib, ibrutinib, icotinib, lapatinib, cobimetinib, idelalisib, ponatinib, alisertib, dinaciclib, linsitinib, orantinib, rigosertib, tipifarnib, tivozanib, pimasertib, buparlisib y fedratinib.

10 La inmunoterapia tumoral puede seleccionarse de, pero no está limitada a, una o más de: vacunas antitumorales (por ejemplo, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes), virus oncolíticos, terapias con citocinas (por ejemplo, IL2 y GM-CSF) y terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T).

Las infecciones virales y otras pueden incluir: las infecciones causadas por virus tales como virus de la gripe, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), papilomavirus humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), poliovirus, virus de varicela-zoster, virus coxsackie o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

15 Los tumores malignos incluyen cánceres metastásicos y no metastásicos, también incluyen cánceres familiares hereditarios y esporádicos, y también pueden incluir tumores sólidos y no sólidos.

20 Los ejemplos específicos de los tumores sólidos pueden incluir, pero no están limitados a: ojo, hueso, pulmón, estómago, páncreas, mama, próstata, cerebro (incluyendo glioblastoma y meduloblastoma), ovario (incluyendo aquellas células estromales, células germinales y células mesenquimatosas que surgen de células epiteliales), vejiga, testículos, médula espinal, riñón (incluyendo adenocarcinoma, nefroblastoma), boca, labio, garganta, cavidad oral (incluyendo carcinoma de células escamosas), cavidad nasal, intestino delgado, colon, recto, glándula paratiroidea, vesícula biliar, conducto biliar, cuello uterino, corazón, glándula subfaringea, bronquios, hígado, uréter, vagina, ano, glándula laríngea, glándula tiroides (incluyendo cáncer de tiroides y carcinoma medular), esófago, glándula pituitaria nasofaríngea, glándula salival, glándula suprarrenal, neoplasia intraepitelial de cabeza y cuello (incluyendo enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget), sarcoma (incluyendo sarcoma de músculo liso, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma), piel (incluyendo melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) y otros tumores relacionados.

30 El tumor sólido es preferiblemente uno o más de cáncer de ojo, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cerebro (incluyendo, pero sin limitarse a, glioblastoma, tumor de células de tubo neural de adulto), cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, cáncer de riñón (incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, nefroblastoma), cáncer oral (incluyendo carcinoma de células escamosas), cáncer de lengua, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, cáncer rectal, cáncer paratiroideo, cáncer de tiroides, cáncer esofágico, cáncer de vesícula biliar, cáncer de conducto biliar, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas), epiteloma coriónico, osteosarcoma, tumor de ewing, sarcoma de tejidos blandos y cáncer de piel.

35 Los ejemplos específicos de los tumores no sólidos (incluyendo tumores hematológicos) pueden incluir, pero no se limitan a: leucemia linfoide (incluyendo leucemia linfoblástica aguda, linfoma, mieloma, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, leucemia linfática crónica de células T, leucemia linfática crónica de células B), leucemia asociada a mieloide (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica) y leucemia asociada a AID.

40 Las enfermedades autoinmunes pueden incluir, pero no se limitan a: una o más de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), esclerodermia sistémica (incluyendo: síndrome CREST), dermatomiositis, vasculitis nodular, enfermedades renales (incluyendo: síndrome de nefritis hemorrágica pulmonar, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis membranoproliferativa primaria, etc.), enfermedades relacionadas con el sistema endocrino (incluyendo: diabetes tipo I, insuficiencia gonadal, anemia perniciosa, hipertiroidismo, etc.), enfermedad hepática (incluyendo: cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, etc.) y reacciones autoinmunes provocadas por infecciones (por ejemplo, SIDA, malaria, etc.).

50 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos que aparecen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de la divulgación tienen los siguientes significados:

55 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3 átomos de carbono, los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, octilo, nonilo, decilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo,

2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2,2,4-trimetilpentilo, undecilo, dodecilo y sus diversos isómeros, etc.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado (que contiene 1 o 2 dobles enlaces) que contiene de 3 a 20 átomos de carbono. El término "cicloalquilo monocíclico" es preferiblemente un alquilo monocíclico de 3 a 10 miembros, más preferiblemente un alquilo monocíclico de 3 a 8 miembros, tal como: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo. El término "cicloalquilo policíclico" incluye "cicloalquilo puenteado", "cicloalquilo condensado" y "cicloalquilo espiro". El cicloalquilo monocíclico o el cicloalquilo policíclico pueden estar unidos a la molécula parental por cualquier átomo de carbono del anillo.

10 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado (que contiene 1 o 2 dobles enlaces) que consiste en átomo(s) de carbono y heteroátomo(s) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede ser monocíclico o policíclico, en la presente divulgación el número de heteroátomo(s) en el grupo heterocicloalquilo es preferiblemente 1, 2, 3 o 4, el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado. El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido
15 adicionalmente con otros grupos para formar aminas terciarias o sales de amonio cuaternario. El "heterocicloalquilo monocíclico" es preferiblemente un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 10 miembros, más preferiblemente un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 8 miembros. Por ejemplo: aziridinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-S-óxido-4-ilo, piperidin-1-ilo, N- alquilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, N- alquilpirrolidin-2-ilo, piperazin-1-ilo, 4-alquilpiperazin-1-ilo, etc. El "heterocicloalquilo policíclico" incluye "heterocicloalquilo condensado",
20 "heterocicloalquilo espiro" y "heterocicloalquilo puenteado". El heterocicloalquilo monocíclico y el heterocicloalquilo policíclico pueden estar unidos a la molécula parental por cualquier átomo del anillo en el anillo. Los átomos del anillo anteriores se refieren específicamente a los átomos de carbono y/o nitrógeno que constituyen el esqueleto del anillo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo conectado a la estructura de núcleo parental a través de un grupo alquilo. Por tanto, el término "cicloalquilalquilo" abarca las definiciones anteriores de alquilo y cicloalquilo.

25 El término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo conectado a la estructura de núcleo parental a través de un grupo alquilo. Por lo tanto, el término "heterocicloalquilo" abarca las definiciones anteriores de alquilo y heterocicloalquilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo cíclico o no cíclico que tiene los átomos de carbono indicados unidos a través de un puente de oxígeno, e incluye alquiloxi, cicloalquiloxi y heterocicloalquiloxi. Por lo tanto, "alcoxi" incluye
30 las definiciones anteriores de alquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado no aromático lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos 1 doble enlace carbono-carbono. Puede haber de 1 a 3 dobles enlaces carbono-carbono presentes, preferiblemente 1 doble enlace carbono-carbono presente. El término "alqueno C₂₋₄" se refiere a un grupo alqueno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y el término "alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno que tiene de 2 a 6
35 átomos de carbono, incluyendo vinilo, propileno, buteno, 2-metilbuteno y ciclohexeno. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos.

El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos 1 triple enlace carbono-carbono. Puede haber de 1 a 3 triples enlaces carbono-carbono presentes, preferiblemente 1 triple enlace carbono-carbono presente. El término "alquino C₂₋₆" se refiere a un grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos
40 de carbono, incluyendo etino, propino, butino y 3-metilbutino.

El término "arilo" se refiere a cualquier grupo aromático monocíclico o bicíclico estable de 6 a 10, tal como: fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidroindenilo o bifenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo cíclico aromático formado reemplazando al menos 1 átomo de carbono en el anillo por un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede ser una estructura monocíclica de 5 a 7 miembros o una estructura bicíclica de 7 a 12 miembros, preferiblemente heteroarilo de 5 a 6 miembros. En
45 la presente divulgación, el número de heteroátomos es preferiblemente 1, 2 o 3, e incluye: piridilo, pirimidinilo, grupo piridazin-3(2H)-ona, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, isoindazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, etc.

50 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo conectado a la estructura del núcleo parental a través de un grupo alquilo. Por tanto, el término "arilalquilo" abarca las definiciones anteriores del alquilo y arilo.

El término "heteroaril-alquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo conectado a la estructura de núcleo parental a través de un grupo alquilo. Por tanto, el término "heteroarilalquilo" abarca las definiciones anteriores del alquilo y heteroarilo.

55 El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "halo-alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido arbitrariamente con halógeno. Por lo tanto, "halo-alquilo" incluye las definiciones anteriores del halógeno y alquilo.

El término "halo-alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido arbitrariamente con halógeno. Por tanto, el término "halo-alcoxi" abarca las definiciones anteriores del halógeno y alcoxi.

- 5 El término "amino" se refiere a $-NH_2$ y el término "alquilamino" se refiere a que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo amino está sustituido con un grupo alquilo, incluyendo, pero no limitado a: $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$.

El término "nitro" se refiere a $-NO_2$.

El término "ciano" se refiere a $-CN$.

- 10 El término "azido" se refiere a $-N_3$.

El término "temperatura ambiente" en la presente divulgación se refiere a 15-30 °C.

- 15 Un derivado sustituido con isotopo puede incluir un derivado sustituido con isotopo en el que cualquier átomo de hidrogeno del compuesto (I) se reemplaza por 1 a 5 átomos de deuterio, o cualquier átomo de carbono del compuesto (I) se reemplaza por 1-3 átomos de C^{14} , o cualquier átomo de oxígeno del compuesto de fórmula I, se sustituye por 1 a 3 átomos de O^{18} .

El término "profármaco" se refiere a un compuesto capaz de convertirse en su compuesto activo original después del metabolismo *in vivo*. De manera representativa, un profármaco es una sustancia inactiva o menos activa que el compuesto parental activo, pero puede proporcionar una manipulación conveniente, administración o propiedades metabólicas mejoradas.

- 20 Las "sales farmacéuticamente aceptables" descritas en la presente divulgación se analizan en Berge, et al., "pharmaceutical acceptable salts", *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977), y es evidente para los químicos farmacéuticos que las sales son sustancialmente no tóxicas y proporcionan las propiedades farmacocinéticas deseadas, palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo o excreción, etc. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener grupos ácidos, grupos básicos o grupos anfóteros, y las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las
- 25 obtenidas mediante reacción de compuestos de la presente divulgación con ácidos, tales como: hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, nitrato, acetato, propionato, decanoato, octanoato, formiato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, oxalato, malonato, succinato, octanodioato, benzoato, metilbenzoato, ftalato, maleato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, ácido (*D,L*)-tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido (*D,L*)-málico, ácido
- 30 fumárico, succinato, lactato, trifluorometanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, mandelato, piruvato, estearato, ascorbato, salicilato. Cuando los compuestos de la divulgación contienen grupos ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incluir: sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de cinc, calcio o magnesio; sales alcalinas orgánicas, tales como sales formadas con amoniaco, alquilaminas (incluyendo, pero no limitado a: metilamina, trietilamina), hidroxialquilaminas,
- 35 aminoácidos (incluyendo, pero no limitado a: lisina, arginina), *N*-metilglucosamina, etc.

- El término "isómero" en la presente divulgación significa que el compuesto (I) de la presente divulgación puede tener centros asimétricos y racematos, mezclas racémicas y diastereoisómeros individuales, todos los cuales se incluyen en la presente divulgación, incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos. En la presente divulgación, los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros), así como mezclas de los mismos, están incluidos
- 40 dentro del alcance de la presente divulgación cuando el compuesto (I) o su sal puede estar presente en forma estereoisomérica (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono y/o átomos de fósforo asimétricos). La presente divulgación también incluye los isómeros individuales de los compuestos (I) o sales, así como mezclas de isómeros con uno o más de los centros quirales invertidos. El alcance de la presente divulgación incluye mezclas de estereoisómeros y mezclas enriquecidas enantioméricas o enantioméricas/diastereoisoméricas purificadas. La
- 45 presente divulgación incluye mezclas estereoisoméricas formadas por todos los enantiómeros y diastereoisómeros en todas las combinaciones diferentes posibles. La presente divulgación incluye todas las combinaciones y subconjuntos de estereoisómeros de todos los grupos específicos como se ha definido anteriormente. El compuesto (I) en la presente divulgación contiene átomos de P quirales con conformación R_p o S_p , de modo que los compuestos con estereoconfiguración individual de (S_p , S_p), (S_p , R_p), (R_p , R_p) o (R_p , S_p) y cualquier mezcla de los mismos están
- 50 incluidos en el alcance de la presente divulgación.

Los reactivos y materias primas usados en la presente divulgación están disponibles comercialmente.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es las curvas de cambio en el volumen tumoral de los compuestos 6-p3 (1 mg/kg, 2 mg/kg, i.t.) y Ref.1 (2 mg/kg, i.t.) en el tumor implantado subcutáneamente en ratón de cáncer de colon CT26.

Descripción detallada de la realización

Las siguientes Realizaciones sirven para ilustrar la presente divulgación. Algunos de los métodos experimentales de las siguientes Realizaciones que no indican las condiciones específicas, pueden de acuerdo con las condiciones y procedimientos de reacción comúnmente usados, o de acuerdo con las especificaciones del producto.

- 5 Todas las estructuras de los compuestos en la presente divulgación se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$) y/o espectros de masas (MS).

Los desplazamientos químicos de $^1\text{H-RMN}$ (δ) se registraron en ppm (10^{-6}). Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AVANCE-400. Los disolventes apropiados fueron cloroformo-d (CDCl_3), Metanol- d_4 (CD_3OD) y dimetilsulfóxido- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$), tetrametilsilano como estándar interno (TMS).

- 10 Los espectros de masas de baja resolución (LCMS) analíticos se registraron en Agilent 1200 HPLC/6120 usando una XBridge C18, 3,0*50 mm, 3 μm , temperatura de la columna: 35 $^\circ\text{C}$; o se registraron en ThermoUltiMate 3000HPLC/MSQPLUS usando una XBridge C18, 3,0*50 mm, 3,5 μm , temperatura de la columna: 30 $^\circ\text{C}$. El método de elución en gradiente 1 de Agilent: disolvente A₁ al 95-5 % y disolvente B₁ al 5-95 % (0-2,0 min), y después disolvente B₁ al 95 % y disolvente A₁ al 5 % (durante 1,1 min). El porcentaje tal como se usa en la presente memoria es el porcentaje en volumen del volumen de un disolvente en el volumen total de disolvente. Disolvente A₁: solución acuosa al 0,01 % de ácido trifluoroacético (TFA); Disolvente B₁: solución de ácido trifluoroacético al 0,01 % en acetonitrilo. El porcentaje es el volumen de un disolvente en el volumen total de disolvente. El método de elución en gradiente 2 de Thermo: disolvente A₂ al 95-5 % y disolvente B₂ al 5-95 % (0-2 min), y después disolvente B₂ al 95 % y disolvente A₂ al 5 % (durante 1,8 min), el porcentaje es el volumen de un disolvente en el volumen total de disolvente. Disolvente A₂: solución acuosa 10 mM de bicarbonato de amonio; Disolvente B₂: acetonitrilo.
- 15
20

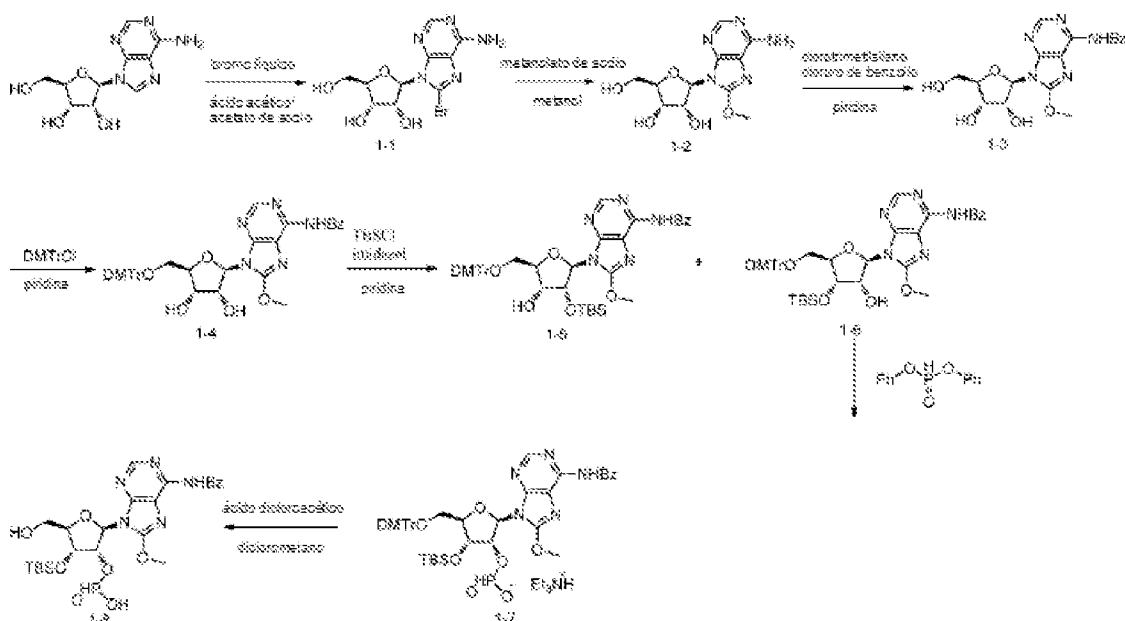
Todos los compuestos en la presente divulgación se separaron por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento o cromatografía en columna ultrarrápida.

- Se realizó purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC-*prep*) en HPLC LC-20 de Shimadzu, columna cromatográfica: waters xbridge Pre C18, 10 μm , 19 mm x 250 mm. Método de separación 1 (condición ácida): fase móvil A: solución acuosa al 0,05 % de ácido trifluoroacético, fase móvil B: acetonitrilo; la elución B fue del 40 %, tiempo de elución: 20 min. Método de separación 2 (condición alcalina): fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mmoles/l, fase móvil B: acetonitrilo; la elución en gradiente B fue de 10 % a 80 %, tiempo de elución: 30 min. Método de separación 3 (condición alcalina): fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mmoles/l, fase móvil B: acetonitrilo; la elución en gradiente B fue de 0 % a 15 %, tiempo de elución: 30 min. Método de separación 4 (condición alcalina): fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mmoles/l, fase móvil B: acetonitrilo; la elución en gradiente B fue de 0 % a 4 %, tiempo de elución: 10 min; la elución en gradiente B fue de 4 % a 8 %, tiempo de elución: 15 min. Método de separación 5 (condición alcalina): fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mmoles/l, fase móvil B: acetonitrilo; la elución en gradiente B fue de 0 % a 5 %, tiempo de elución: 10 min; la elución en gradiente B fue de 5 % a 10 %, tiempo de elución: 15 min. Método de separación 6 (condición alcalina): fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mmoles/l, fase móvil B: acetonitrilo; la elución en gradiente B fue de 10 % a 30 %, tiempo de elución: 5 min; la elución en gradiente B fue de 30 % a 75 %, tiempo de elución: 20 min. Método de separación 7 (condición alcalina): fase móvil A: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mmoles/l, fase móvil B: acetonitrilo; la elución en gradiente B fue de 0 % a 10 %, tiempo de elución: 7 min; la elución en gradiente B fue de 10 % a 40 %, tiempo de elución: 18 min. Longitud de onda de detección: 214 nm y 254 nm; el caudal: 15,0 ml/min.
- 25
30
35
40

- Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida (sistema ultrarrápido/Cheetah™) en Agela Technologies MP200. La columna de cromatografía de fase normal fue columna Flash Sílice-CS (25 g, 40 g, 80 g o 330 g), Agela Technologies, Tianjing. Se escogió acetato de etilo/éter de petróleo o diclorometano/metanol como sistema de elución. La columna de cromatografía de fase inversa fue una columna C18 (12 g, 20 g o 40 g), Santai Technologies, Changzhou. Se eligieron acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) como sistema de elución.
- 45

- Todos los compuestos de la presente divulgación se analizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó en un detector UV/VIS 2498 Waters e2695, columna de cromatografía: Waters Xselect CHS C18 (4,6* 150 mm) 5 μm , fase móvil A: acetonitrilo, fase móvil B: solución tampón de trietilamina de ácido acético que se ajustó a pH 5,0 con ácido acético. Elución en gradiente de la fase móvil B de 95 % a 15 %, tiempo de elución: 30 min. Longitud de onda de detección: 214 nm y 254 nm; temperatura de la columna: 35 $^\circ\text{C}$.
- 50

