

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 917**

51 Int. Cl.:

C07H 19/23 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010 E 10734433 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2421879**

54 Título: **Nuevos nucleósidos de 7-desazapurina para usos terapéuticos**

30 Prioridad:

22.04.2009 US 171656 P

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

15.01.2014

73 Titular/es:

**INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
BIOCHEMISTRY AS CR, V.V.I. (100.0%)
Flemingovo nam. 2
16610 Praha 6, CZ**

72 Inventor/es:

**BOURDERIOUX, AURELIE;
HOCEK, MICHAL y
NAUS, PETR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 437 917 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

Nuevos nucleósidos de 7-desazapurina para usos terapéuticos

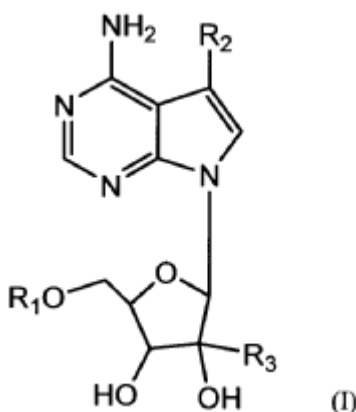
5 **Antecedentes de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos contra la proliferación y a sus usos terapéuticos.

10 J. Carbohydrates · Nucleosides · Nucleotides, vol. 1, páginas 39-54 (1974) desvela nucleósidos de pirrolopirimidina y su síntesis. Los compuestos tienen actividad contra la leucemia.

Sumario de la Invención

15 La presente invención proporciona compuestos contra el cáncer. En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, que es un compuesto de fórmula I:



en la que:

20 R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato;

R₂ es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alcoxi, alquiltio, o halógeno;

25 R₃ es hidrógeno o alquilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato; R₂ es arilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alcoxi, alquiltio, o halógeno; R₃ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato; R₂ es arilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alcoxi, alquiltio, o halógeno; R₃ es alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato, R₂ es heteroarilo; R₃ es hidrógeno, con la condición de que R₂ no sea 1,3-oxazol-2-ilo, furan-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 5,6-dimetil-1,2,4-triazin-3-ilo, 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4-feniltiazol-2-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, o 9-oxo-9H-indeno[1,2-e][1,2,4]triazin-3-ilo;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir el crecimiento tumoral o la proliferación celular en las células de tumor/cáncer *in vitro* o *in vivo* comprende poner en

contacto un sujeto que necesita del tratamiento con un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar el cáncer en un animal, que comprende administrar al animal un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir una enfermedad neoplásica en un animal, que comprende administrar al animal un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerosas o la proliferación celular en células tumorales/cancerosas, frenar la progresión del ciclo celular en células tumorales/cancerosas, y para tratar cáncer en un animal.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir una enfermedad neoplásica en un animal.

20 La invención también proporciona procedimientos sintéticos e intermediarios sintéticos descritos en la presente que son útiles para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sus sales.

Descripción detallada

25 Para los efectos de la interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea adecuado, los términos usados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado. Preferentemente, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Cuando un grupo alquilo incluye uno o más enlaces insaturados, puede ser referido como un grupo alqueno (doble enlace) o un grupo alquino (triple enlace). Además, cuando un grupo alquilo está enlazado a un grupo arilo (definido abajo), puede ser referido como un grupo "arilalquilo".

40 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en el que alquilo se ha definido anteriormente en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi inferior" se refiere a los grupos alcoxi que tienen 1-7 átomos de carbono y preferentemente 1-4 átomos de carbono.

45 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-20 átomos de carbono en la porción de anillo. De preferencia, el arilo es un (C₆-C₁₀)-arilo. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, tales como alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquilo-C(O)-O-, arilo-O-, heteroarilo-O-, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alquilo-O-C(O)-, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, heterocicloalquilo y similares.