Realización 1: Síntesis del intermedio 1-8



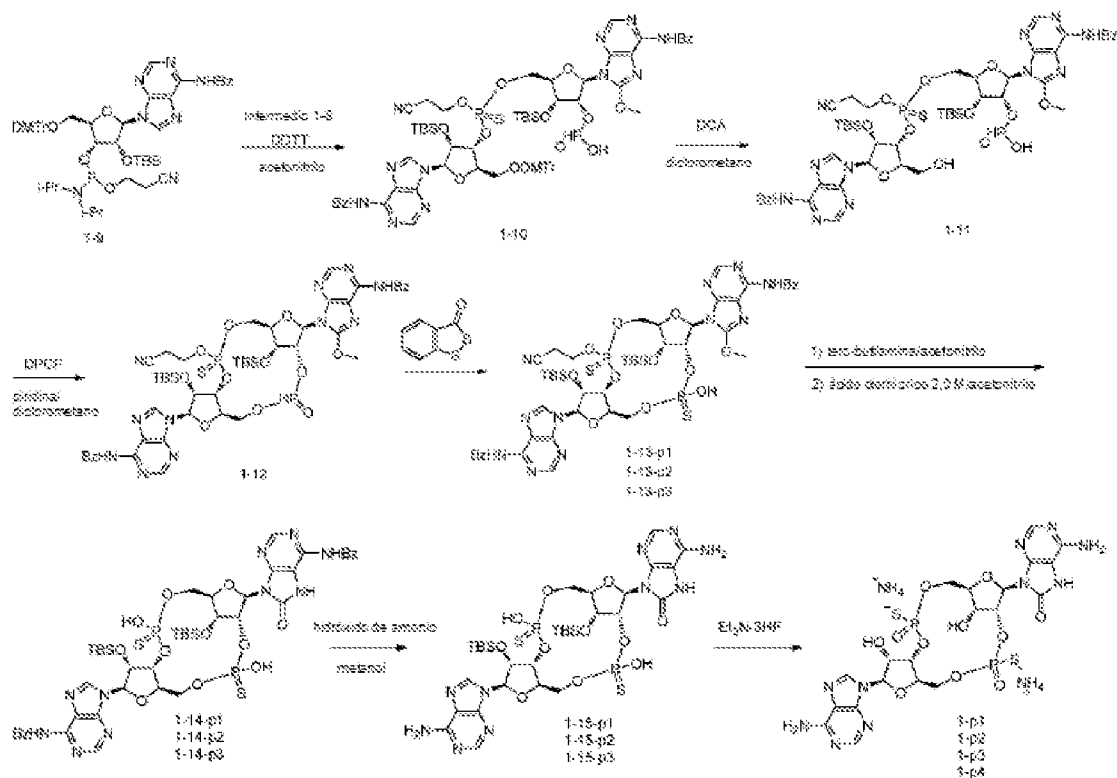
- 5 Etapa 1: A una suspensión de adenosina (50 g, 187 mmoles) en solución tampón de ácido acético/acetato de sodio (pH = 4,0, 0,5 M, 1 L) se añadió bromo líquido (60 g, 374 mmoles), mantener la temperatura del sistema por debajo de 10 °C. Después de la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió la solución acuosa saturada de bisulfato de sodio a la solución de reacción para eliminar el exceso de bromo, y después se ajustó el pH a neutro con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1M), la solución de reacción se agitó durante 2 h en un baño de hielo-agua. El precipitado se formó y se recogió por filtración, se secó al vacío para proporcionar el intermedio 1-1 (29 g). m/z: [M+H]⁺ 346,0/348,0.
- 10 Etapa 2: A una suspensión del intermedio 1-1 (10 g, 28,9 mmoles) en metanol (100 ml) se le añadió metanolato de sodio (9,36 g, 173 mmoles), el sistema de reacción se agitó a reflujo durante 5 h, el metanol se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de metanol/diclorometano (1/10). La solución se filtró a través de un embudo Büchner que se cubrió con una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 1-2 (3,8 g). m/z: [M+H]⁺ 298,2.
- 15 Etapa 3: A una solución del intermedio 1-2 (10 g, 336 mmoles) en piridina (40 ml) se añadió clorotrimetilsilano (16 ml, 121 mmoles) bajo nitrógeno a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió lentamente cloruro de benzoilo (9,4 ml, 80,7 mmoles) al sistema de reacción anterior. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se añadió solución de hidróxido de amonio (25-28 %) a la misma y se agitó durante 30 min. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (metanol al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar el intermedio 1-3 (7,3 g) como un sólido de color blanco. m/z: [M+H]⁺ 402,2.
- 20 Etapa 4: A una solución del intermedio 1-3 (7 g, 17,4 mmoles) en piridina anhidra (40 ml) se añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (DMTrCl, 5,9 g, 17,4 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de agua (1 ml). El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (metanol al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar el intermedio 1-4 (7,4 g) como un sólido amarillo. m/z: [M+H]⁺ 704,2.
- 25 Etapa 5: A una solución del intermedio 1-4 (1,2 g, 1,70 mmoles) en piridina (5 ml) se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (TBSCl, 0,31 g, 2,05 mmoles) e imidazol (0,29 g, 4,30 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y después se enfrió con agua con hielo, se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL x 2), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-60 %/éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 1-5 (menos polar, 276 mg, sólido blanco) y 1-6 (más polar, 670 mg, sólido blanquecino). Intermedio 1-5: m/z: [M+H]⁺ 818,3; TLC R_f = 0,42 (DCM/MeOH = 15/1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29-7,16 (m, 7H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 5,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,27-2,23 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Intermedio 1-6: m/z: [M+H]⁺ 818,3; TLC R_f = 0,23 (DCM/MeOH = 10/1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01
- 30
- 35

(d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26-7,16 (m, 7H), 6,82 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 4H), 5,83 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,59 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 6H).

5 Etapa 6: A una solución del intermedio 1-6 (400 mg, 0,48 mmoles) en piridina (4 ml) se le añadió fosfito de difenilo (460 mg, 1,92 mmoles) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron sucesivamente trietilamina (0,4 ml) y agua (0,4 ml) al sistema de reacción anterior y se agitó durante 30 min. Se añadieron sucesivamente diclorometano (5 ml) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 ml, 5 %) al sistema de reacción anterior. La capa orgánica se lavó con agua, y después la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (metanol al 0-10 %/ diclorometano) para proporcionar el intermedio 1-7 (sal de trietilamina, 600 mg) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 882,3.

15 Etapa 7: A una solución del intermedio 1-7 (2,8 g, 2,85 mmoles) en un disolvente mixto de diclorometano (20 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió una solución en diclorometano de ácido dicloroacético (DCA) (0,6 M, 23,7 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió piridina (20 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 1-8 (sal de piridinio, producto crudo). m/z: [M+H]⁺ 580,1.

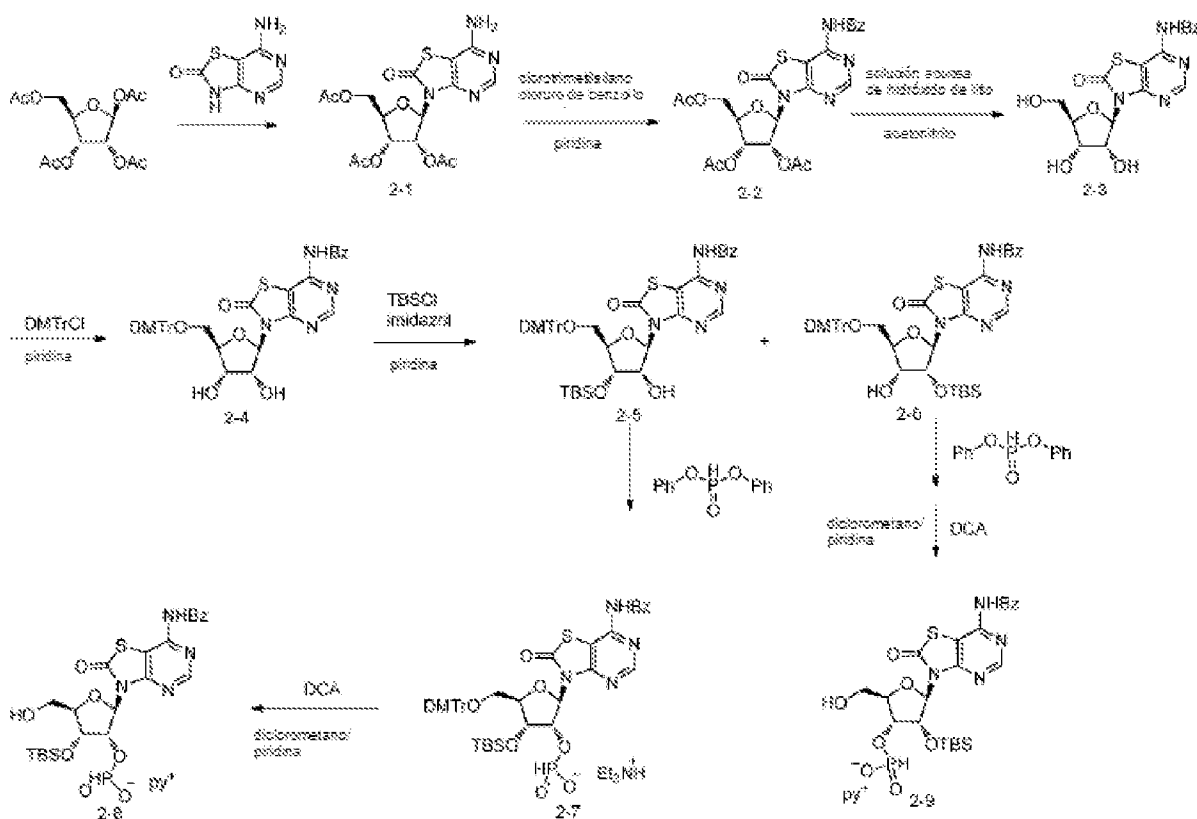
Realización 2: Síntesis de los compuestos 1-p1, 1-p2, 1-p3 y 1-p4



20 Etapa 1: El intermedio 1-8 (2,85 mmoles) se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 ml) y después el disolvente se concentró a presión reducida, se repitió dos veces y se dejaron 10 ml de acetonitrilo la última vez, se le añadió tamiz molecular 4A (0,8 g) al mismo. El compuesto 1-9 (No. CAS:104992-55-4, 3,3 g, 3,42 mmoles) se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 ml) y después el disolvente se concentró a presión reducida, se repitió dos veces y se dejaron 5 ml de acetonitrilo la última vez. A la solución de 1-8 en acetonitrilo se le añadió lentamente la solución en acetonitrilo del compuesto 1-9 a 0 °C, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se añadió ((Dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazolina-3-tiona (DDTT, 697 mg, 3,42 mmoles) y se agitó durante 40 min
25 adicionales. El tamiz molecular se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 1-10 (7,5 g). m/z: [M+H]⁺ 1.499,3.

30 Etapa 2: El compuesto 1-10 (3,7 g, 2,35 mmoles) se disolvió en diclorometano (35 ml) y agua (0,7 ml); se le añadió gota a gota una solución en diclorometano de DCA (0,6 M, 31 ml, 18,8 mmoles) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gota a gota trietilsilano (20 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Se añadió gota a gota piridina (10 ml), la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-*prep* para proporcionar el compuesto 1-11 (400 mg) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 1.196,2.

- Etapa 3 y 4: A piridina (5 ml) se le añadió lentamente clorofosfato de difenilo (DPCP, 1 g, 3,8 mmoles) gota a gota a -40 °C, a la solución anterior se le añadió lentamente una solución de diclorometano anhidro (5 ml) del compuesto 1-11 (230 mg, 0,19 mmoles) gota a gota a -40 °C, y después se agitó a esta temperatura durante 30 min, y se obtuvo la solución de reacción del compuesto 1-12. A la solución del compuesto 1-12 se le añadió directamente 3*H*-1,2-benzoditiol-3-ona (64 mg, 0,38 mmoles) y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (68 mg, 0,38 mmoles) a la misma y se agitó durante 1 h adicional. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (2,7 %, 30 ml), la capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto 1-13. El compuesto 1-13 se separó por HPLC-*prep* (método de separación 2) para proporcionar 3 isómeros: 1-13-p1 (60 mg) como un sólido amarillo, 1-13-p2 (30 mg) como un sólido blanco y 1-13-p3 (40 mg) como un sólido blanco.
- 5
- Etapa 5: A una solución del compuesto 1-13-p1 (80 mg, 0,066 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió *tert*-butilamina (2 ml). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (4 ml), se añadió a esto una solución metanólica de ácido clorhídrico (2M, 4 ml), la solución de reacción se agitó a 45 °C durante 1 h y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 1-14-p1 (100 mg) como un sólido amarillo. m/z: [M+H]⁺ 1.143,1.
- 10
- Etapa 6: A una solución del compuesto 1-14-p1 (100 mg) en metanol (6 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (6 ml). El sistema de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida. El líquido residual se liofilizó para proporcionar el compuesto 1-15-p1 (100 mg, compuesto crudo) como un sólido amarillo. m/z: [M+H]⁺ 935,2.
- 15
- Etapa 7: El compuesto 1-15-p1 (45 mg) se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (10 ml) y después se disolvió en piridina (2 ml), y después se le añadieron trietilamina (0,66 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (387 mg) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 45 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 1-p1 (0,34 mg, m/z: [M+H]⁺ 706,8, HPLC-RT: 8,584 min) y 1-p2 (0,30 mg, m/z: [M+H]⁺ 706,8, HPLC-RT: 8,662 min), como sólidos blancos.
- 20
- Síntesis del compuesto 1-p3:
- De la misma manera, a una solución del compuesto 1-13-p2 (50 mg, 0,041 mmoles) en acetonitrilo (2,0 ml) se le añadió *tert*-butilamina (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 ml), se añadió a esto una solución metanólica de ácido clorhídrico (2 ml, 2M), la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 ml), se añadió solución de hidróxido de amonio (1 ml) a la misma y se agitó a 50 °C durante 16 h, y después la solución de reacción se purgó con nitrógeno para eliminar la mayor parte del amoniaco. El disolvente se concentró a presión reducida. El líquido residual se liofilizó. El compuesto crudo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (10 ml) y después se disolvió en piridina (2 ml), se le añadieron trietilamina (0,66 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,36 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 1-p3 (0,40 mg, m/z: [M+H]⁺ 706,8, HPLC-RT: 9,789 min) como un sólido blanquecino.
- 30
- 35
- Síntesis del compuesto 1-p4:
- El compuesto 1-p4 (2,4 mg, m/z: [M+H]⁺ 706,8, HPLC-RT: 9,960 min) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 1-p3, usando el compuesto 1-13-p3 (40 mg, 0,033 mmoles) como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O): δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,93 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 5,74 (d, *J*=8,0, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (m, 1H); ³¹P RMN (161 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O): δ 58,47, 46,58.
- 40

Realización 3: Síntesis de los intermedios 2-8 y 2-9

- Etapa 1: A una solución de 7-amintiazolo[4, 5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona (refiérase a *J. Med. Chem.* 1990, 33, 407-415, compuesto 28) (6,5 g, 38,7 mmoles) y tetraacetilribosa (11 g, 46,4 mmoles) en acetonitrilo (120 ml) se añadió *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA, 13,6 g, 116 mmoles) y después se agitó a reflujo durante 1 h. A la solución de reacción anterior se le añadió trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (TMSOTf, 17,2 g, 77,4 mmoles) después de enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó a reflujo durante 48 h adicionales. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente a la misma una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 3/4) para proporcionar el intermedio 2-1 (4,3 g) como un sólido amarillo claro. *m/z*: [M+H]⁺ 427,0.
- Etapa 2: A una solución del intermedio 2-1 (0,5 g, 1,17 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,07 ml, 0,58 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó durante 5 min, a la solución de reacción anterior se le añadió cloruro de benzoilo (0,32 ml, 2,81 mmoles), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 9/10) para proporcionar el intermedio 2-2 (0,45 g) como un sólido amarillo claro. *m/z*: [M+H]⁺ 634,8.
- Etapa 3: A una solución del intermedio 2-2 (3 g, 4,7 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (47 ml, 1M), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se neutralizó el pH a 6 con ácido clorhídrico (2M). La solución de reacción se concentró a 1/3 del volumen total, el sólido se precipitó, se filtró, la torta de filtro se lavó con agua 3 veces, y después se secó al vacío para proporcionar el intermedio 2-3 (1 g) como un sólido amarillo. *m/z*: [M+H]⁺ 405,0.
- Etapa 4: A una solución del intermedio 2-3 (7,6 g, 18,8 mmoles) en piridina (95 ml) se le añadió DMTrCl (9,5 g, 28,5 mmoles) bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano = 1/25) para proporcionar el intermedio 2-4 (8,3 g) como un sólido blanquecino. *m/z*: [M+H]⁺ 706,8.
- Etapa 5: A una solución del intermedio 2-4 (8,3 g, 11,7 mmoles) e imidazol (2 g, 29,3 mmoles) en piridina (60 ml) se le añadió TBSCl (2,1 g, 14 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente

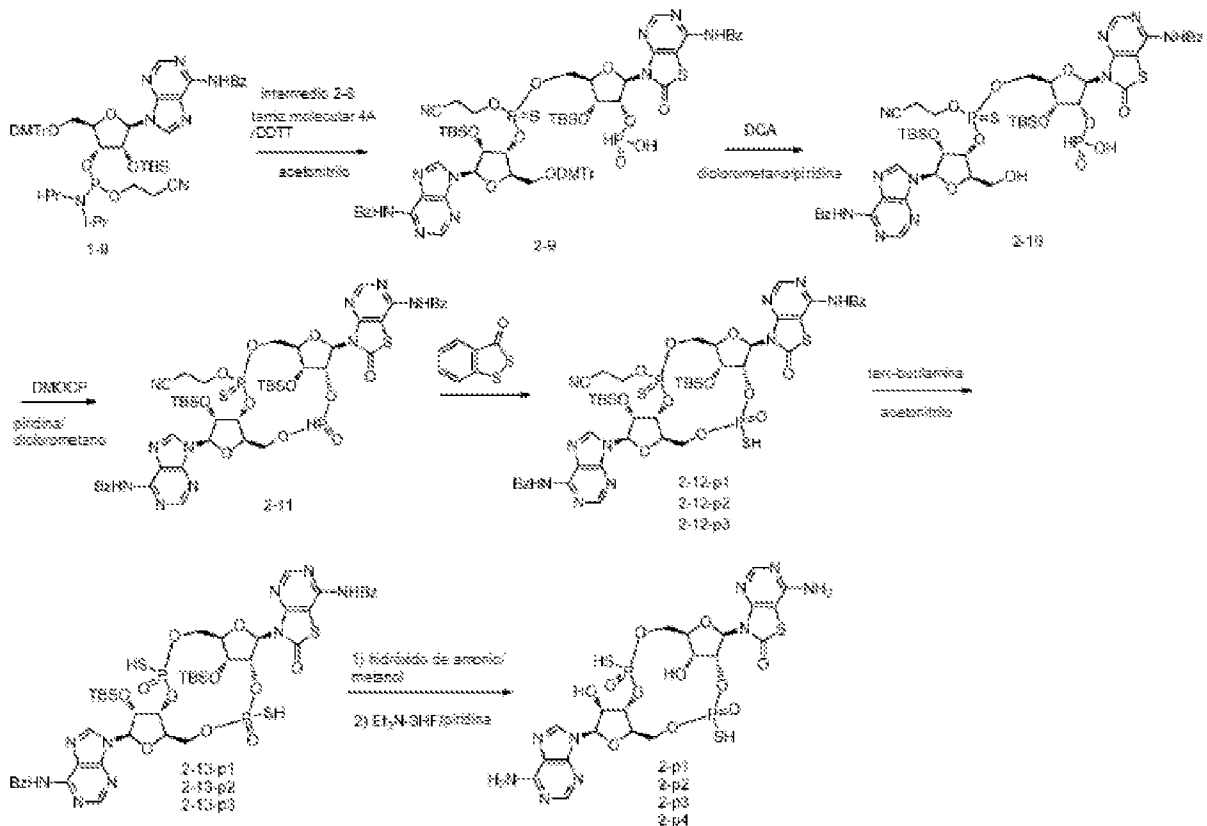
durante una noche, y después se inactivó mediante la adición de agua (1 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mLx 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano = 1/50-1/20) para proporcionar el intermedio 2-5 (4 g, sólido blanquecino, LCMS-RT (Thermo): 2,813 min) y 2-6 (2 g, sólido blanquecino, LCMS-RT (Thermo): 2,763 min. Intermedio 2-5: m/z: [M+H]⁺821,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 7H), 6,84-6,82 (m, 4H), 6,05-6,04 (m, 1H), 5,29-5,28 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H); Intermedio 2-6: m/z: [M+H]⁺ 821,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 7H), 6,85-6,82 (m, 4H), 6,09-6,08 (m, 1H), 5,00-4,95 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,23-3,16 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 6: A una solución del intermedio 2-5 (0,5 g, 0,61 mmoles) en piridina (5 ml) se le añadió fosfito de difenilo (0,57 g, 1,43 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno, el sistema de reacción se agitó durante 1 h y después se le añadieron trietilamina (0,6 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se diluyó con agua (50 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 mLx 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano = 1/10) para proporcionar el intermedio 2-7 (sal de trietilamina, 0,6 g) como un sólido blanquecino. m/z: [M+H]⁺ 884,5.

Etapa 7: A una solución del intermedio 2-7 (0,6 g, 0,61 mmoles) en un disolvente mixto de diclorometano (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió una solución en diclorometano de DCA (0,6 M, 9,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, y después se añadió piridina (20 ml) a la misma, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 2-8 (sal de piridinio, producto crudo). m/z: [M+H]⁺ 582,9.