50 Además, el término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere también a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático, o varios anillos aromáticos que se fusionen, unan covalentemente, o enlacen a un grupo común, como una porción metileno o etileno. El grupo de enlace común también puede ser un carbonilo como en benzofenona u oxígeno como en éter difenílico o nitrógeno como en difenilamina.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

60 Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Además, como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un determinado compuesto de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles uno de otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando es adecuado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica

absoluta se especifica de acuerdo al sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral puede ser especificada ya sea por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) en la que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puede definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*). La presente invención intenta incluir todos esos isómeros posibles, incluyendo las mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los (*R*)- y (*S*)-isómeros ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. También se desea que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de la presente invención y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos (por ejemplo, fenol o ácido hidroxámico). Las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición con bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Bases inorgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto de origen, una porción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Por lo general, estas sales se pueden preparar por reacción de formas de ácido libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985), que se incorpora en la presente por referencia.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo/excipientes farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como los materiales y sus combinaciones, como se conoce por un experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, pág. 1289-1329, incorporado en el presente documento por referencia). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o mejorará los síntomas, frenará o retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la proliferación de células cancerosas, o que inhibe o reduce el crecimiento de tumor/cáncer *in vitro* o *in vivo*, o inhibe o reduce una enfermedad neoplásica en un sujeto tal como un mamífero. En otra realización preferida, también se refiere a la cantidad que reduce el tamaño del tumor primario/cáncer, inhibe la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos, disminuye o detiene la metástasis tumoral, o alivia al menos hasta cierto punto uno o más síntomas relacionados con el tumor o cáncer, etc.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, los seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier trastorno o anomalía de la función; un estado patológico físico o mental. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27ª ed. 1988).

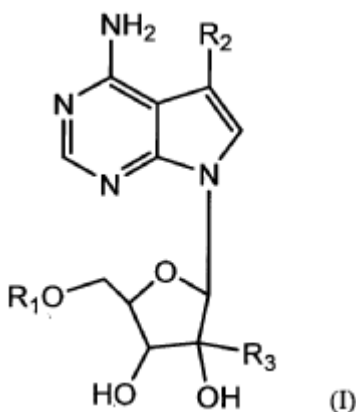
5 Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. En una realización, se refiere a la capacidad de causar la reducción de un tumor o crecimiento del cáncer, o la reducción del tamaño del tumor o cáncer.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a aminorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aminorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el paciente. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas cosas. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

20 Como se usa en el presente documento, el término "una", "un", "la", "el" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben ser interpretados para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o claramente en contradicción con el contexto. La recitación de los intervalos de valores de este documento no es más que la intención de servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor por separado dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la descripción como si fuera recitado por separado en el presente documento. Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga de otra forma claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") aquí proporcionado está destinado únicamente a iluminar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención de otra manera reclamado. Ningún lenguaje en la descripción debe ser interpretado como una indicación de cualquier elemento no reclamado esencial para la práctica de la invención.

25 La presente invención proporciona compuestos contra el cáncer. En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, que es un compuesto de fórmula I:

35



en la que:

40 R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato;

R₂ es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alcoxi, alquiltio, o halógeno;

45 R₃ es hidrógeno o alquilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno de sus isómeros ópticos, o una mezcla de isómeros ópticos.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato; R₂ es arilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alcoxi, alquiltio, o halógeno; R₃ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