Síntesis del intermedio 2-9: el intermedio 2-9 (sal de piridinio) se obtuvo de la misma manera que el intermedio 2-8, usando el intermedio 2-6 como material de partida. m/z: [M+H]⁺583,0.

Realización 4: Síntesis de los compuestos 2-p1, 2-p2, 2-p3 y 2-p4



Etapa 1: El intermedio 2-8 (0,68 mmoles) y 1-9 (0,81 g, 0,82 mmoles) se sometieron a deshidratación azeotrópica dos veces con acetonitrilo anhidro (10 ml) respectivamente, y después se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) respectivamente para su uso. A la solución del intermedio 2-8 en acetonitrilo, que contenía tamiz molecular 4A, se le añadió lentamente la solución en acetonitrilo del intermedio 1-9 a 0 °C bajo nitrógeno, la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Al sistema de reacción anterior se añadió DDTT (0,16 g, 0,79 mmoles) y se agitó durante 1 h adicional. El tamiz molecular se

retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2-9 (1 g). m/z: $[M+H]^+$ 1.501,5.

5 Etapa 2: A la solución del compuesto 2-9 (0,33 g, 0,22 mmoles) en un disolvente mixto de diclorometano (3 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió una solución en diclorometano de DCA (0,6 M, 2,93 ml) bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó durante 0,5 h, y después se añadió piridina (1 ml) al mismo y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 60 %) para proporcionar el compuesto 2-10 (0,25 g, sal de piridinio) como un blanco. m/z: $[M+H]^+$ 1.199,6.

10 Etapa 3 y 4: El compuesto 2-10 (250 mg, 0,21 mmoles) se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina (1 ml) y después se disolvió en un disolvente mixto de piridina (2 ml) y diclorometano (2 ml). Se añadió 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (DMOPC) (775 mg, 4,2 mmoles) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para obtener la solución de reacción del compuesto 2-11. A la solución de reacción anterior del compuesto 2-11 se le añadió directamente agua (756 mg, 42 mmoles) y 3*H*-1,2-benzoditiol-3-ona (71 mg, 0,42 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió a la misma una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2,7 %, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica separada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 10-80 %) para proporcionar el compuesto 2-12-p1 (30 mg, LCMS-RT(Thermo): 2,147 min), 2-12-p2 (35 mg, LCMS-RT(Thermo): 2,247 min) y 2-12-p3 (50 mg, LCMS-RT(Thermo): 2,327 min), como sólidos blancos.

20 Etapa 5: A una solución del compuesto 2-12-p1 (30 mg, 0,01 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió terc-butilamina (2 ml), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se concentró directamente para proporcionar el compuesto 2-13-p1 (30 mg, producto crudo). m/z: $[M+H]^+$ 1.159,9.

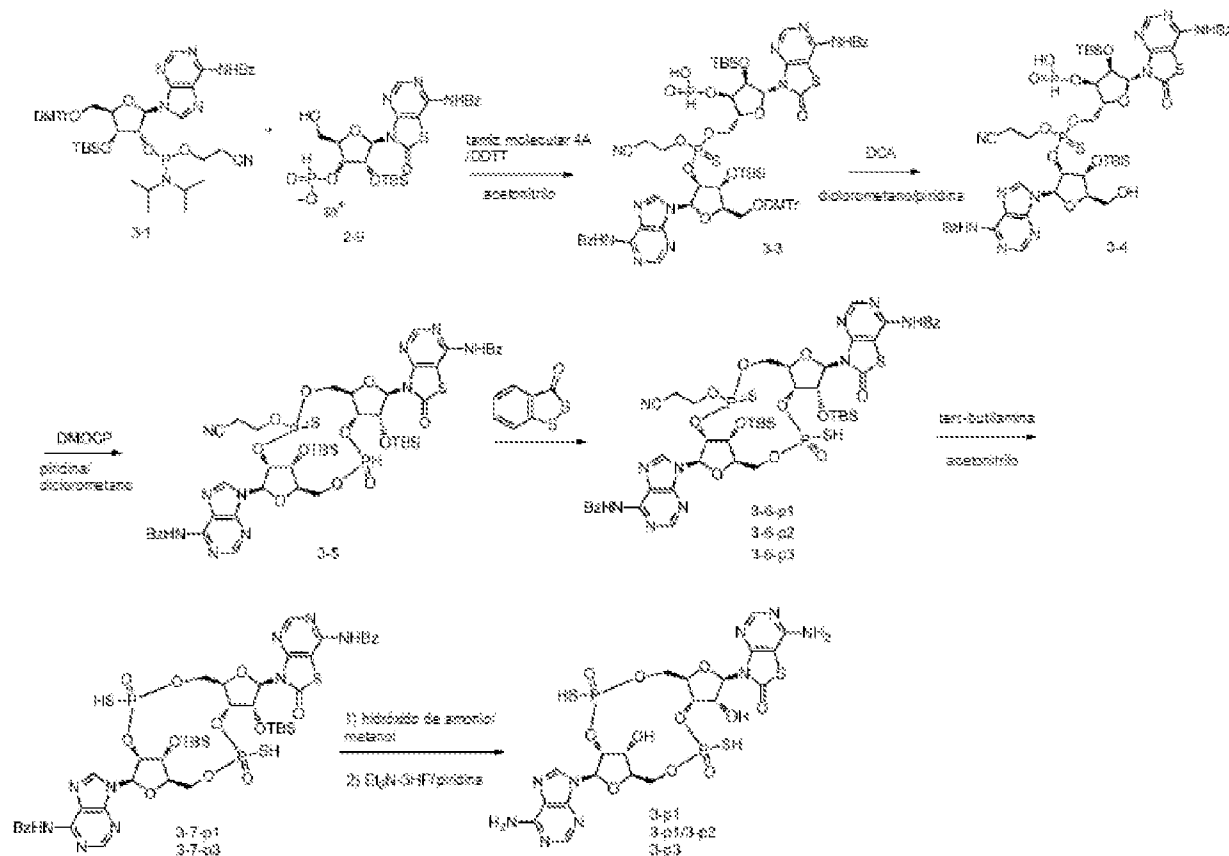
25 Etapa 6: A una solución del compuesto 2-13-p1 (30 mg, crudo) en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), el sistema de reacción se agitó a 45 °C durante una noche en un tubo sellado y después la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina (2 ml) y después se disolvió en piridina (2 ml). Al sistema de reacción anterior se añadió trietilamina (0,35 g, 3,5 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,28 g, 1,75 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8 con solución acuosa de bicarbonato de amonio (1M) y después se purificó por HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 2-p1 (sal diamónica, 2 mg, m/z: $[M+H]^+$ 723,8, HPLC-RT: 8,116 min) y 2-p2 (sal diamónica, 2 mg, m/z: $[M+H]^+$ 723,8, HPLC-RT: 10,121 min), como sólidos blancos.

Síntesis del compuesto 2-p3:

35 A una solución del compuesto 2-12-p2 (30 mg, 0,01 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió terc-butilamina (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2-13-p2. A una solución del compuesto 2-13-p2 en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), el sistema de reacción se agitó en un tubo sellado a 45 °C durante una noche, y después la solución de reacción se concentró directamente a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina (2 ml) y después se disolvió en piridina (2 ml). Al sistema de reacción anterior se añadió trietilamina (0,35 g, 3,5 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,28 g, 1,75 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8 con solución acuosa de bicarbonato de amonio (1M) y después se purificó por HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 2-p3 (sal diamónica, 0,3 mg, m/z: $[M+H]^+$ 723,7, HPLC-TR: 10,121 min) como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 2-p4:

45 El compuesto 2-p4 (sal diamónica, 0,4 mg, m/z: $[M+H]^+$ 723,7, HPLC-RT: 9,632 min) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 2-p3, usando el compuesto 2-12-p3 (17 mg, 0,01 mmoles) como material de partida.

Realización 5: Síntesis de los compuestos 3-p1, 3-p1/3-p2 y 3-p3

5 Etapa 1: El compuesto 3-1 (No. CAS: 129451-95-8) (2,36 g, 2,4 mmoles) y el Intermedio 2-9 (1,05 g, 2 mmoles) se sometieron a deshidratación azeotrópica dos veces con acetonitrilo anhidro (10 ml) respectivamente, y después se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) respectivamente para su uso. A la solución del intermedio 2-9 en acetonitrilo, que contenía tamiz molecular 4A, se le añadió lentamente la solución en acetonitrilo del compuesto 3-1 a 0 °C bajo nitrógeno, la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Al sistema de reacción anterior se añadió DDTT (0,49 g, 2,4 mmoles) y se agitó durante 1 h adicional. El tamiz molecular se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3-3 (1,3 g). m/z: [M+H]⁺ 1.501,5.

15 Etapa 2: A la solución del compuesto 3-3 (1 g, 0,66 mmoles) en un disolvente mixto de diclorometano (3 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió una solución en diclorometano de DCA (0,6 M, 10 ml). El sistema de reacción se agitó durante 0,5 h. Se añadió piridina (3 ml) a la misma, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 60 %) para proporcionar el compuesto 3-4 (390 mg, sal de piridinio) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 1.199,6.

20 Etapa 3 y 4: El compuesto 3-4 (250 mg, 0,21 mmoles) se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina (1 ml) y después se disolvió en un disolvente mixto de piridina (2 ml) y diclorometano (2 ml). Al sistema de reacción anterior se le añadió DMOPC (775 mg, 4,2 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para obtener la solución de reacción del compuesto 3-5. A la solución de reacción del compuesto 3-5 se le añadieron agua (756 mg, 42 mmoles) y 3H-1,2-benzoditiol-3-ona (71 mg, 0,42 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y después se añadió a la misma una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2,7 %, 50 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica separada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 10-80 %) para proporcionar el compuesto 3-6-p1 (50 mg, LCMS-RT(Thermo): 2,143 min), 3-6-p2 (15 mg, LCMS-RT(Thermo): 2,230 min) y 3-6-p3 (18 mg, LCMS-RT(Thermo): 2,320), como sólidos blancos.

25 Etapa 5: A una solución del compuesto 3-6-p1 (20 mg, 0,02 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió terc-butilamina (2 ml), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se concentró directamente para proporcionar el compuesto 3-7-p1 (25 mg, producto crudo). m/z: [M+H]⁺ 1.159,9.

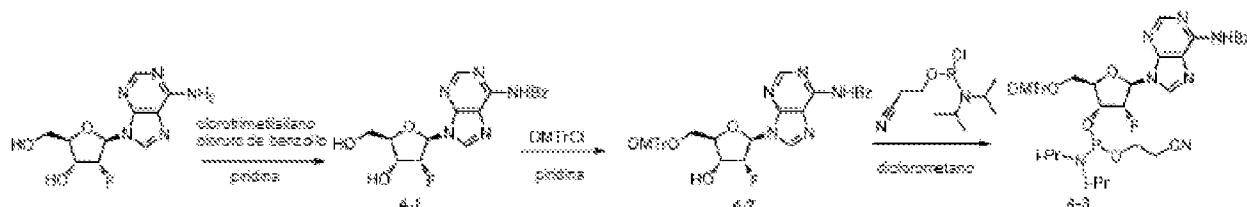
30 Etapa 6: A una solución del compuesto 3-7-p1 (25 mg, crudo) en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), el sistema de reacción se agitó en un tubo sellado a 45 °C durante una noche, y después la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina

(2 ml) y después se disolvió en piridina (2 ml). Al sistema de reacción anterior se añadió trietilamina (0,35 g, 3,5 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,28 g, 1,75 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8 con solución acuosa de bicarbonato de amonio (1M) y después se purificó por HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 3-p1 (sal diamónica, 0,7 mg, m/z: [M+H]⁺ 723,8, HPLC-RT: 9,726 min) y una mezcla de 3-p1/3-p2 (sal diamónica, 1,1 mg, m/z: [M+H]⁺ 723,8, HPLC-TR: 9,726 min y 11,161 min).

Síntesis del compuesto 3-p3:

A una solución del compuesto 3-6-p3 (50 mg, 0,04 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió terc-butilamina (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3-7-p3. A una solución del compuesto 3-7-p3 en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), el sistema de reacción se agitó en un tubo sellado a 45 °C durante una noche, y después la solución de reacción se concentró directamente a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina (2 ml) y después se disolvió en piridina (2 ml). Al sistema de reacción anterior se añadió trietilamina (0,35 g, 3,5 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,28 g, 1,75 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8 con solución acuosa de bicarbonato de amonio (1M) y después se purificó por HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 3-p3 (sal diamónica, 2,2 mg, m/z: [M+H]⁺ 723,7, HPLC-TR: 11,76 min) como un sólido blanco.

Realización 6: Síntesis del intermedio 4-3

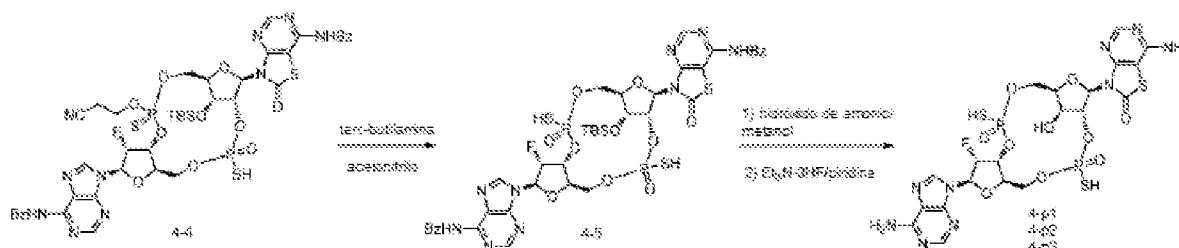


Etapa 1: A una solución de 2'-fluoro-2'-desoxiadensina (No. CAS: 64183-27-3) (9,7 g, 36,0 mmoles) en piridina (110 ml) se añadió clorotrimetilsilano (23,5 g, 216 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se añadió cloruro de benzoilo (7,6 g, 54 mmoles) a la misma. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua (40 ml) y se agitó durante 1 h, y después se le añadió solución de hidróxido de amonio (40 ml) y se agitó durante 2 h adicionales. Se añadió agua adicional (40 ml) a la misma, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 mL×2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron a 1/5 del volumen total, se filtraron, la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar el intermedio 4-1 (10 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 374,0.

Etapa 2: A una solución del intermedio 4-1 (1,2 g, 3,2 mmoles) en piridina (15 ml) se le añadió DMTrCl (1,6 g, 4,8 mmoles) bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL×3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 2 %/diclorometano) para proporcionar el intermedio 4-2 (1,9 g) como un sólido amarillo claro. m/z: [M+H]⁺ 676,0.

Etapa 3: A una solución del intermedio 4-2 (1,35 g, 2 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6 mmoles) y 2-cianoetil *N,N*-diisopropilclorofosforamidita (947 mg, 4 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 3 %/diclorometano) para proporcionar el intermedio 4-3 (1,2 g) como un sólido amarillo. m/z: [M+H]⁺ 876,1.

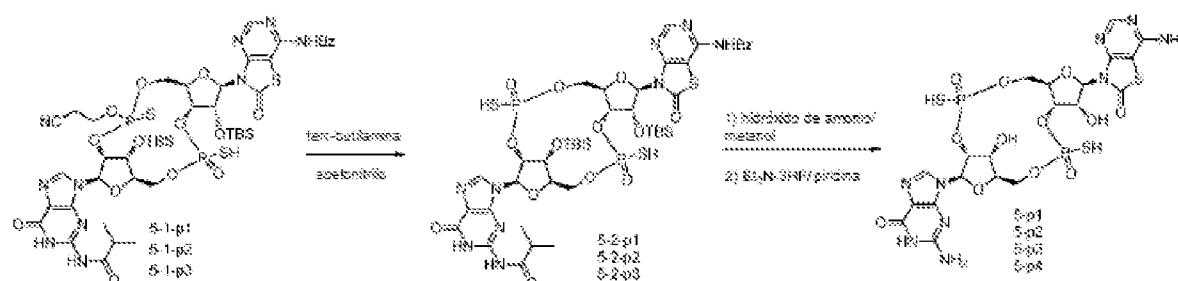
Realización 7: Síntesis de los compuestos 4-p1, 4-p2 y 4-p3



Etapa 1: A una solución del intermedio 4-4 (4-4 se obtuvo como una mezcla de estereoisómeros de la misma manera que en la Realización 4, etapas 1-4, usando los intermedios 4-3 y 2-8 como materiales de partida) (50 mg, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió terc-butilamina (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 10-80 %) para proporcionar el compuesto 4-5 (15 mg) como un sólido blanco. m/z: $[M+H]^+$ 1.047,8.

Etapa 2: A la solución del compuesto 4-5 (30 mg, 0,03 mmoles) en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), la solución de reacción se agitó en un tubo sellado a 45 °C durante una noche, y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (2 ml) y después se disolvió en piridina (1 ml), y después se añadieron trietilamina (0,91 g, 9 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,58 g, 3,6 mmoles) al mismo bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8 con solución de hidróxido de amonio, y después se purificó directamente mediante HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 4-p1 (sal diamónica, 0,76 mg, m/z: $[M+H]^+$ 725,8, HPLC-RT: 9,04 min), 4-p2 (sal diamónica, 0,82 mg, m/z: $[M+H]^+$ 725,8, HPLC-RT: 10,45 min) y 4-p3 (sal diamónica, 0,97 mg, m/z: $[M+H]^+$ 725,8, HPLC-RT: 10,35 min), como sólidos blancos.

Realización 8: Síntesis de los compuestos 5-p1, 5-p2, 5-p3 y 5-p4



Etapa 1: A una solución del compuesto 5-1-p1 (5-1-p1, 5-2-p2 y 5-3-p3 se obtuvieron de la misma manera que en la Realización 4, etapas 1-4, usando los intermedios 3-2 y 3'-TBDMS-IBU-RG fosforamidita (No. CAS: 1445905-51-0) como materiales de partida, LCMS-RT(Thermo) de 5-1-p1, 5-2-p2 y 5-3-p3 fueron 2,11 min, 2,14 min y 2,31 min, respectivamente) (30 mg, 0,03 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se añadió terc-butilamina (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se concentró para proporcionar el compuesto 5-2-p1 (30 mg, producto crudo). m/z: $[M+H]^+$ 1.141,6.

Etapa 2: A la solución del compuesto 5-2-p1 (30 mg, crudo) en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), la solución de reacción se agitó en un tubo sellado a 45 °C durante una noche, y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (2 ml) y después se disolvió en piridina (1 ml), y después se añadieron trietilamina (0,35 g, 3,5 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,28 g, 1,75 mmoles) al mismo bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8 con solución de hidróxido de amonio, y después se purificó directamente mediante HPLC-*prep* (método de separación 3) para proporcionar el compuesto 5-p1 (sal diamónica, 0,89 mg, m/z: $[M+H]^+$ 739,8, HPLC-RT: 6,495 min) como un sólido blanco.

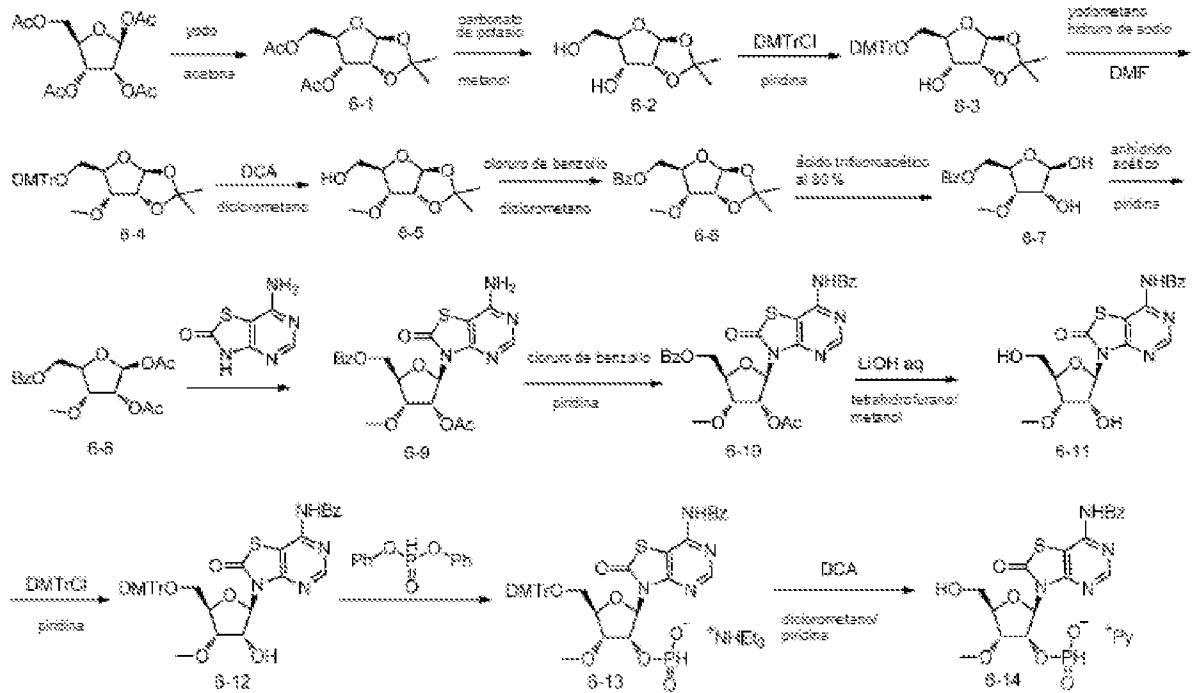
Síntesis de los compuestos 5-p2 y 5-p3

Los compuestos 5-p2 (sal diamónica, 13 mg, m/z: $[M+H]^+$ 739,8, HPLC-RT: 10,666 min, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6+D_2O): δ 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,99 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 5,12-5,16 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,66 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H); ^{31}P RMN (162 MHz, DMSO- d_6): δ 59,36, 57,52) y 5-p3 (sal diamónica, 0,7 mg, m/z: $[M+H]^+$ 739,9, HPLC-RT: 10,663 min) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que el compuesto 5-p1, usando el compuesto 5-1-p2 (76,5 mg, crudo) como material de partida.

Síntesis del compuesto 5-p4

El compuesto 5-p4 (sal diamónica, 1,41 mg, m/z: $[M+H]^+$ 739,9, HPLC-RT: 11,973 min) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 5-p1, usando el compuesto 5-1-p3 (100 mg, crudo) como material de partida.

Realización 9: Síntesis del intermedio 6-14



- 5 Etapa 1: Se disolvió tetraacetilribosa (150 g, 472 mmoles) en acetona (1 L) y se añadió yodo (11,9 g, 47,2 mmoles) a la misma a 0 °C. Después de la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución acuosa saturada de bisulfato de sodio se añadió a la solución de reacción para eliminar el exceso de yodo, y después se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-60 %/éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 6-1 (100 g) como un aceite amarillo. m/z: [M+H]⁺ 275,0.
- 10 Etapa 2: A la suspensión del intermedio 6-1 (100 g, 365 mmoles) en metanol (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (150 g, 1,09 mmoles). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar el intermedio 6-2 (60,3 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 191,0.
- 15 Etapa 3: A una solución del intermedio 6-2 (60 g, 316 mmoles) en piridina (300 ml) se le añadió DMTrCl (128 g, 379 mmoles) en pequeñas porciones a 0 °C bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo al 0-50 %/acetato de etilo) para proporcionar el intermedio 6-3 (150,3 g) como un sólido blanco.
- 20 Etapa 4: A una solución del intermedio 6-3 (150 g, 305 mmoles) en DMF (500 ml) se le añadió hidruro de sodio (18,3 g, 458 mmoles, al 60 %) bajo nitrógeno a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Al sistema de reacción se le añadió yodometano (56,3 g, 396 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 6-4 (150 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 507,1.
- 25 Etapa 5: A una solución del intermedio 6-4 (150 g, 296 mmoles) en diclorometano (500 ml) se le añadió DCA (344 g, 2,67 moles) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (300mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL x 2), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar el intermedio 6-5 (50,2 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 205,0.
- 30 Etapa 6: A una solución del intermedio 6-5 (50 g, 245 mmoles) en diclorometano (500 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (41,2 g, 294 mmoles) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después la reacción se inactivó mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (150 mL x 3), las
- 35

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL×2), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo al 0-70 %/acetato de etilo) para proporcionar el intermedio 6-6 (65,3 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 309,0.

5 Etapa 7: Se disolvió el intermedio 6-6 (65 g, 211 mmoles) en una solución acuosa de ácido trifluoroacético (150 ml, al 80 %), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y, a continuación, la solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL×3), la capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml x 2), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 6-7 (50,2 g) como un sólido blanquecino.

10 Etapa 8: A una solución del intermedio 6-7 (50 g, 187 mmoles) en piridina (150 ml) se le añadió lentamente anhídrido acético (114 g, 1,11 moles), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y después la solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL× 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL× 2), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo al 0-70 %/acetato de etilo) para proporcionar el intermedio 6-8 (60,2 g) como un sólido blanquecino.

15 Etapa 9: A una solución de 7-aminotiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (6,5 g, 38,7 mmoles) y el intermedio 6-8 (16,3 g, 46,4 mmoles) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió BSA (13,6 g, 116 mmoles), el sistema de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió TMSOTf (17,2 g, 77,4 mmoles) después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente y agitar a reflujo durante 72 h adicionales, y después a la solución de reacción se le añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL× 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 3/4) para proporcionar el intermedio 6-9 (5 g) como un sólido amarillo claro. m/z: [M+H]⁺ 461,0.

20 Etapa 10: A una solución del intermedio 6-9 (5 g, 10,9 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de benzoilo (5,3 g, 38 mmoles) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano (150 mL×3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el intermedio 6-10 (6,8 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 669,1.

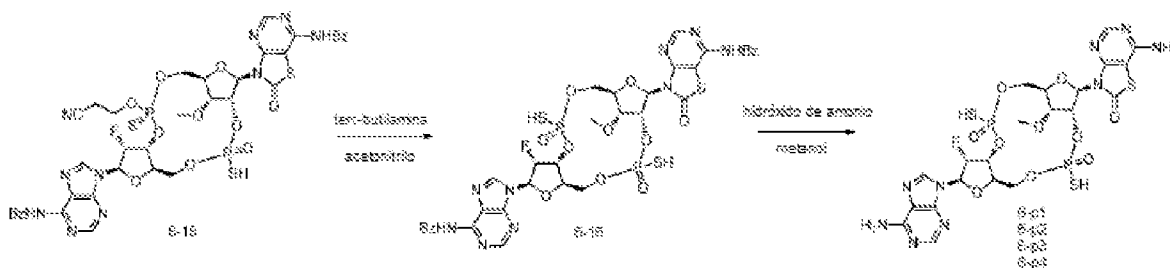
25 Etapa 11: A una solución del intermedio 6-10 (6,8 g, 10,1 mmoles) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metanol (60/20 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (36 ml, 1M) a 0 °C, el sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se neutralizó el pH a 6 con ácido acético. La solución de reacción se concentró a 1/3 del volumen total, el sólido se precipitó, se filtró, la torta de filtro se lavó con agua 3 veces, y después se secó al vacío para proporcionar el intermedio 6-11 (3,8 g) como un sólido amarillo. m/z: [M+H]⁺ 419,0.

30 Etapa 12: A una solución del intermedio 6-11 (3,8 g, 9,09 mmoles) en piridina (60 ml) se le añadió DMTrCl (3,6 g, 10,9 mmoles) bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el intermedio 6-12 (6 g) como un sólido amarillo claro.

35 Etapa 13: A una solución del intermedio 6-12 (5 g, 6,94 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió fosfito de difenilo (4,9 g, 20,8 mmoles), la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron sucesivamente a la misma trietilamina (2 ml) y agua (1 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (60 mL× 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de bicarbonato de sodio (al 5 %), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano = 1/10) para proporcionar el intermedio 6-13 (5,1 g, sal de trietilamina) como un sólido blanquecino. m/z: [M+H]⁺ 886,3.

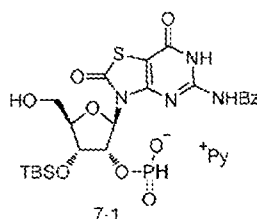
40 Etapa 14: A una solución del intermedio 6-13 (3 g, 3,39 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añadió una solución en diclorometano de DCA (0,6M, 50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se le añadieron trietilsilano (1 ml) y piridina (3 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min adicionales, el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 6-14 (2,5 g, sal de piridinio).

55

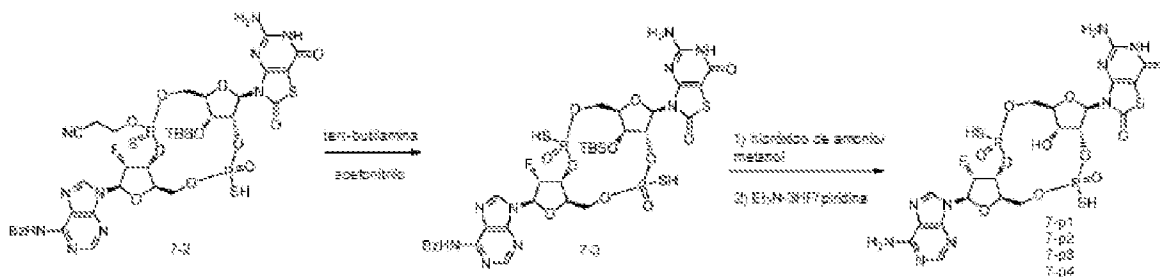
Realización 10: Síntesis de los compuestos 6-p1, 6-p2, 6-p3 y 6-p4

5 Etapa 1: A una solución del compuesto 6-15 (6-15 se obtuvo como una mezcla de estereoisómeros de la misma manera que en la Realización 4, etapas 1-4, usando los intermedios 6-14 y 4-3 como materiales de partida) (50 mg, 0,05 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió *tert*-butilamina (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 6-16 (40 mg). m/z : $[M+H]^+$ 948,0.

10 Etapa 2: A una solución del compuesto 6-16 (40 mg, crudo) en metanol (1 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (1 ml), la mezcla se agitó en un tubo sellado a 50 °C durante 5 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de ácido acético, la mezcla se liofilizó. El residuo se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4) para proporcionar el compuesto 6-p1 (sal diamónica, 3,6 mg, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, HPLC-RT: 10,814 min), 6-p2 (sal diamónica, 3,2 mg, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, HPLC-RT: 11,380 min), 6-p3 (sal diamónica, 3,9 mg, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, HPLC-TR: 10,370 min; 1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,36 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,39 (d, $J=51,6$ Hz, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 4,36-4,48 (m, 3H), 3,84-4,03 (m, 4H), 3,51 (s, 3H); ^{31}P RMN (162 MHz, D_2O): δ 56,49, 51,13; ^{19}F RMN (162 MHz, D_2O): δ -202,92.) y 6-p4 (sal diamónica, 2,3 mg, m/z : $[M+H]^+$ 740,0, HPLC-TR: 11,650 min), como sólidos blancos.

Realización 11: Síntesis del intermedio 7-1

20 El Intermedio 7-1 se obtuvo como un sólido amarillo de la misma manera que el Intermedio 2-8 de la Realización 3, usando tetraacetilribosa y 5-aminotiazolo[4,5-*d*]pirimidina-2,7(3*H*,6*H*)-diona (véase J. Med. Chem. 1990, 33, 407-415, compuesto 4) como materiales de partida. m/z : $[M+H]^+$ 599,1.

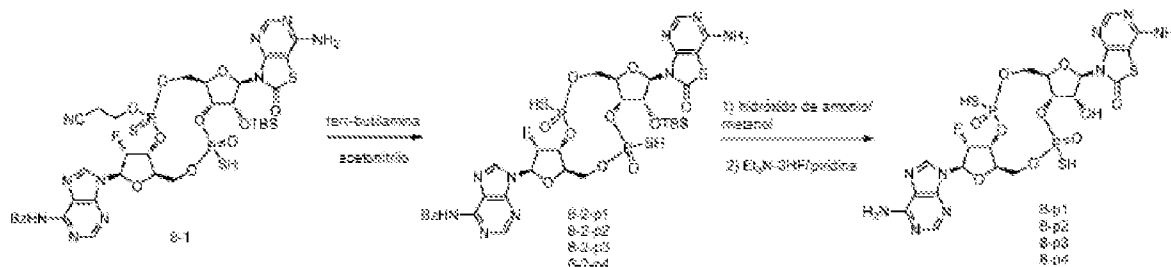
Realización 12: Síntesis de los compuestos 7-p1, 7-p2, 7-p3 y 7-p4

25 Etapa 1: A una solución del compuesto 7-2 (7-2 se obtuvo como una mezcla de estereoisómeros de la misma manera que en la Realización 4, etapas 1-4, usando los intermedios 7-1 y 4-3 como materiales de partida) (330 mg, 0,3 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió *tert*-butilamina (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 0~60 %) para proporcionar el compuesto 7-3 (100 mg) como un sólido blanco. m/z : $[M+H]^+$ 1.063,8.

30 Etapa 2: A la solución del compuesto 7-3 (100 mg, 94 μ moles) en metanol (2 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (2 ml), la solución de reacción se agitó en un tubo sellado a 55 °C durante 5 h, y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra

(2 ml) y después se disolvió en piridina (1 ml) y después se añadieron trietilamina (1 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,5 ml) al mismo bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución de hidróxido de amonio, y después se purificó directamente mediante HPLC-*prep* (método de separación 5) para proporcionar el compuesto 7-p1 (sal diamónica, 1,29 mg, m/z: [M+H]⁺ 741,3, HPLC-RT: 9,058 min), 7-p2 (sal diamónica, 4,41 mg, m/z: [M+H]⁺ 741,3, HPLC-RT: 9,590 min), 7-p3 (sal diamónica, 2,3 mg, m/z: [M+H]⁺ 741,3, HPLC-RT: 10,438 min) y 7-p4 (sal diamónica, 24 mg, m/z: [M+H]⁺ 741,7, HPLC-RT: 10,929 min), como sólidos blancos.

Realización 13: Síntesis de los compuestos 8-p1, 8-p2, 8-p3 y 8-p4



10 Etapa 1: A una solución del compuesto 8-1 (8-1 se obtuvo como una mezcla de estereoisómeros de la misma manera que en la Realización 4, etapas 1-4, usando los intermedios 2-9 y 4-3 como materiales de partida) (618 mg, 0,61 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió terc-butilamina (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 10-80 %) para proporcionar los compuestos 8-2-p1 (67 mg), 8-2-p2 (40 mg), 8-2-p3 (40 mg) y 8-2-p4 (87 mg), como sólidos blancos. m/z: [M+H]⁺ 1.047,7.

15 Etapa 2: A una solución del compuesto 8-2-p1 (50 mg, 52 μmoles) en metanol (1 ml) se le añadió solución de hidróxido de amonio (1 ml), la solución de reacción se agitó en un tubo sellado a 50 °C durante 4 h, y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (1 ml) y después se disolvió en piridina (1 ml) y después se añadieron trietilamina (1 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,5 ml) al mismo bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución de hidróxido de amonio, y después se purificó directamente mediante HPLC-*prep* (método de separación 5) para proporcionar el compuesto 8-p1 (sal diamónica, 7 mg, m/z: [M+H]⁺ 725,5, HPLC-RT: 11,702 min) como un sólido blanco.

25 Síntesis del compuesto 8-p2:

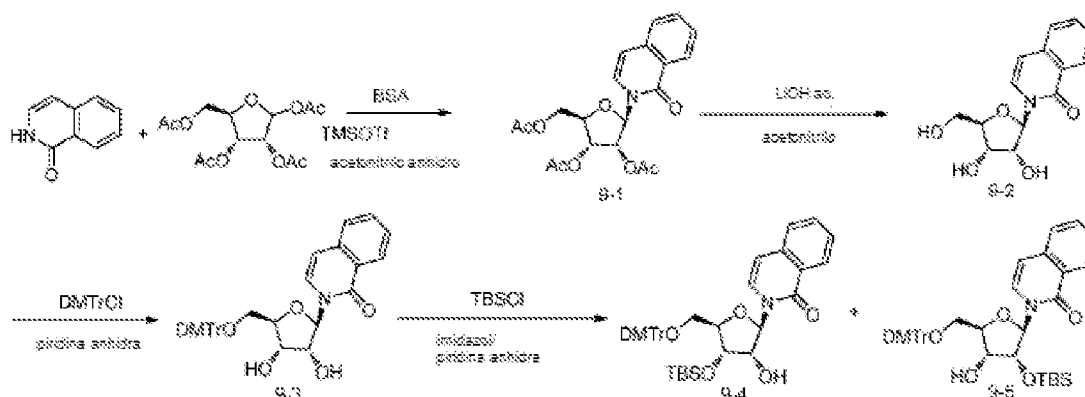
El compuesto 8-p2 (sal diamónica, 1,98 mg, m/z: [M+H]⁺ 725,6, HPLC-RT: 10,602 min) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 8-p1, usando el compuesto 8-2-p2 (40 mg, 0,04 mmoles) como material de partida.

Síntesis del compuesto 8-p3:

30 El compuesto 8-p3 (sal diamónica, 1,1 mg, m/z: [M+H]⁺ 726,1, HPLC-RT: 10,556 min) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 8-p1, usando el compuesto 8-2-p3 (40 mg, 0,04 mmoles) como material de partida.

Síntesis del compuesto 8-p4:

35 El compuesto 8-p4 (sal diamónica, 7,5 mg, m/z: [M+H]⁺ 725,6, HPLC-RT: 12,102 min) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 8-p1, usando el compuesto 8-2-p4 (80 mg, 0,08 mmoles) como material de partida.

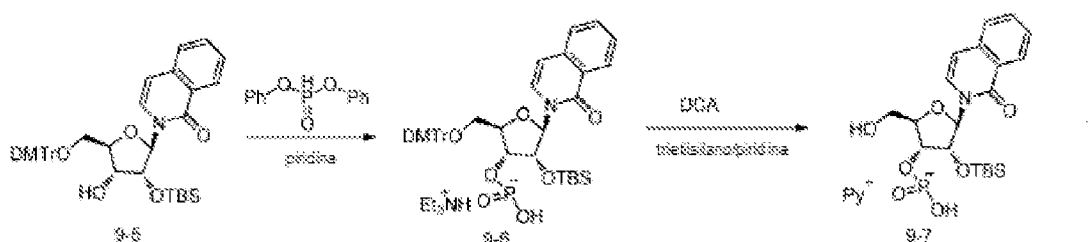
Realización 14: Síntesis de los intermedios 9-4 y 9-5

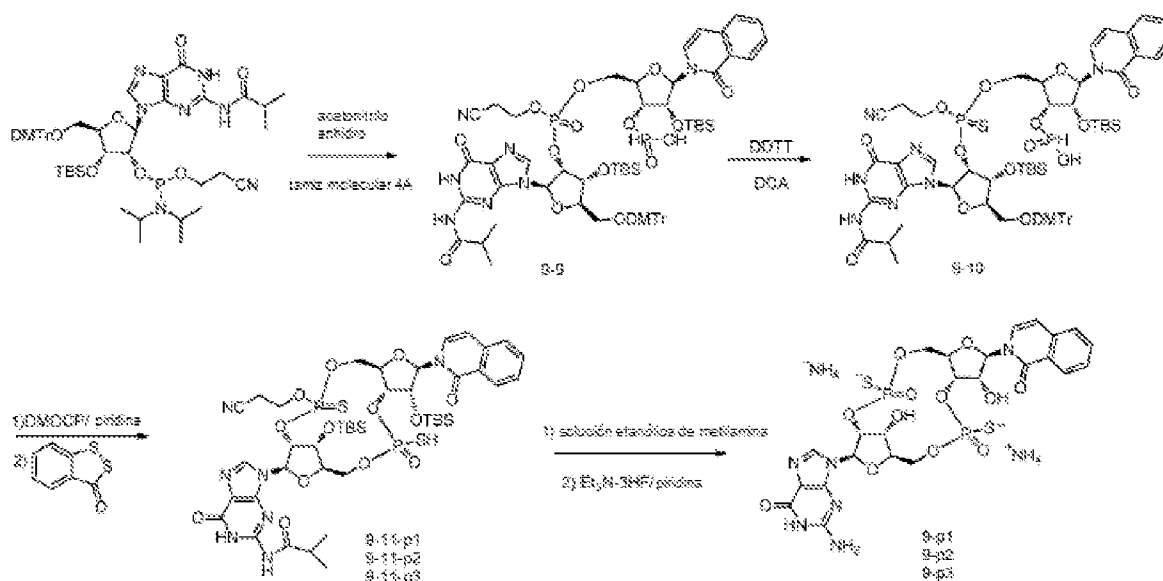
Etapa 1: La solución de isocarbosteirilo (25 g, 172 mmoles), tetraacetylribose (137 g, 431 mmoles) y BSA (105 g, 517 mmoles) en acetonitrilo anhidro se agitó a reflujo durante 1 h, y después se añadió TMSOTf (62 ml, 344 mmoles) a la misma después de que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó a reflujo durante 5 h adicionales, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la misma hasta ajustar el pH a aproximadamente 7 después la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL×3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar el intermedio 9-1 (41,1 g) como un aceite naranja. m/z: $[M+H]^+$ 404,0.

Etapa 2: A una solución del intermedio 9-1 (41,1 g, 102 mmoles) en acetonitrilo (300 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (510 ml, 1M) y después el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se precipitó una cantidad de sólido blanco, se filtró, la torta de filtro se lavó con agua 3 veces, y después se secó al vacío para proporcionar el intermedio 9-2 (18,5 g) como un sólido blanco. m/z: $[M+H]^+$ 278,0.

Etapa 3: El intermedio 9-2 (17,5 g, 63,1 mmoles) se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra y después se disolvió en piridina (100 ml) bajo nitrógeno. A la solución de reacción anterior se le añadió una solución en piridina de DMTCl (22,5 g, 66,3 mmol, 50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL×2) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el intermedio 9-3 (32,6 g) como un sólido blanquecino. m/z: $[M+Na]^+$ 602,0.