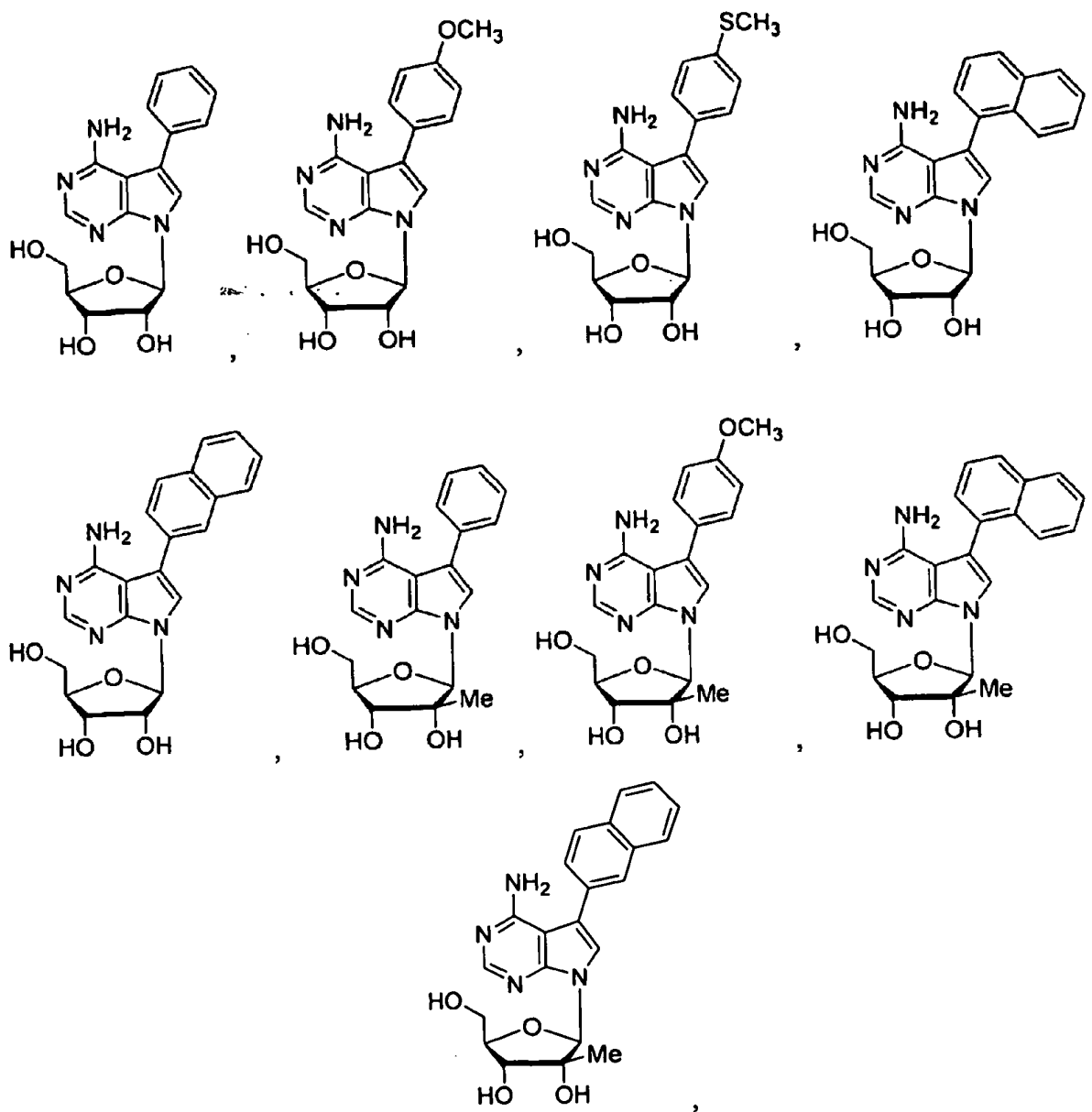
Preferentemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, R₂ es fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquiltio o halógeno; R₃ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

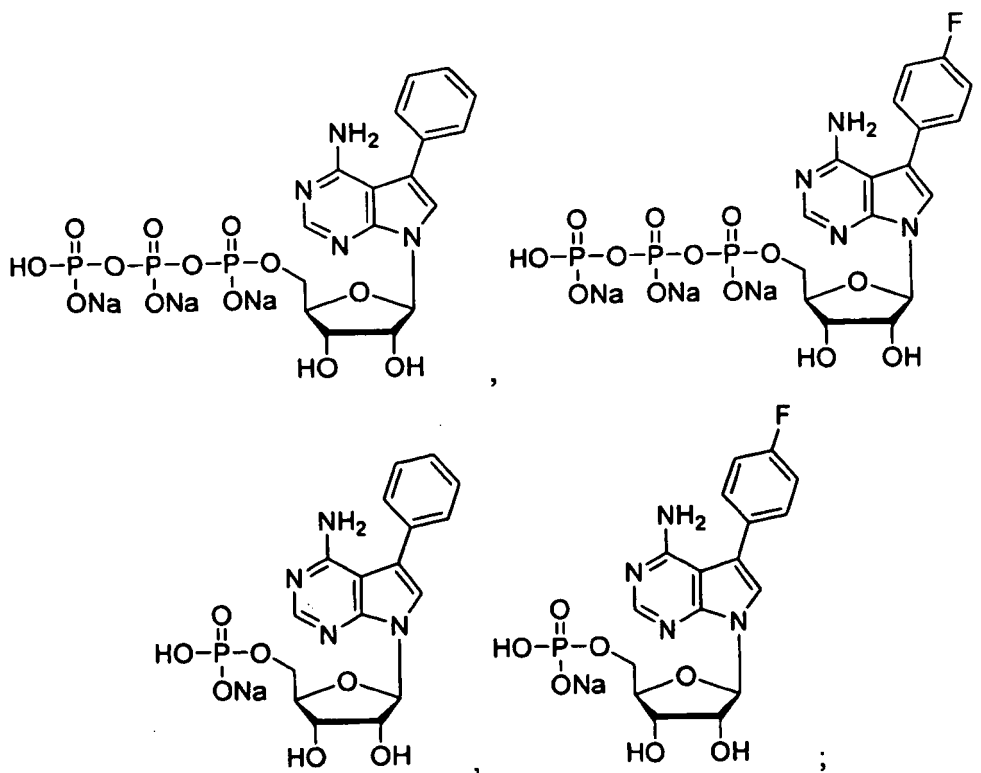
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato; R₂ es arilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alcoxi, alquiltio, o halógeno; R₃ es alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