Etapa 4: El intermedio 9-3 (12 g, 20,7 mmoles) e imidazol (4,9 g, 72,5 mmoles) se sometieron a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra y después se disolvieron en piridina (50 ml) bajo nitrógeno, se le añadió TBSCl (3,4 g, 22,8 mmoles) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y se le añadió agua (50 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL×2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1~6/1) para proporcionar los intermedios 9-4 (4,3 g, sólido blanquecino, menos polar) 9-5 (3,5 g, sólido blanquecino, más polar). 9-4: m/z: $[M+Na]^+$ 716,0; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 6H), 7,26 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 4H), 6,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,37-3,35 (m, 1H), 0,82 (m, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H); 9-5: m/z: $[M+Na]^+$ 716,0; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,27 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,52 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 7H), 6,92 (d, $J=8,4$ Hz, 4H), 6,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 0,78 (m, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Realización 15: Síntesis de los compuestos 9-p1, 9-p2 y 9-p3



Etapa 1: A una solución del intermedio 9-5 (3,1 g, 4,47 mmoles) en piridina (20 ml) se añadió fosfito de difenilo (3,1 g, 13,4 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno, el sistema de reacción se agitó durante 0,5 h y después se le añadieron trietilamina (3 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con propan-2-ol/cloroformo (30 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/metanol/trietilamina = 100/5/1) para proporcionar el compuesto 9-6 (4,5 g, sal de trietilamina) como un sólido blanquecino. m/z: [M-H]⁻ 756,0.

Etapa 2: A una solución del compuesto 9-6 (3 g, 3,49 mmoles) en un disolvente mixto de diclorometano (28 ml) y agua (1 ml) se le añadió una solución en diclorometano de DCA (0,6 M, 46,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a la solución de reacción se le añadió trietilsilano (28 ml) y se agitó durante 1 h adicional. Cuando el color de la solución de reacción cambia de marrón a incoloro, se añadió piridina (28 ml) a la misma, el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 9-7 (3 g, sal de piridinio, producto crudo). m/z: [M+H]⁺ 445,0.

Etapa 3 y 4: El compuesto 9-7 (3 g, crudo) se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 mL) y luego se concentró bajo presión reducida, se repitió tres veces. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió tamiz molecular 4A (1 g) al mismo. Se disolvió 3'-TBDMS-ibu-rG fosforamidita (No. CAS: 1445905-51-0, 3,4 g, 3,49 mmoles) en acetonitrilo anhidro (15 ml) y se concentró a presión reducida, se repitió tres veces. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se añadió tamiz molecular 4A (2 g) al mismo. A una solución de 9-7 en acetonitrilo se le añadió lentamente la solución en acetonitrilo de 3'-TBDMS-ibu-rG fosforamidita a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se le añadió DDTT (697 mg, 3,42 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. El tamiz molecular se eliminó por filtración. A la mezcla se le añadió agua (1 ml) y después se añadió lentamente DCA (3,6 g, 27,9 mmoles) gota a gota, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió trietilsilano (28 ml) a la misma y se agitó durante 1 h adicional, se añadió piridina (28 ml) a la misma y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 50 %) para proporcionar el compuesto 9-10 (680 mg) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 1.053,9.

Etapa 5: A una solución del compuesto 9-10 (200 mg, 0,19 mmoles) en piridina anhidra (8 ml) se le añadió DMOPC (0,7 g, 3,8 mmoles) para una carga, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, a la solución de reacción anterior se le añadió 3H-1,2-benzoditioil-3-ona (38 mg, 0,23 mmoles), y después se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2,7 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5) para proporcionar el compuesto 9-11-p1 (13,5 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,023 min), 9-11-p2 (30,2 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,157 min) y 9-11-p3 (38,0 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,300 min), como sólidos blancos. m/z: [M+H]⁺ 1.067,9.

Etapa 6: El compuesto 9-11-p1 (10 mg, 0,094 mmoles) se disolvió en solución de metilamina en etanol (1 ml, 30 %) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina (0,5 ml), se le añadieron trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,25 ml), el sistema de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol, y después se añadió lentamente gota a gota una solución de hidróxido de amonio hasta ajustar el pH a 8~9. La mezcla resultante

se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5) para proporcionar el compuesto 9-p1 (4,07 mg, HPLC-RT: 11,311 min; m/z: [M+H]⁺ 716,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,26 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,51-6,47 (m, 2H), 6,22 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 5,90-5,82 (m, 2H), 5,52-5,51 (m, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H); ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-*d*₆): δ 56,49, 54,10) como un sólido blanco.

Síntesis de los compuestos 9-p2:

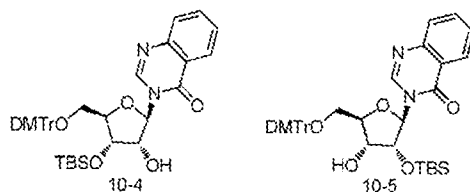
El compuesto 9-p2 (4,45 mg, HPLC-RT: 11,389 min; m/z: [M+H]⁺ 706,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,26 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,91-6,34 (m, 4H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,38-4,37 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 8H); ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-*d*₆): δ 59,18, 56,65, 54,32, 47,74) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 9-p1, usando el compuesto 9-11-p2 como material de partida y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5).

Síntesis de los compuestos 9-p3:

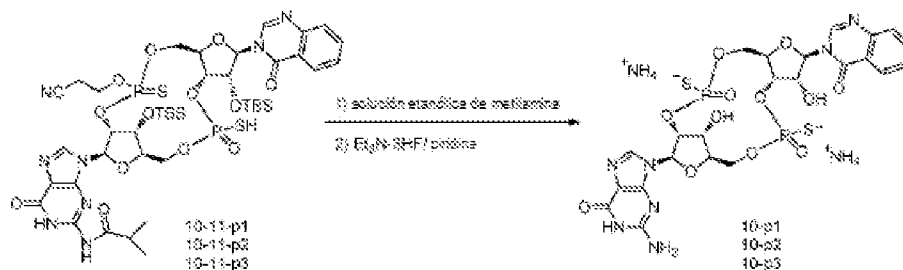
El compuesto 9-p3 (7,0 mg, HPLC-RT: 10,912 min; m/z: [M+H]⁺ 716,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,26 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 6,33 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,86 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 5,06-5,04 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 4H); ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-*d*₆): δ 57,77, 50,27) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 9-p1, usando el compuesto 9-11-p3 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5).

Realización 16: Síntesis de los compuestos 10-p1, 10-p2 y 10-p3

Síntesis de los intermedios 10-4 y 10-5:



Los intermedios 10-4 (2,0 g, más polar) y 10-5 (3,4 g, menos polar) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que los compuestos 9-4 y 9-5, usando quinazolin-4(3*H*)-ona como material de partida, m/z: [M+H]⁺ 695,0; 10-4: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,50 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,40 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 7H), 6,89-6,87 (m, 4H), 6,09 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 5,10 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,01-0,00 (s, 6H); 10-5: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 7H), 6,85 (d, *J*=8,0 Hz, 4H), 6,06-6,05 (m, 1H), 5,36 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 0,02-0,00 (s, 6H).



Síntesis de los compuestos 10-11-p1, 10-11-p2 y 10-11-p3: los compuestos 10-11-p1 (7,0 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,020 min), 10-11-p2 (26 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,170 min) y 10-11-p3 (19 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,350 min) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que en la Realización 15, etapas 1-5, usando el compuesto 10-5 como material de partida, y se purificaron mediante HPLC-*prep* (método de separación 6). m/z: [M+H]⁺ 1.068,9.

Síntesis del compuesto 10-p1:

Al compuesto 10-11-p1 (7,0 mg, 0,006 mmoles) se le añadió una solución de metilamina en etanol (1 ml, 30 %), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina anhidra (0,5 ml), se le añadieron trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,25 ml)

bajo nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con metanol y después se añadió lentamente gota a gota una solución de hidróxido de amonio hasta ajustar el pH a 8~9. La mezcla se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4) para proporcionar el compuesto 10-p1 (0,73 mg, HPLC-RT: 10,671 min, m/z: [M+H]⁺ 717,8) como un sólido blanco.

5 Síntesis del compuesto 10-p2:

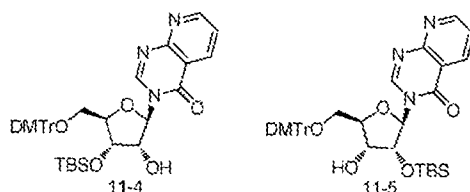
El compuesto 10-p2 (7,10 mg, HPLC-RT: 10,826 min; m/z: [M+H]⁺ 717,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,72-6,69 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 2H), 6,07-6,00 (m, 1H), 5,91-5,79 (m, 1H), 0,56 (s, 1H), 5,34-5,30 (m, 1H), 5,20-5,19 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,95-3,70 (m, 3H), 1,24 (s, 2H) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 10-p1, usando el compuesto 10-11-p2 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

Síntesis del compuesto 10-p3:

El compuesto 10-p3 (5,46 mg, HPLC-RT: 10,925 min; m/z: [M+H]⁺ 717,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,44 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,09 (d, *J*=4,0 Hz, 2H), 5,83 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,46-4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,14-3,95 (m, 5H), 3,79-3,76 (m, 1H), 1,24 (s, 2H) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 10-p1, usando el compuesto 10-11-p3 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

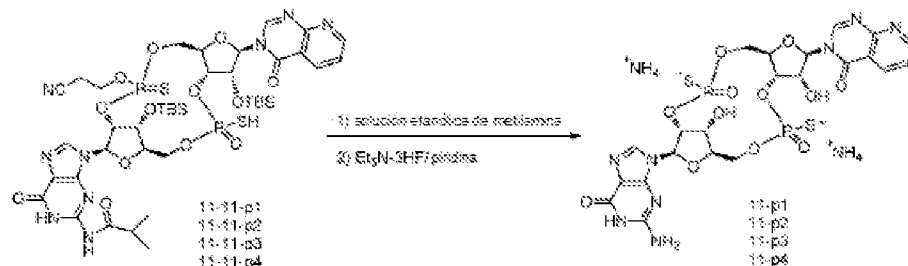
Realización 17: Síntesis de los compuestos 11-p1, 11-p2, 11-p3 y 11-p4

20 Síntesis de los intermedios 11-4 y 11-5:



Síntesis de los compuestos 11-4 y 11-5: los compuestos 11-4 (650 mg, más polar) y 11-5 (610 mg, menos polar) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que los compuestos 9-4 y 9-5, usando pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona como material de partida, m/z: [M+H]⁺ 696,0; 11-4: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,97 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 6,88 (d, *J*=12,0 Hz, 4H), 6,02 (s, 1H), 5,40 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); 11-5: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,94 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,41 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,86 (d, *J*=8,0 Hz, 4H), 6,00 (s, 1H), 5,13 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,39 (s, 6H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

30



Síntesis de los compuestos 11-11-p1, 11-11-p2, 11-11-p3 y 11-11-p4: los compuestos 11-11-p1 (27 mg), 11-11-p2 (15 mg), 11-11-p3 (19 mg) y 11-11-p4 (36 mg) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que en la Realización 15, etapas 1-5, usando el compuesto 11-5 como material de partida, y se purificaron mediante HPLC-*prep* (método de separación 6).

35

Síntesis del compuesto 11-p1:

Al compuesto 11-11-p1 (20 mg, 0,019 mmoles) se le añadió una solución de metilamina en etanol (2 ml, 30 %), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina anhidra (0,5 ml) y se añadieron trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,25 ml) al mismo bajo nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol, y después se añadió lentamente una solución de hidróxido de

40

amonio para bajar el pH a 8~9. La mezcla se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 7) para proporcionar el compuesto 11-p1 (2,45 mg, HPLC-RT: 8,963 min, m/z: [M+H]⁺ 718,8) como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 11-p2:

- 5 El compuesto 11-p2 (3,07 mg, HPLC-RT: 8,527 min, m/z: [M+H]⁺ 718,7) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 11-p1, usando el compuesto 11-11-p2 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5).

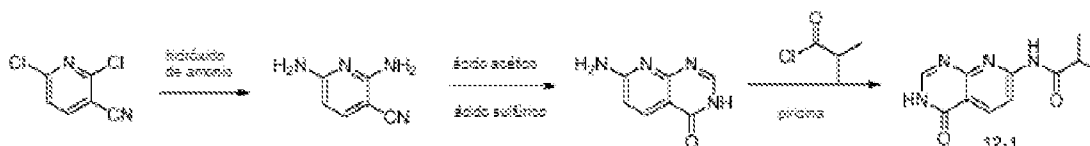
Síntesis del compuesto 11-p3:

- 10 El compuesto 11-p3 (1,28 mg, HPLC-RT: 9,103 min, m/z: [M+H]⁺ 719,1) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 11-p1, usando el compuesto 11-11-p3 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5).

Síntesis del compuesto 11-p4:

El compuesto 11-p4 (3,03 mg, HPLC-RT: 9,403 min, m/z: [M+H]⁺ 718,6) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 11-p1, usando el compuesto 11-11-p4 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5).

- 15 **Realización 18:** Síntesis del intermedio 12-1



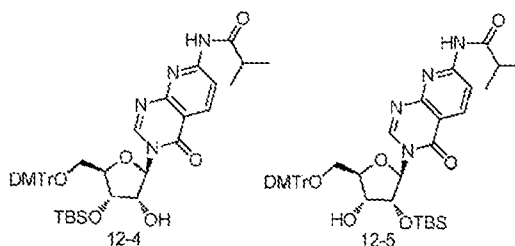
- 20 Etapa 1: Se cargaron 2,6-dicloronicotinonitrilo (25 g, 145 mmoles) y solución de hidróxido de amonio (250 ml) en un tubo sellado. El sistema de reacción se agitó a 120 °C durante 48 h y después se enfrió hasta 10 °C, el sólido se filtró y se lavó con agua fría, la torta del filtro se secó al vacío para proporcionar 2,6-diaminonicotinonitrilo (12,5 g) como un sólido amarillo claro. m/z: [M+H]⁺ 135,0.

- 25 Etapa 2: A una solución de 2,6-diaminonicotinonitrilo (12,5 g, 93,2 mmoles) en ácido acético (120 ml) se le añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (3 ml), el sistema de reacción se agitó a reflujo durante 9 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con solución de hidróxido de amonio, el sólido se filtró, la torta de filtro se lavó con agua fría, y se secó al vacío para proporcionar 7-aminopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (15,1 g) como un sólido amarillo claro. m/z: [M+H]⁺ 163,0.

- 30 Etapa 3: Se disolvió 7-aminopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (15,1 g, 93,1 mmoles) en piridina (1,5 l), se añadió lentamente cloruro de isobutirilo (29,7 g, 279 mmoles), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió agua (1,5 l) a la misma, la solución de reacción se extrajo con cloroformo/propan-2-ol (1,5 l), la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-6,2 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto 12-1 (11,9 g) como un sólido blanco. m/z: [M+H]⁺ 233,1.

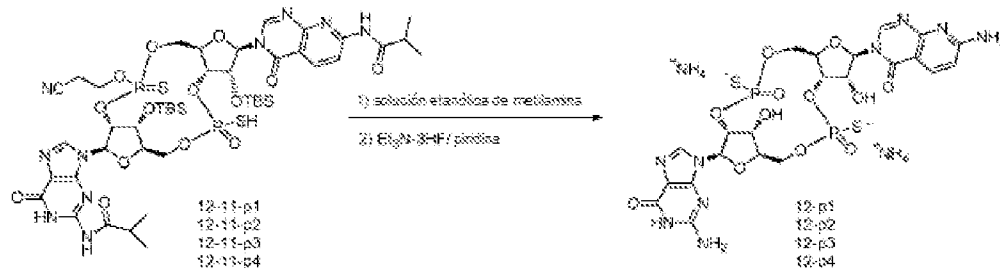
Realización 19: Síntesis de los compuestos 12-p1, 12-p2, 12-p3 y 12-p4

Síntesis de los intermedios 12-4 y 12-5:



- 35 Los intermedios 12-4 (1,73 g, más polar) y 12-5 (1,1 g, menos polar) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que los compuestos 9-4 y 9-5, usando el compuesto 12-1 como material de partida, m/z: [M+H]⁺ 781,0; 12-4: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,15 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 4H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 4H), 6,03 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J= 3,2 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,04 (s, 3H); 12-5: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
- 40

δ): 11,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J=8,4$ Hz, 4H), 6,90 (d, $J=8,4$ Hz, 4H), 6,04 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).



5

Síntesis de los compuestos 12-11-p1, 12-11-p2, 12-11-p3 y 12-11-p4: los compuestos 12-11-p1 (25 mg), 12-11-p2 (7 mg), 12-11-p3 (40 mg) y 12-11-p4 (32 mg) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que en la Realización 15, etapas 1-5, usando el compuesto 12-5 como material de partida, y se purificaron mediante HPLC-*prep* (método de separación 6).

10 Síntesis del compuesto 12-p1:

Al compuesto 12-11-p1 (25 mg, 19 μ moles) se le añadió solución de metilamina en etanol (2 ml, 30 %), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina anhidra (0,5 ml), se le añadieron trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,25 ml) bajo nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol, y después se añadió lentamente gota a gota una solución de hidróxido de amonio hasta ajustar el pH a 8-9. La mezcla se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4) para proporcionar el compuesto 12-p1 (0,9 mg, HPLC-RT: 8,891 min, m/z: $[M+H]^+$ 733,7) como un sólido blanco.

15

Síntesis del compuesto 12-p2:

El compuesto 12-p2 (0,5 mg, HPLC-RT: 8,571 min, m/z: $[M+H]^+$ 733,7) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 12-p1, usando el compuesto 12-11-p2 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

20

Síntesis del compuesto 12-p3:

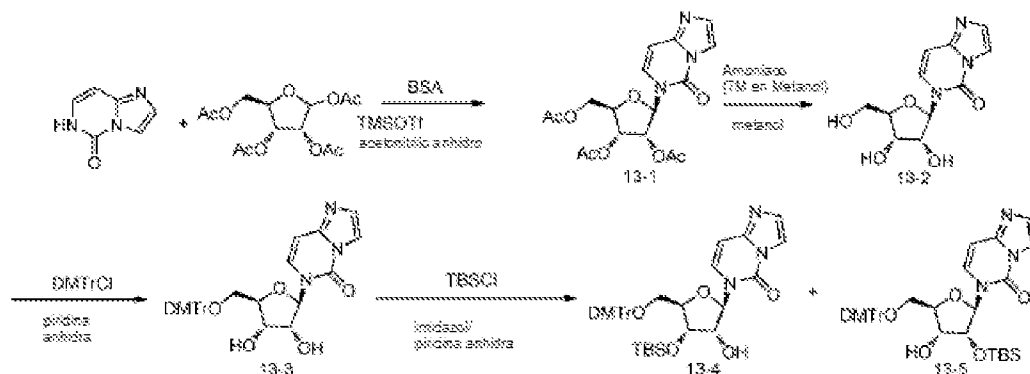
El compuesto 12-p3 (1,5 mg, HPLC-RT: 10,020 min, m/z: $[M+H]^+$ 733,8) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 12-p1, usando el compuesto 12-11-p3 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

25

Síntesis del compuesto 12-p4:

El compuesto 12-p4 (3,07 mg, HPLC-RT: 9,468 min, m/z: $[M+H]^+$ 733,8) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 12-p1, usando el compuesto 12-11-p4 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4)

30 **Realización 20:** Síntesis de los intermedios 13-4 y 13-5



Síntesis de imidazo[1,2-c]pirimidin-5(6*H*)-ona: La suspensión de citosina (18 g, 0,16 moles), solución acuosa de cloroacetaldehído (63,6 g, 0,32 moles, 40 %) y acetato de sodio (32,8 g, 0,40 moles) en agua (180 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h, y después el sistema de reacción se enfrió hasta 10 °C, el sólido se filtró y se lavó con agua fría, la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar imidazo[1,2-c]pirimidin-5(6*H*)-ona (17,8 g) como un sólido marrón. m/z: [M+H]⁺ 136,0.

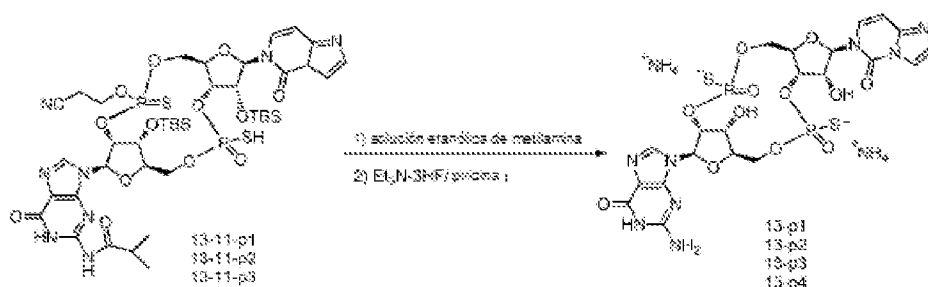
Etapa 1: A una suspensión de imidazo[1,2-c]pirimidin-5(6*H*)-ona (17,8 g, 0,13 mmoles), tetraacetilribosa (46,1 g, 0,14 mmoles) y BSA (39,7 g, 0,19 mmoles) en acetonitrilo (200 ml) se añadió TMSOTf (43,3 g, 0,19 moles) gota a gota a 0 °C, el sistema de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 13-1 (100 g, producto crudo) como un aceite marrón. m/z: [M+H]⁺ 394,0.