10 Preferentemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, R₂ es fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquiltio o halógeno; R₃ es (C₁-C₄) alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos. Preferentemente, R₁ y R₃ son hidrógeno, R₂ es (C₂-C₄) alquilino. También preferentemente, R₁ y R₃ son hidrógeno, R₂ es etinilo.

15 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, o una mezcla de isómeros ópticos, representados por las siguientes estructuras,

20





5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos, o una mezcla de isómeros ópticos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que emplean estos compuestos que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable de los mismos, y métodos de uso de tales compuestos.

10 Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (*R*-), (*S*-) o (*R,S*-), de preferencia en la configuración (*R*-) o (*S*-).

15 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros pueden ser separadas sobre la base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en los isómeros puros geométricos u ópticos, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoisómeras de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la porción hidroxamida o sulfonamida puede por lo tanto ser empleada para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de un complejo de metal (por ejemplo, Zn^{2+}) formado con un co-ligando ópticamente activo, por ejemplo, L- o D-histidina. Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

30 Será apreciado por los expertos en la materia que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisómera, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que posea las propiedades útiles descritas en el presente documento, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recrystalización, mediante síntesis de los materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

35 Los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerosas o la proliferación celular de las células tumorales/cancerosas, lo que frena la progresión del ciclo celular en las células tumorales/cancerosas. Además, los compuestos de la presente invención muestran inducir apoptosis. La inducción de la apoptosis ha sido usada como un importante enfoque quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer/tumores. 40 En consecuencia, los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacéuticas, pueden ser

útiles como agentes anti-proliferación y agentes antitumor/anticáncer.

5 Por lo tanto, en un aspecto, los compuestos de la presente invención puede ser usados para inhibir la proliferación celular tanto *in vitro* como *in vivo*. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para inhibir la proliferación celular en una célula tumoral/cancerosa al poner en contacto con la célula tumoral/cancerosa con una cantidad efectiva de los compuestos. En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades o afecciones de proliferación celular. Estas enfermedades pueden incluir, pero no se limitan a, cáncer, displasias, neoplasias, verrugas en piel o mucosas, enfermedades autoinmunes, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria intestinal, proliferación celular inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía, angioplastia, etc.

15 En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para inhibir el crecimiento de tumores/cáncer tanto *in vitro* como *in vivo*. En una realización, los compuestos se pueden usar para inhibir el crecimiento de células tumorales/cancerosas al poner en contacto la célula tumoral/cancerosa con una cantidad efectiva de los compuestos. En una realización, la invención proporciona un método de uso de los compuestos de la presente invención para la inhibición del crecimiento de tumores o cáncer. Los tumores o cánceres que se pueden tratar de acuerdo con los métodos incluyen, por ejemplo, tumores o cánceres situados en la mama, pulmón, tiroides, ganglios linfáticos, sistema genitourinario, riñón, uréter, vejiga, ovario, testículo, próstata, sistema musculoesquelético, los huesos, músculo esquelético, médula ósea, tracto gastrointestinal, estómago, esófago, intestino delgado, colon, recto, páncreas, hígado, músculo liso, el sistema nervioso central o periférico, cerebro, médula espinal, los nervios, cabeza, cuello, oído, ojos, nasofaringe, orofaringe, glándulas salivales, sistema cardiovascular, cavidad oral, lengua, laringe, hipofaringe, tejidos blandos, piel, cuello del útero, ano, retina y/o corazón de un mamífero.