Etapa 2: El compuesto 13-1 (45 g, crudo) se disolvió en metanol (100 ml), se le añadió lentamente amoniaco en metanol (81,7 mL 7*M*), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, el sólido se filtró y se lavó con metanol, la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar el compuesto 13-2 (8 g) como un sólido marrón. m/z: [M+H]⁺ 268,0.

Etapa 3: El compuesto 13-2 (12,5 g, 5,76 mmoles) se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (20 ml) y después se disolvió en piridina (100 ml). A la solución de reacción anterior se le añadió DMTrCl (19,52 g, 5,76 mmoles) en pequeñas porciones a 0~5 °C bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL × 2), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano = 0-3 %) para proporcionar el compuesto 13-3 (16,65 g) como un sólido marrón. m/z: [M+Na]⁺ 570,0.

Etapa 4: El compuesto 13-3 (5,38 g, 9,44 mmoles) se sometió a deshidratación azeotrópica tres veces con piridina anhidra (20 ml) y después se disolvió en piridina (60 ml). A la mezcla se le añadieron TBSCl (2,13 g, 14,2 mmoles) e imidazol (2,25 g, 33,1 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL × 2), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-3 %/diclorometano) para proporcionar los compuestos 13-4 (1,32 g, menos polar) y 13-5 (3,68 g, más polar), como sólidos espumosos blancos. m/z: [M+H]⁺ 684,0; 13-4: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,88 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 9H), 6,92-6,90 (m, 4H), 6,68 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 5,90 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,33 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 4,50 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,15-4,14 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,28-3,26 (m, 2H), 0,77 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,12 (s, 3H). 13-5: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,92 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,36-7,21 (m, 9H), 6,88-6,86 (m, 4H), 6,68 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,81 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 5,63 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,27 (t, *J*= 4,8 Hz, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,20-3,16 (m, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

Realización 21: Síntesis de los compuestos 13-p1, 13-p2, 13-p3 y 13-p4



Síntesis de los compuestos 13-11-p1, 13-11-p2, 13-11-p3 y 13-11-p4: los compuestos 13-11-p1 (55 mg, LCMS-RT (Thermo): 1,874, 1,944 min), 13-11-p2 (25 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,030 min) y 13-11-p3 (11 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,170 min) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que en la Realización 15, etapas 1-5, usando el compuesto 13-5 como material de partida, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (acetonitrilo/solución acuosa de bicarbonato de amonio (10 mmoles/l) = 40 %). m/z: [M+H]⁺ 1.057,9.

Síntesis de los compuestos 13-p1 y 13-p2:

El compuesto 13-11-p1 (43 mg, 0,04 mmoles) se disolvió en una solución de metilamina en etanol (3 ml, 30 %) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina anhidra (0,5 ml), se le añadieron trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,25 ml) bajo nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol y se añadió lentamente gota a gota una solución de hidróxido de amonio hasta ajustar el pH a 8~9. La mezcla se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5) para proporcionar los compuestos 13-p1 (2,28 mg, HPLC-

RT: 6,048 min, m/z: $[M+H]^+$ 706,8) y 13-p2 (0,68 mg, HPLC-RT: 7,781 min, m/z: $[M+H]^+$ 706,8), como sólidos blancos.

Síntesis del compuesto 13-p3:

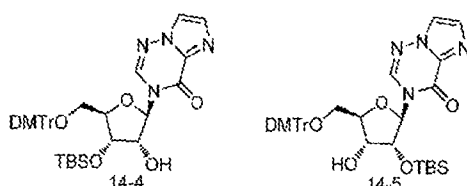
5 El compuesto 13-p3 (3,82 mg, HPLC-RT: 6,445 min, m/z: $[M+H]^+$ 706,8) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que los compuestos 13-p1/13-p2, usando el compuesto 13-11-p2 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

Síntesis del compuesto 13-p4:

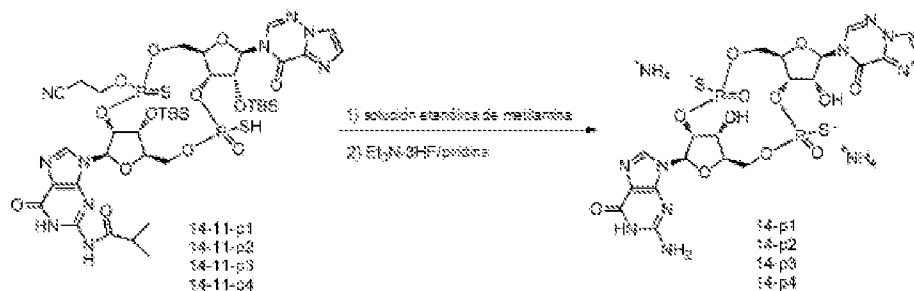
El compuesto 13-p4 (4,03 mg, HPLC-RT: 10,395 min, m/z: $[M+H]^+$ 706,8) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que los compuestos 13-p1/13-p2, usando el compuesto 13-11-p3 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5).

10 **Realización 22:** Síntesis de los compuestos 14-p1, 14-p2, 14-p3 y 14-p4

Síntesis de los intermedios 14-4 y 14-5:



15 Los intermedios 14-4 (1,3 g, más polar) y 14-5 (0,56 g, menos polar) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que los compuestos 13-4 y 13-5, usando imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (No. CAS: 865444-76-4) como material de partida, m/z: $[M+H]^+$ 685,0.



20 Síntesis de los compuestos 14-11-p1, 14-11-p2, 14-11-p3 y 14-11-p4: los compuestos 14-11-p1 (5 mg, LCMS-RT (Thermo): 1,850 min), 14-11-p2 (17 mg, LCMS-RT (Thermo): 1,880 min), 14-11-p3 (22 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,020 min) y 14-11-p4 (18 mg, LCMS-RT (Thermo): 2,140 min) se obtuvieron como sólidos blancos de la misma manera que en la Realización 15, etapas 1-5, usando el compuesto 14-5 como material de partida, y se purificaron mediante HPLC-*prep* (método de separación 7). m/z: $[M+H]^+$ 1.059,0.

Síntesis del compuesto 14-p1:

25 El compuesto 14-11-p1 (5,0 mg, 0,05 mmoles) se disolvió en una solución de metilamina en etanol (3,0 ml, 30 %), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina anhidra (0,5 ml), se le añadieron trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,3 ml) bajo nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol y después se añadió lentamente gota a gota una solución de hidróxido de amonio hasta ajustar el pH a 8~9. La mezcla se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 5) para proporcionar el compuesto 14-p1 (3,65 mg, HPLC-RT: 1,914 min, m/z: $[M+H]^+$ 707,5) como un sólido blanco.

30 Síntesis del compuesto 14-p2:

El compuesto 14-p2 (17,5 mg, HPLC-RT: 3,123 min, m/z: $[M+H]^+$ 707,5) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 14-p1, usando el compuesto 14-11-p2 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

Síntesis del compuesto 14-p3:

35 El compuesto 14-p3 (1,04 mg, HPLC-RT: 3,193 min, m/z: $[M+H]^+$ 707,5) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 14-p1, usando el compuesto 14-11-p3 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

Síntesis del compuesto 14-p4:

El compuesto 14-p4 (1,04 mg, HPLC-RT: 36,036 min, m/z: [M+H]⁺ 707,5) se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que el compuesto 14-p1, usando el compuesto 14-11-p4 como material de partida, y se purificó mediante HPLC-*prep* (método de separación 4).

5 Realizaciones de bioensayos

Realización 1: Ensayo de activación de IFN tipo 1

Se sembraron en placas células duales THP-1 (Invivogen) como 100.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, y luego se añadió 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) y la concentración final de PMA fue de 30 ng/ml. Después de 24 h de incubación, las células se lavaron con medio fresco dos veces, y se añadieron compuestos con diluciones de 3 veces a pocillos apropiados. Los compuestos se diluyeron con tampón PB (HEPES 50 mM, KCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, DTT 0,1 mM, sacarosa 85 mM, ATP 1 mM, GTP 0,1 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % y digitonina 5 µg/ml) y la dosis superior fue 10 µM, la dosis mínima fue 0,0015 µM. Las células se incubaron durante 30 min, y después se lavaron con medio fresco dos veces más. Añadir medio nuevo, y las células se incubaron durante 24 h adicionales. Después de la incubación, se añadieron 10 µl de sobrenadante y 50 µl de QUANTI-Luc (Invivogen) a una placa de 96 pocillos, se leyó la fluorescencia con TECAN. El nivel de expresión de IFN fue proporcional a la intensidad de la fluorescencia. Se dibujó la curva con Graphpad Prism y se analizó la CE₅₀ de los compuestos.

No. de Compuesto	CE ₅₀ (µM)	No. de Compuesto	CE ₅₀ (µM)
1-p1	>10	8-p3	99,53
1-p2	>10	8-p4	38,80
1-p3	>10	9-p1	>100
1-p4	25,615	9-p2	>100
2-p1	45,755	9-p3	4,865
2-p2	>100	10-p1	70,69
2-p3	97,411	10-p2	118,8
2-p4	2,077	10-p3	0,494
4-p1	6,834	11-p1	60,81
4-p2	0,625	11-p2	9,805
4-p3	0,417	11-p3	17,50
5-p1	>10	11-p4	0,421
5-p2	51,981	12-p1	>100
5-p3	58,238	12-p2	19,01
5-p4	3,223	12-p3	8,628
6-p1	2,273	12-p4	0,565
6-p2	1,063	13-p1	188,1
6-p3	0,429	13-p2	351,6
6-p4	0,311	13-p3	176,0
7-p1	3,464	13-p4	4,991
7-p2	40,62	14-p1	>100
7-p3	0,275	14-p2	>100
7-p4	2,307	14-p3	40,35
8-p1	>100	14-p4	21,52
8-p2	>100	Ref,1	2,942

Realización 2: Ensayo de secreción de IFN β por STING

Se sembraron en placas 40 μ l de células THP-1 (ATCC) como 16.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (Corning, 3596). Se añadieron compuestos con diluciones de 3 veces a pocillos apropiados. Los compuestos se diluyeron con tampón (RPMI1640 +L-glutamina 2mM + 1x aminoácidos no esenciales + piruvato sódico 1 mM + suero bovino fetal al 0,5 %), y la dosis superior del compuesto fue 100 μ M, la dosis mínima fue 1,23 μ M. Después de 5 h de incubación, se añadieron 2 μ l de sobrenadante a una placa de 384 pocillos (Greiner, Cat: 784075) y se detectó la secreción de IFN- β con el kit de IFN- β AlphaLISA (PerkinElmer, Cat: AL577C). Se preparó tampón 1x para diluir el receptor y donante, y después se añadieron 4 μ l de 20 μ g/ml de receptor AlfaLISA anti-pIFN β a cada pocillo. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 4 μ l de anticuerpo anti-pIFN β biotinilado 2 nM a una placa de 384 pocillos, se incubó durante la noche a 4 °C. Se añadieron 10 μ l de tampón estreptavidina (SA) 40 μ g/ml que se diluyó con tampón 1x y después se incubó a temperatura ambiente durante 30 min. La fluorescencia se leyó con TECAN. El nivel expresado de IFN- β fue proporcional a la intensidad de la fluorescencia. Se dibujó la curva con Graphpad Prism y analizó la CE₅₀ de los compuestos.

No. de Compuesto	CE ₅₀ (μ M)
2-p4	47,64
4-p2	36,22
4-p3	94,39
6-p2	58,09
6-p3	9,84
6-p4	9,40

15 **Realización 3:** Estudio de eficacia en un modelo de xenoinjerto de tumor de colon CT-26 en ratones

Cultivo celular: Las células tumorales de colon CT26 (ATCC) se mantuvieron in vitro como un cultivo en monocapa en medio RPMI1640 suplementado con suero bovino fetal al 10 % a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Las células tumorales se subcultivaron rutinariamente dos veces por semana mediante tratamiento con tripsina-EDTA. Las células que crecían en una fase de crecimiento exponencial se recogieron y se contaron para la inoculación del tumor.

20 Animales: ratones desnudos BALB/c, 6-8 semanas, 19-22 g, proveedor de animales: Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

Se establecieron 4 grupos como sigue:

Grupo	No.	Tratamiento	Dosis	Ruta de Dosificación	Planificación Real
1	8	Vehículo	--	i.t.	Q3D x 3 dosis
2	8	Ref. 1	2 mg/kg	i.t.	Q3D x 3 dosis
3	8	Compuesto 6-p3	1 mg/kg	i.t.	Q3D x 3 dosis
4	8	Compuesto 6-p3	2 mg/kg	i.t.	Q3D x 3 dosis

Nota: i.t.: inyección intratumoral, Q3D: una vez cada 3 días

25 Método experimental: Cada ratón se inoculó por vía subcutánea con células tumorales CT-26 (1×10^5) en 0,1 ml sobre la región del flanco derecho. El crecimiento del tumor se observó regularmente, cuando el volumen del tumor alcanzó 150 mm³ los ratones se aleatorizaron basándose en el volumen tumoral y el peso corporal, y se trataron según la planificación. El peso y el tamaño tumoral de los ratones se midieron 2-3 veces a la semana durante todo el experimento.

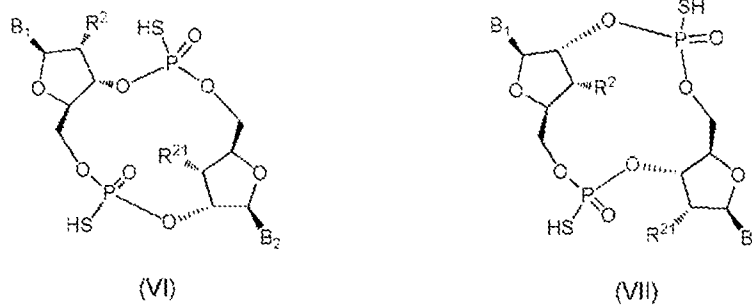
30 Fórmula del tamaño tumoral: Volúmenes tumorales (mm³)= 0,5x(diámetros largos del tumor x diámetros cortos del tumor²)

Las curvas de crecimiento tumoral de 4 grupos diferentes se muestran en la Figura 1. El resultado indicó que en comparación con el control positivo Ref.1, el compuesto de la divulgación puede mostrar mejor eficacia en el modelo de tumor de colon subcutáneo CT-26 en ratones.

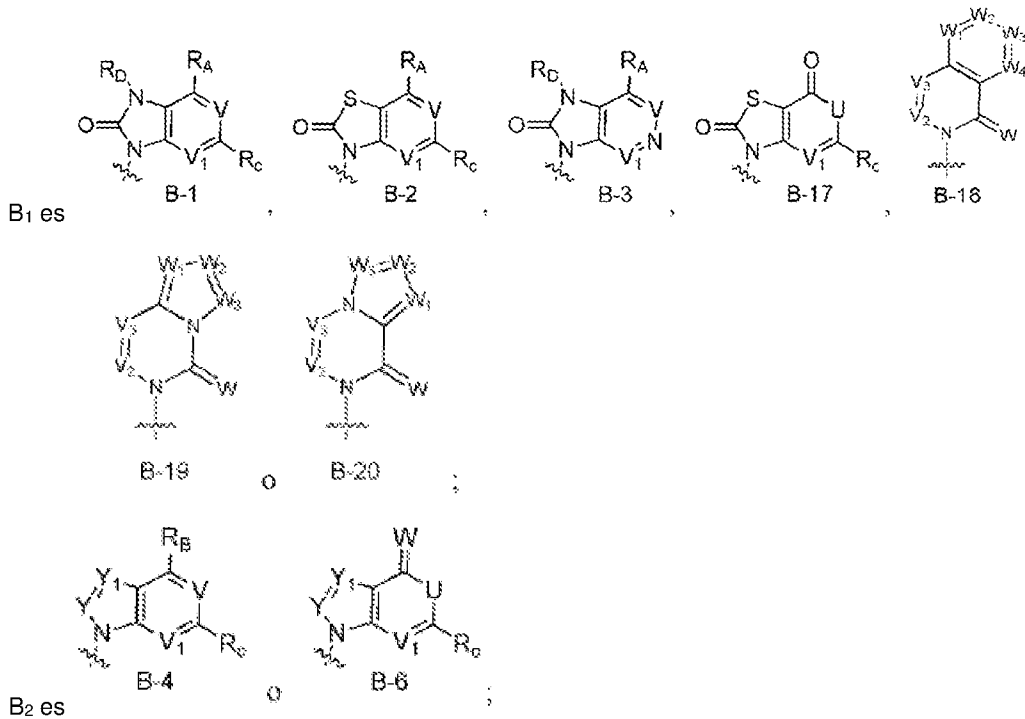
35 Nota: La Ref. 1 usada en realizaciones de los bioensayos 1 y 3 fue MLRR-CDA (sal de amoniaco), No. CAS: 1638750-96-5, el método de síntesis podría referirse a la solicitud de patente PCT WO2014/189805A1, compuesto 22.

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de dinucleótido cíclico (I), un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que se muestra como el compuesto de fórmula (VI) o (VII), el isómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde



10 R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, azido, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquiltio C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , $OC(O)R^a$ u OR^a ; el alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o alquilo C_{1-6} , no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, azido, y ciano;

15 R^{21} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, azido, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquiltio C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , $OC(O)R^a$ u OR^a ; el alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, azido, y ciano;pág

Y e Y_1 son independientemente CR_E o N;

U es $CHR_{E'}$ o NR_D ;

V, V_1 , V_2 y V_3 son cada uno independientemente $CR_{E''}$ o N;

20 W es O o S;

W_1 , W_2 , W_3 y W_4 son cada uno independientemente N o $CR_{F'}$;

cada uno de R_A , R_B , R_C , R_E , $R_{E'}$, $R_{E''}$ y R_F son independientemente H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, R^c , $-SR^c$, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^c$, $-N(R^b)C(O)OR^c$,

$-N(R^a)C(O)NR^bR^c$, $-NR^bS(O)_2R^c$, $-NR^bC(=NH)R^c$, $-NR^bC(=NR^c)NH_2$, $-S(O)_{1-2}R^c$, $-S(O)_2NR^bR^c$ o $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$;

cada uno de R_D y $R_{D'}$ es independientemente H o R^c ;

cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alqueno C_{2-6} , alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , cicloalquil-alquilo C_{1-6} , o heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} ;

5

cada R^c es independientemente H, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-8} sustituido o no sustituido, alquilo C_{2-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros-alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; el alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-8} , alquilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-10 miembros-alquilo C_{1-6} , o heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con uno o más R^d ;

10

cada R^d es independientemente halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-N_3$, $-SR^e$, $-OR^e$, $-C(O)R^e$, $-NR^eR^e$, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido; el arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 3-10 miembros no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y halo-alcoxi C_{1-4} ;