25 En una realización, la invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, o un tumor/cáncer. Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad neoplásica" se refiere a cualquier crecimiento anormal de células o tejidos ya sea benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). Las enfermedades neoplásicas que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, neoplasmas de leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma cutáneo de células T, leucemia de células pilosas y linfoma no Hodgkin.

Además, la presente invención proporciona:

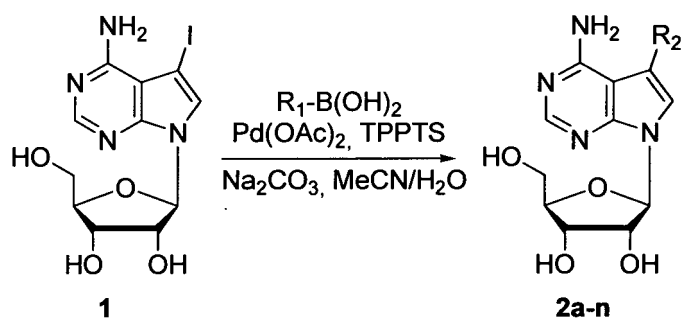
- 35 - un compuesto de la presente invención para su uso como medicamento;
- uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular en las células tumorales/cancerosas, o retardar la progresión del ciclo celular en las células tumorales/cancerosas;
- 40 - uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones de proliferación celular;
- uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para la inhibición del crecimiento de tumores/cáncer tanto *in vitro* como *in vivo*;
- 45 - uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neoplásica;
- 50 - uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para tratar un tumor o un cáncer.

Los procedimientos para preparar compuestos de fórmula I se proporcionan como otras realizaciones de la invención y se ilustran con los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son como se indica arriba, a menos que se indique lo contrario.

55 Un compuesto de fórmula I se puede preparar de la siguiente manera.

Química

60 Reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de 7-yodotubericidina **1** (Esquema 1, Tabla 1) {para la preparación, véase Seela, F.; Ming, X. Tetrahedron 2007, 63, 9850-9861} con sus correspondientes ácidos aril y hetaril bóricos realizada en condiciones acuosas de Shaughnessy proporcionaron las 7-sustituidas-7-desazaadenosinas **2a-n**.

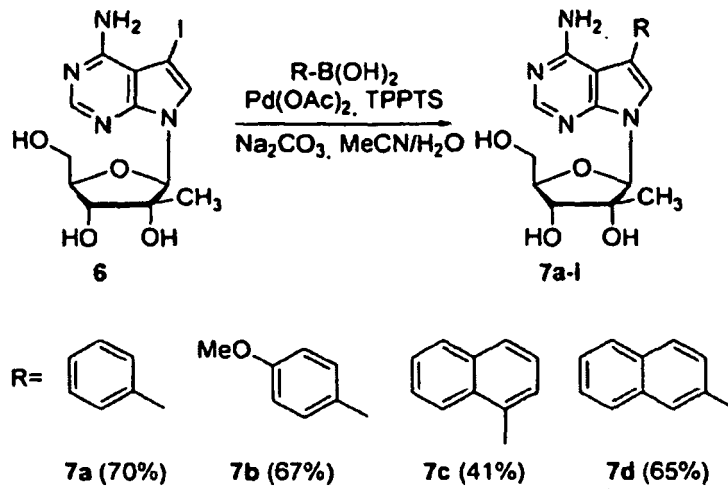


Esquema 1

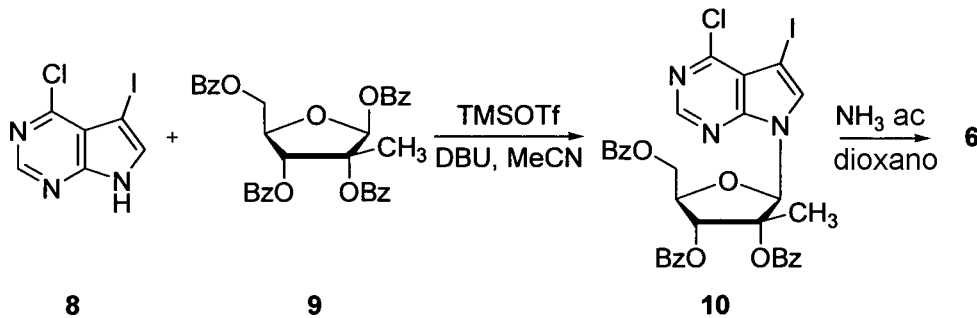
Tabla 1. Reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki

Entrada	R ₂	R ₁ B(OH) ₂	Producto (rendimiento)
1			2a (54%)
2			2b (36%)
3			2c (48%)
4			2d (47%)
5			2e (18%)

10 Los ribósidos de 2'-C-metil-7-sustituída-7-desazapurina fueron preparados por reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki acuosas de 2'-C-metil-7-yodo-7-desazaadenosina **6** (Esquema 2) con ácidos borónicos dando los productos **7a-d**.



5 La síntesis del ribósido de 2'-C-metilo **6** requerido comenzó con la glicosilación promovida con ácido de 6-cloro-7-yodo-7-desazapurina **8** (Esquema 3) por per-*O*-benzoil-2-*C*-metil-β-D-ribofuranosa **9** dando el ribósido de 2'-*C*-metilo protegido **10** con un rendimiento del 48 %. El calentamiento del compuesto **10** con amoníaco proporcionó el nucleósido libre **6** deseado con un rendimiento del 69 %.



10 Para la síntesis de 5'-*O*-trifosfatos y 5'-*O*-monofosfatos de 7-sustituida-7-desazaadenosina, se llevaron a cabo reacciones de Suzuki de 5'-*O*-trifosfato **11** (Esquema 4, Tabla 2) y 5'-*O*-monofosfato **12** de 7-yodo-7-desazaadenosina con ácidos borónicos dando los trifosfatos **13a-b** y monofosfatos **14a-b**. Los yodo tri- y monofosfatos **11** y **12** requeridos fueron preparados por la fosforilación conveniente de 7-yodotubericidina **1**.

15

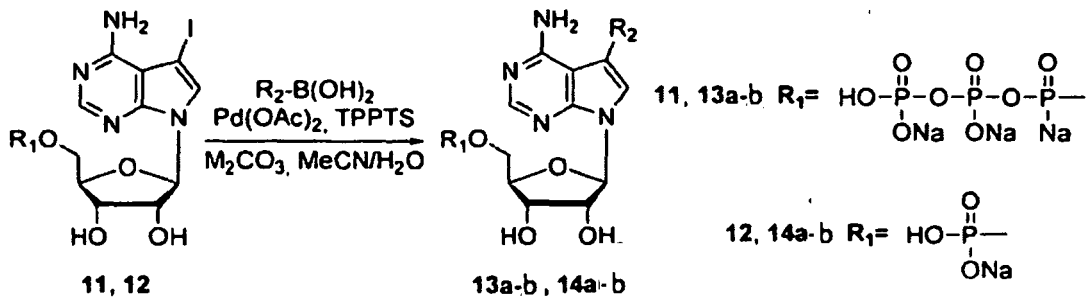
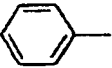