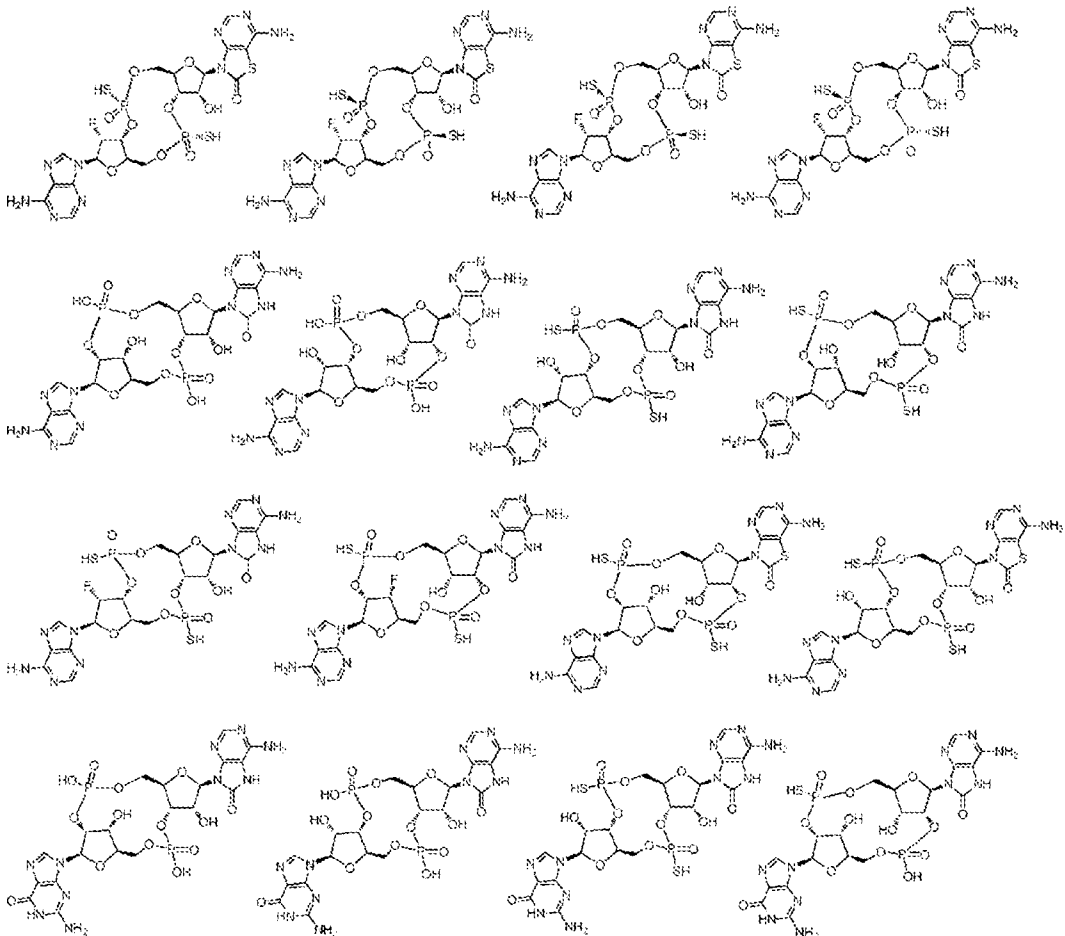
15

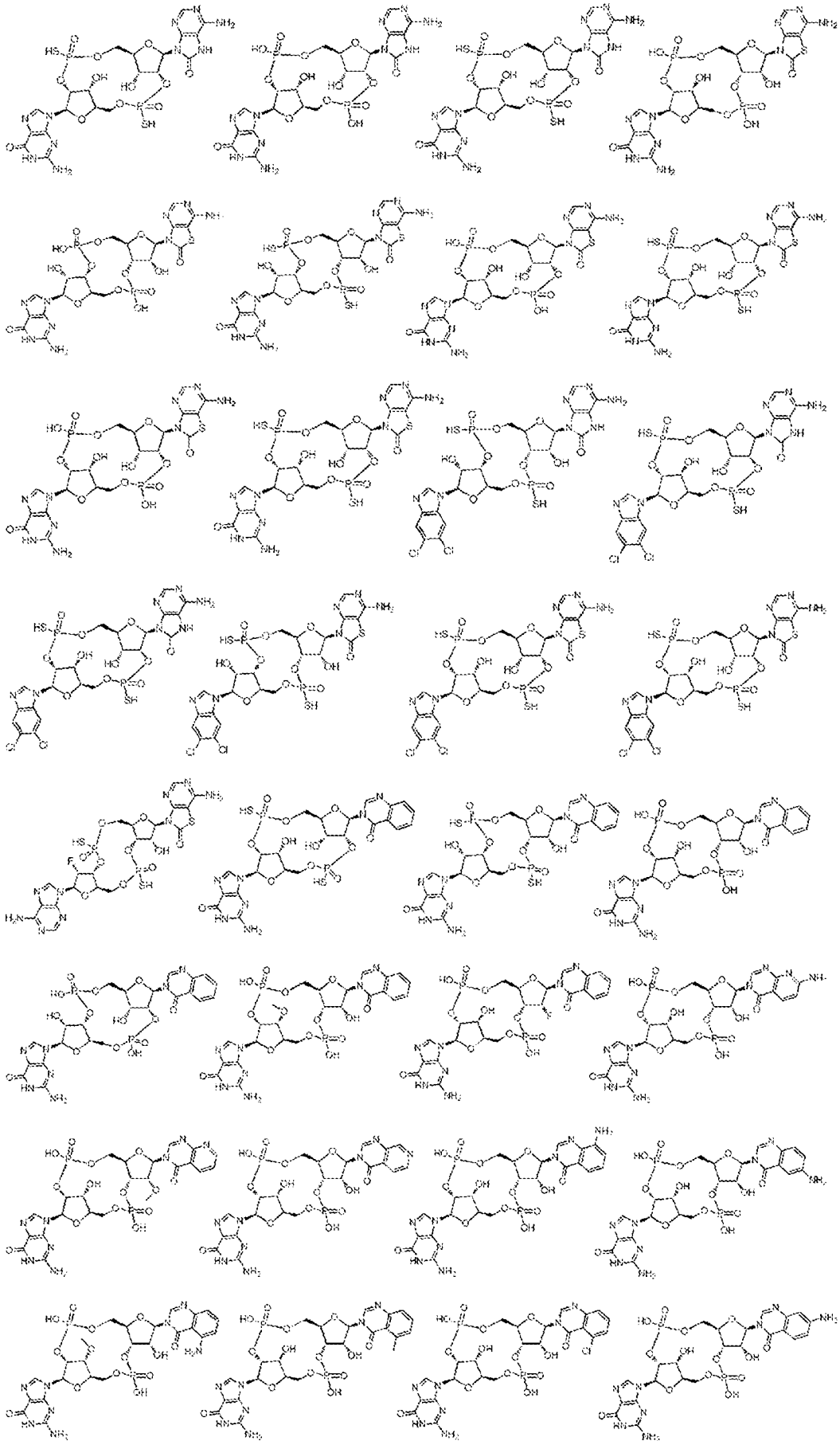
20

cada uno de R^e y R^e es independientemente alqueno C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , alquilo C_{1-10} , halo-alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C_{1-6} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , cicloalquil-alquilo C_{1-6} , o heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} ;

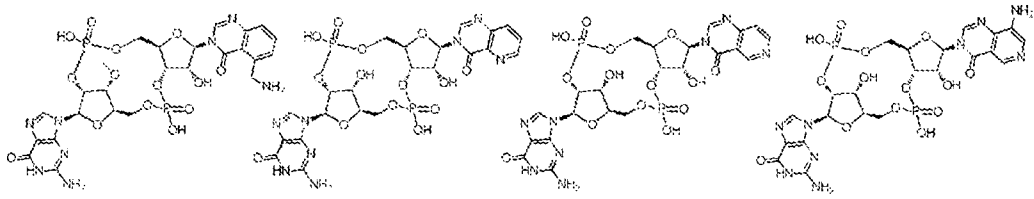
o que es cualquiera de las estructuras siguientes, el isómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable de mismo:

25



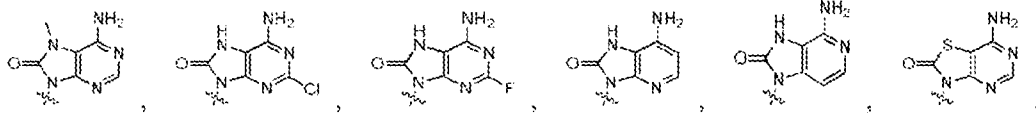
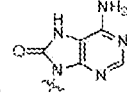


5

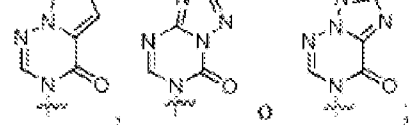
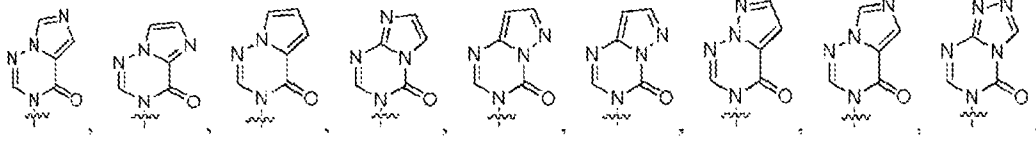
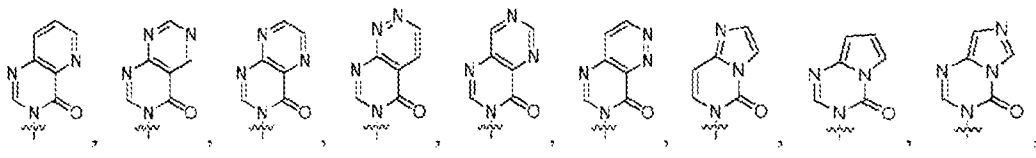
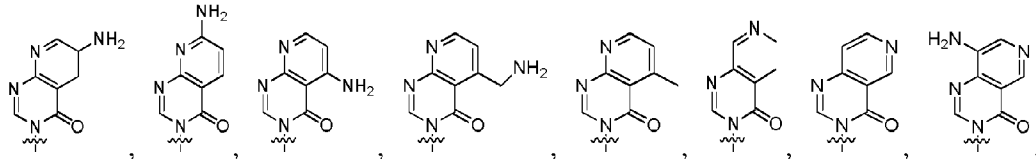
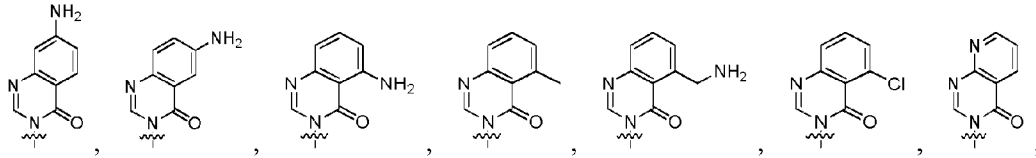
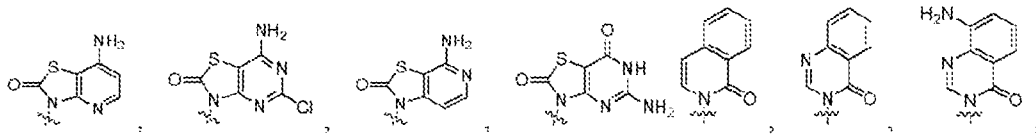


2. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la

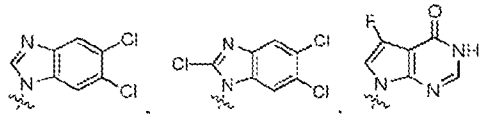
reivindicación 1, en donde B₁ es una cualquiera de las estructuras siguientes:



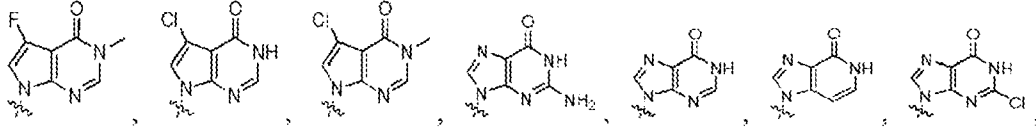
5

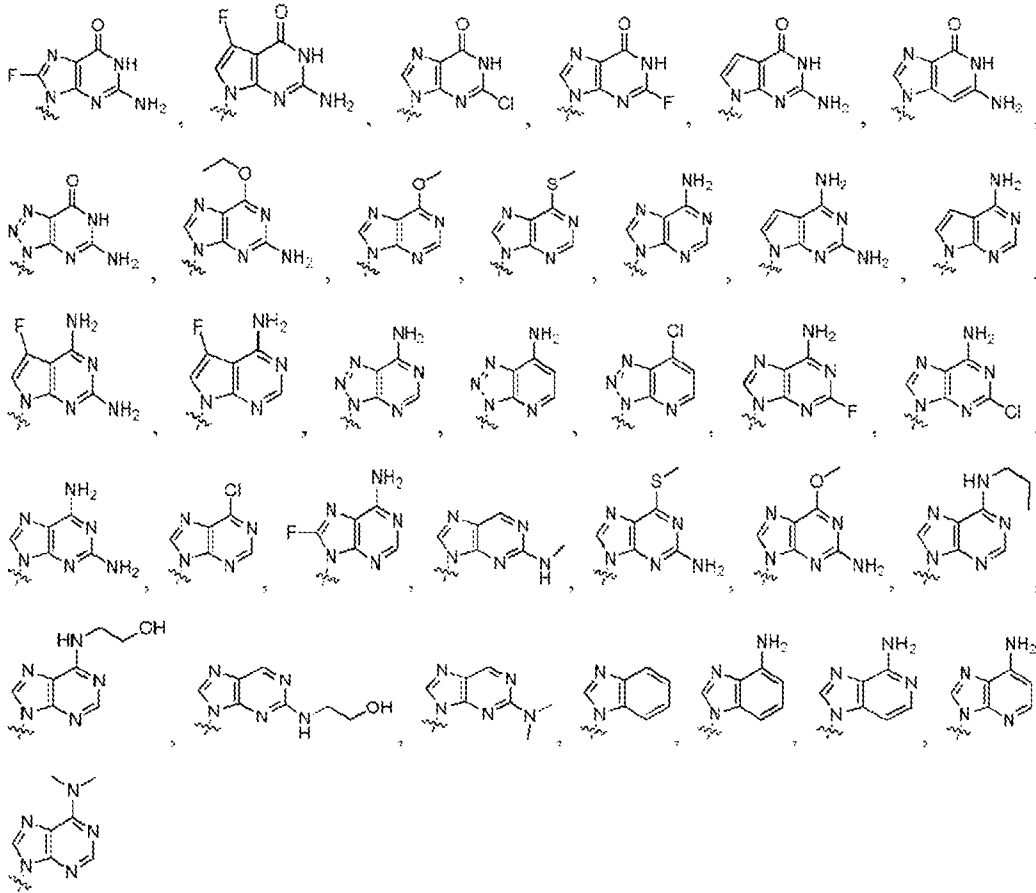


10



y/o, B₂ es una cualquiera de las estructuras siguientes:





5

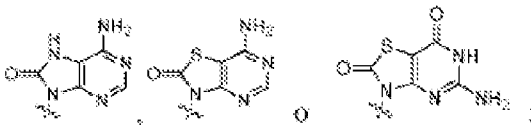
3. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde

R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ;

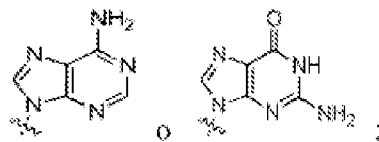
10 y/o, R^{21} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ;

y/o, cada R^a es independientemente alquilo C_{1-4} o halo-alquilo C_{1-4} .

4. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde



15 B_2 es

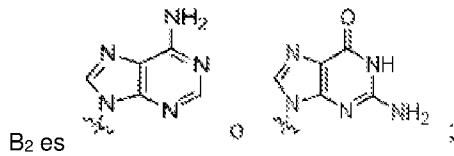
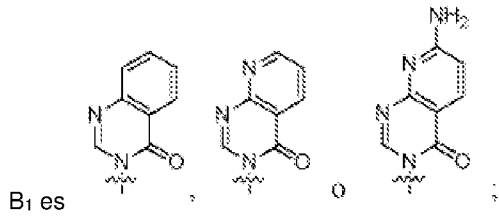


R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ;

R^{21} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a ;

cada R^a es independientemente alquilo C_{1-4} o halo-alquilo C_{1-4} .

20 5. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde



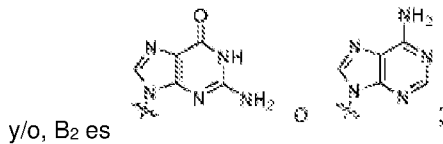
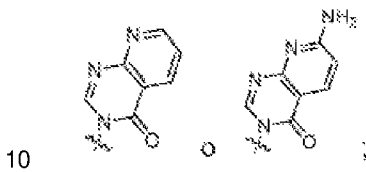
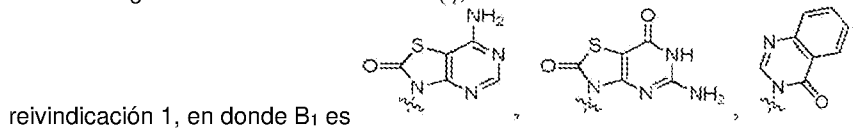
R² es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a;

R²¹ es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo u OR^a;

5 cada R^a es independientemente alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄.

6. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde la estéreo-configuración de P es (Sp, Sp), (Sp, Rp), (Rp, Rp) o (Rp, Sp).

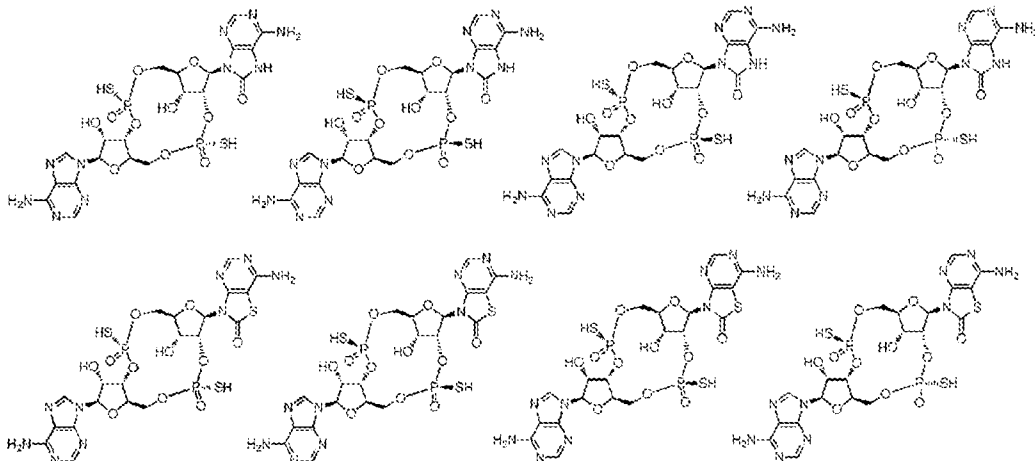
7. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la

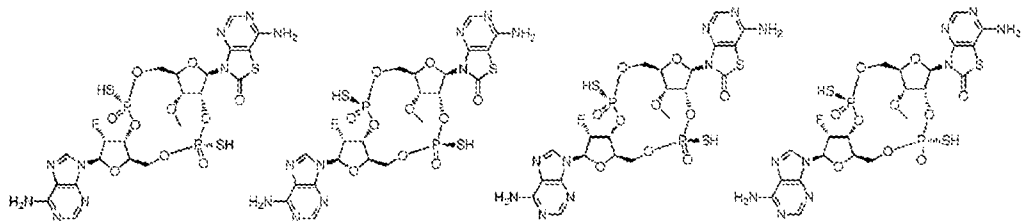
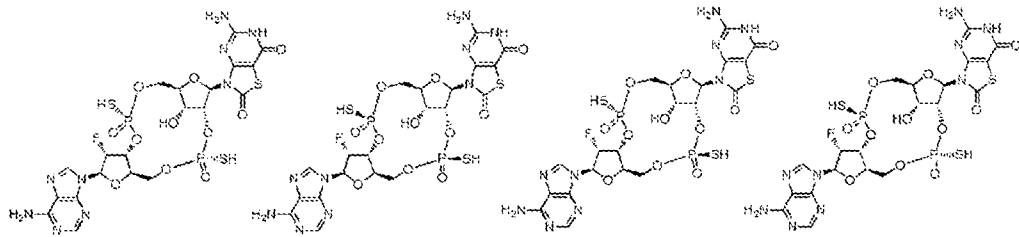
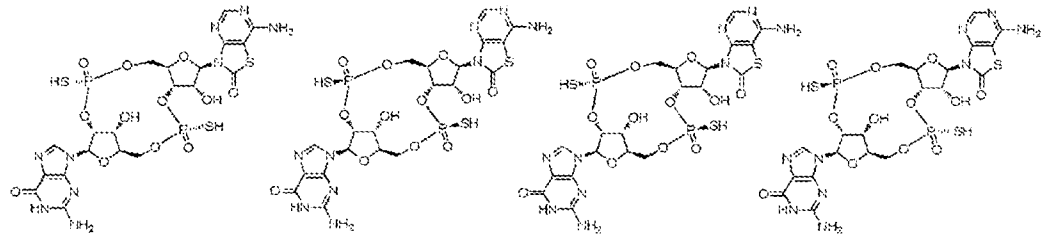
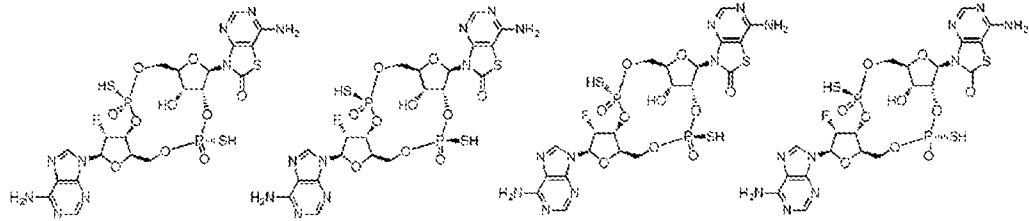
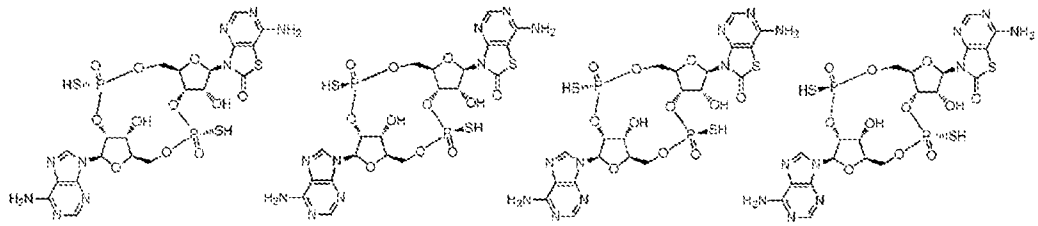


en la Fórmula VI, R² es -OH; R²¹ es -OH;

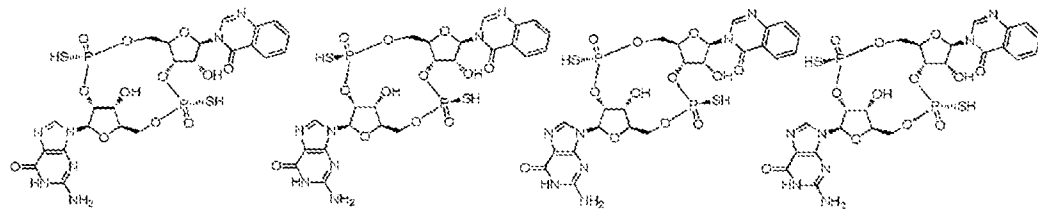
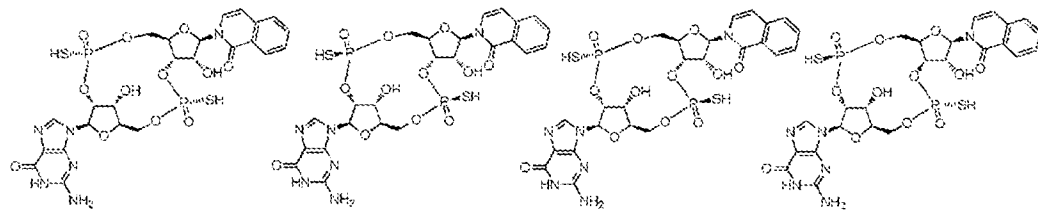
en la Fórmula VII, R² es -OH u -OCH₃; R²¹ es -OH o F.

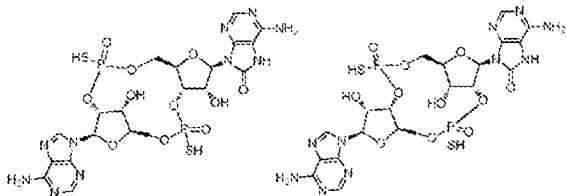
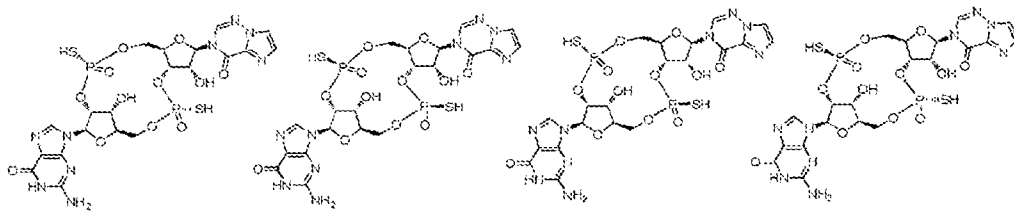
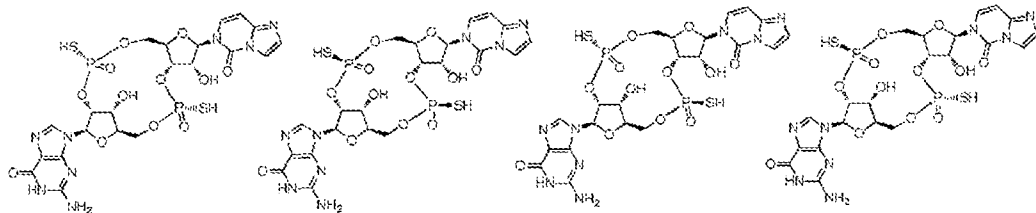
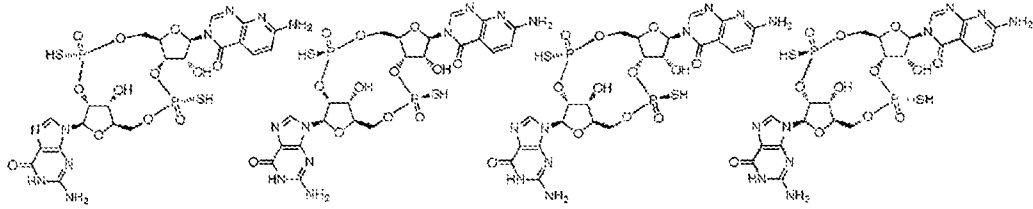
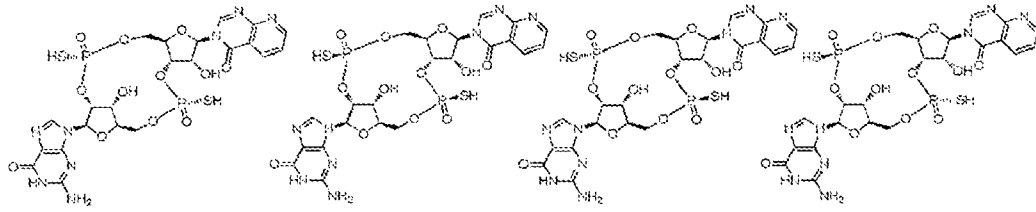
15 8. El análogo de dinucleótido cíclico (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es cualquiera de las siguientes estructuras:



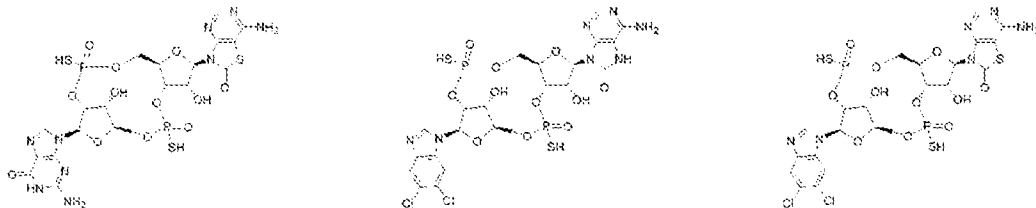
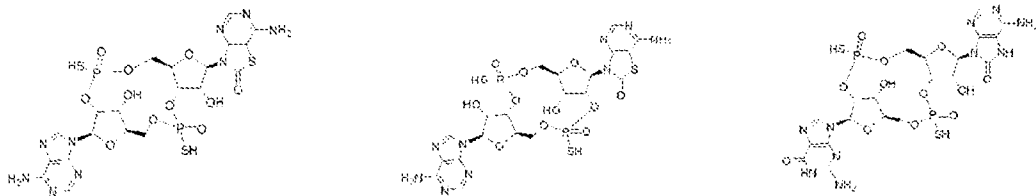
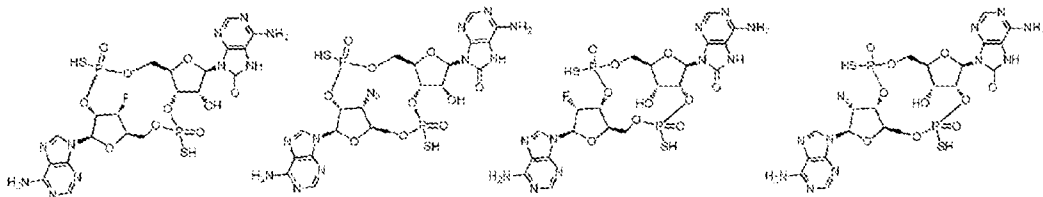


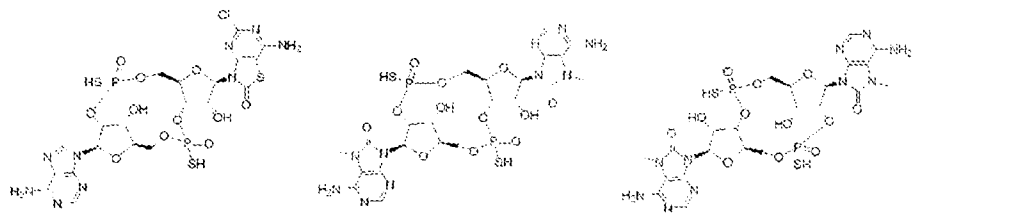
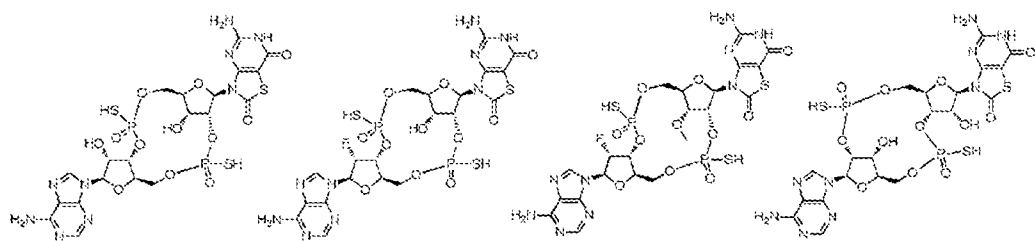
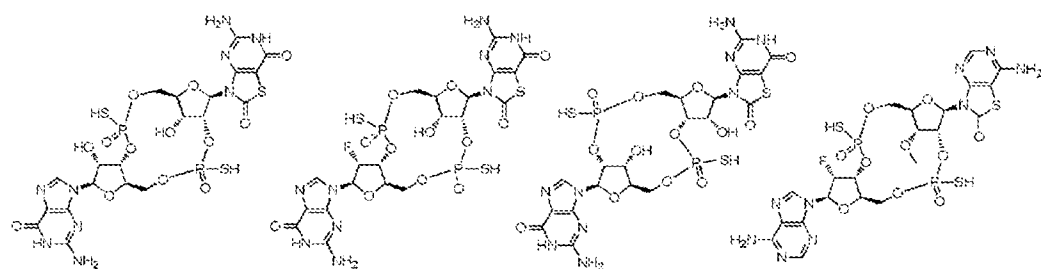
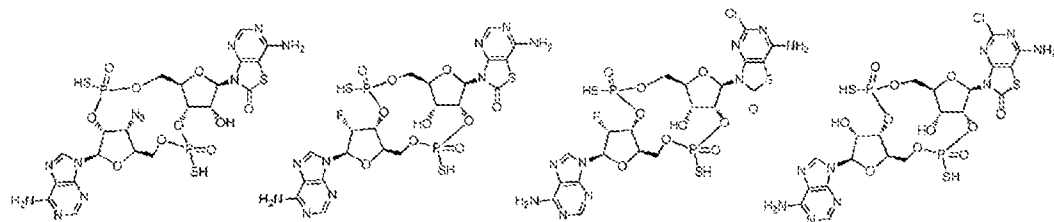
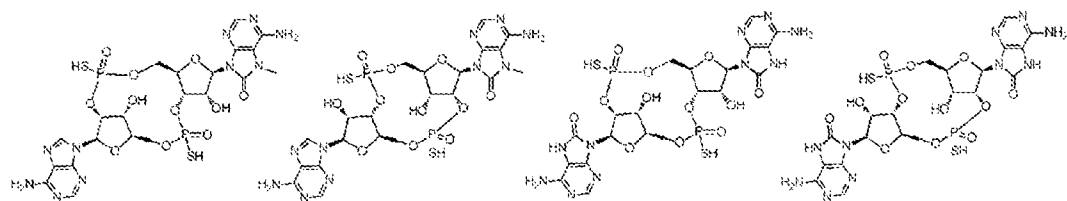
5



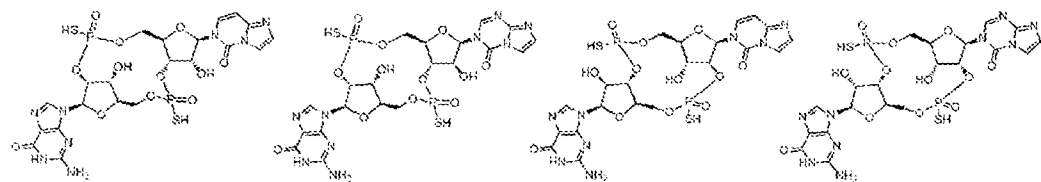
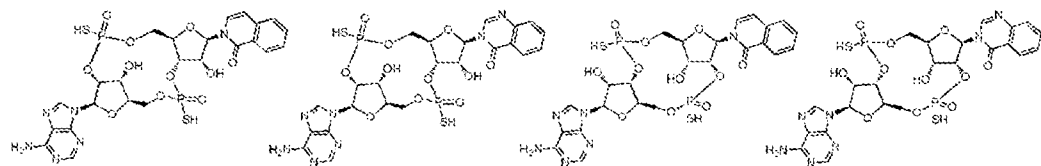
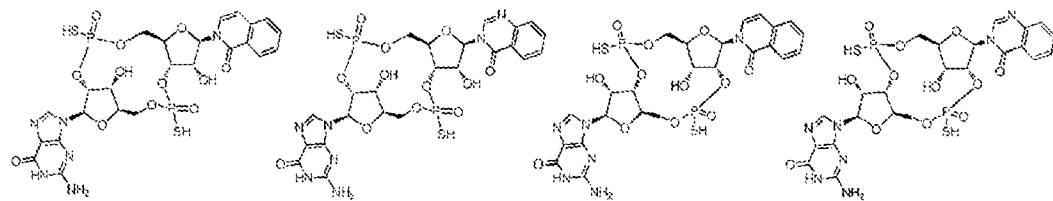


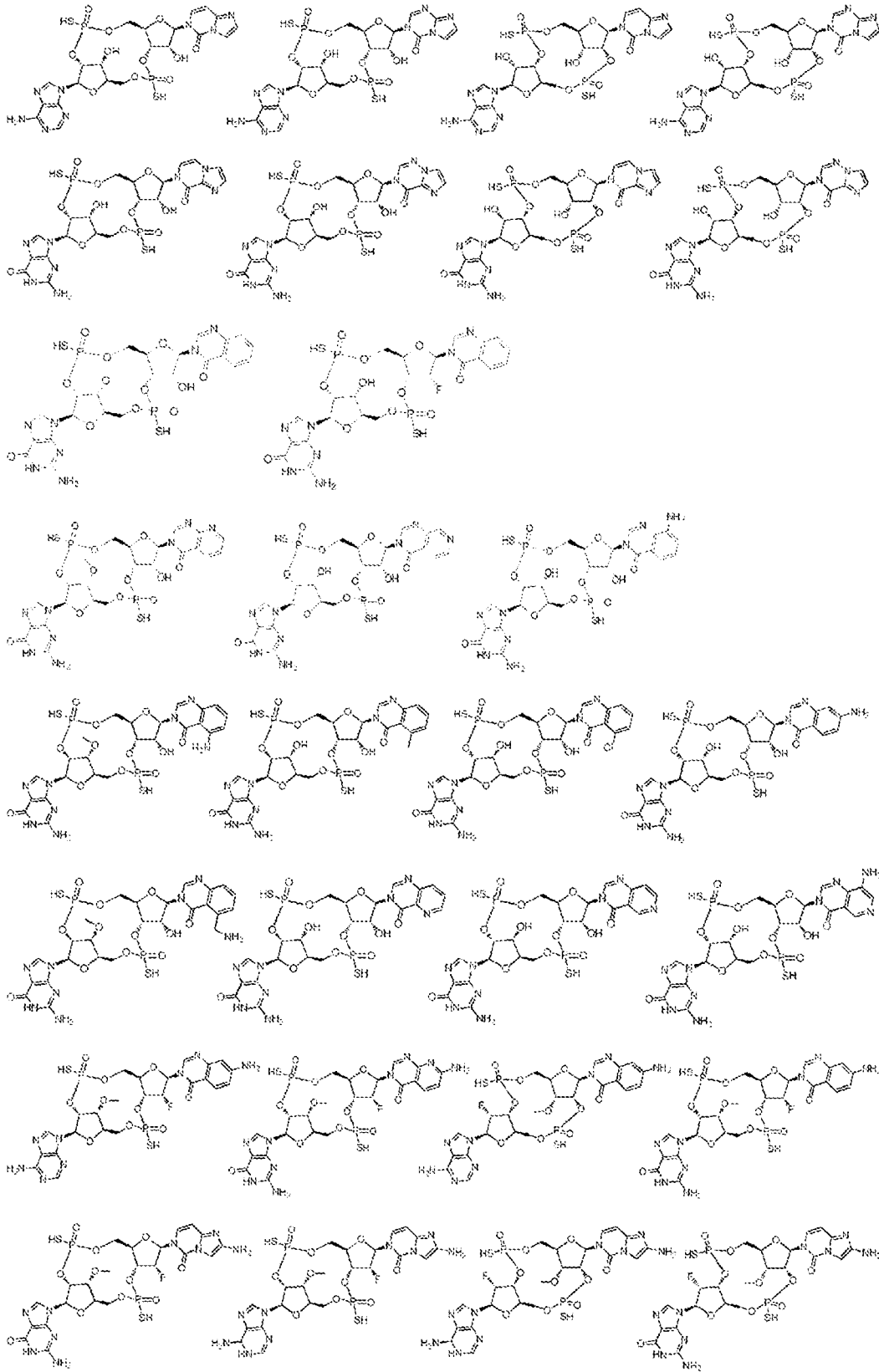
5

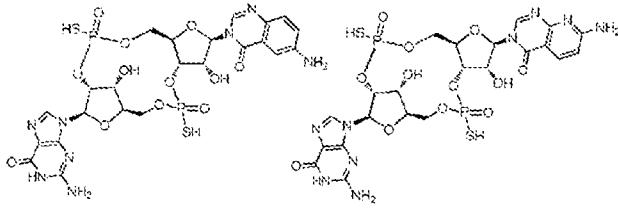




5







9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. El compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9 para su uso como modulador de STING o adyuvante de vacuna, opcionalmente el modulador de STING es agonista de STING.
11. El compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de una enfermedad mediada por STING, opcionalmente la enfermedad mediada por STING es infección viral u otras enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes o malignidades.
- 10 12. El compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su uso en la regulación de la proliferación de células T u otras células inmunes, o para su uso en el tratamiento y/o alivio de malignidades.
- 15 13. Una formulación de combinación, que comprende el compuesto (I), el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9 y otros tipos de agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento del cáncer.

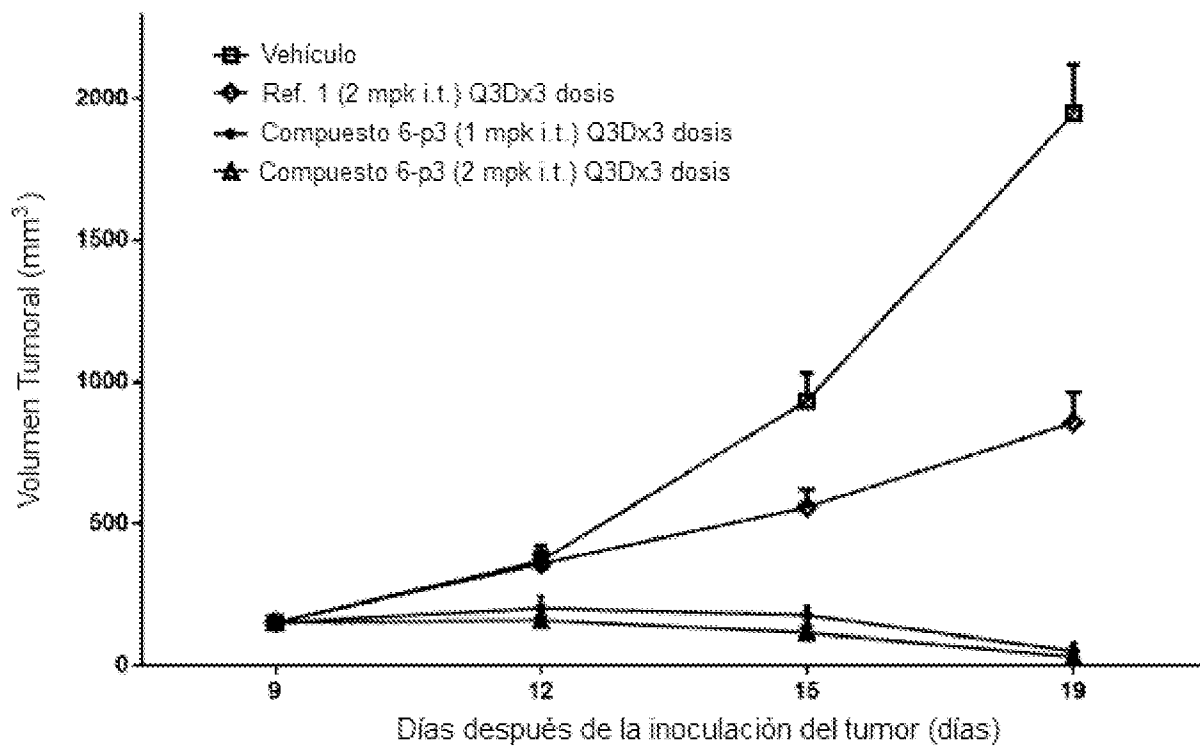


FIG. 1