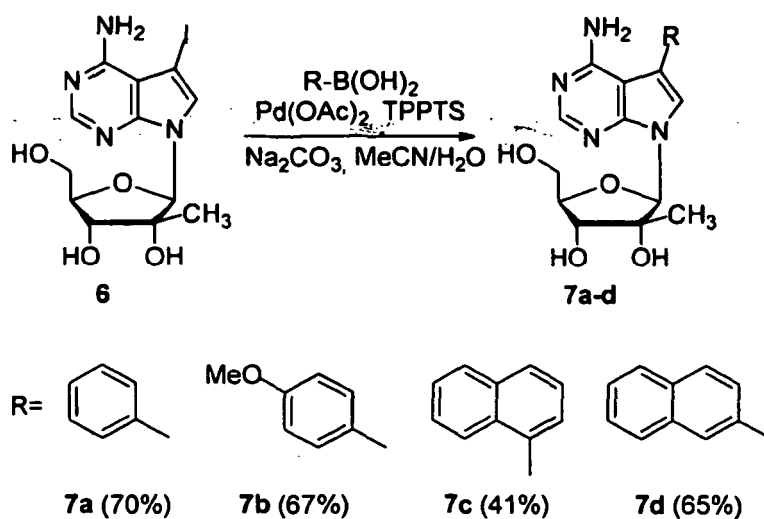


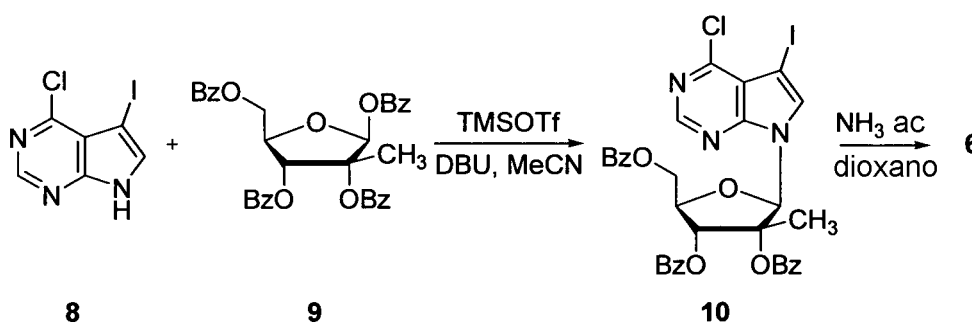
Tabla 2. Reacciones de acoplamiento cruzado de **11**, **12**

Entrada	R ₂	Producto de 11 (rendimiento)	Producto de 12 (rendimiento)
1		13a (46 %)	14a (94 %)
2		13b (25 %)	14b (47 %)

5 Los ribósidos de 2'-C-metil-7-sustituida-7-desazapurina fueron preparados por reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki acuosas de 2'-C-metil-7-yodo-7-desazaadenosina **6** (Esquema 4) con ácidos borónicos dando los productos **7a-di**.

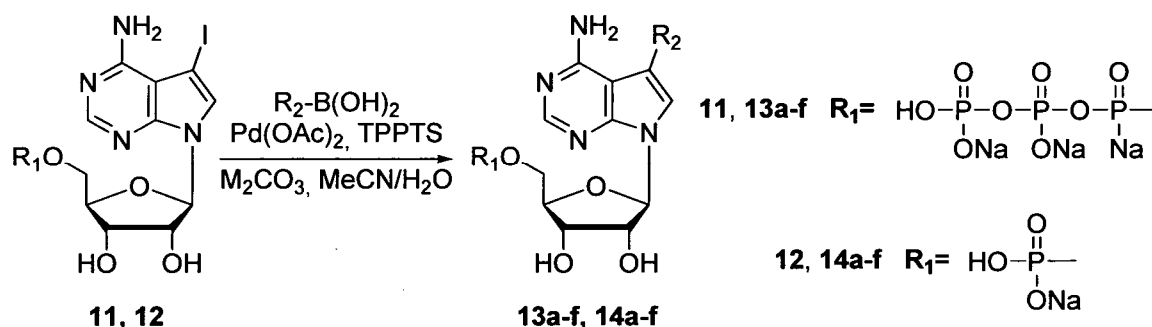


10 La síntesis del ribósido de 2'-C-metilo **6** requerido comenzó con la glicosilación promovida con ácido de 6-cloro-7-yodo-7-desazapurina **8** (Esquema 4) por per-O-benzoil-2'-C-metil-β-D-ribofuranosa **9** dando el ribósido de 2'-C-metilo protegido **10** con un rendimiento del 48 %. El calentamiento del compuesto **10** con amoníaco proporcionó el nucleósido libre **6** deseado con un rendimiento del 69 %.



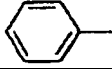
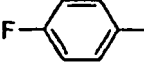
15

20 Para la síntesis de 5'-O-trifosfatos y 5'-O-monofosfatos de 7-sustituida-7-desazaadenosina, se llevaron a cabo reacciones de Suzuki de 5'-O-trifosfato **11** (Esquema 5, Tabla 2) y 5'-O-monofosfato **12** de 7-yodo-7-desazaadenosina con ácidos borónicos dando los trifosfatos **13a-b** y monofosfatos **14a-b**. Los yodo tri- y monofosfatos **11** y **12** requeridos fueron preparados por la fosforilación conveniente de 7-yodotubericidina **1**.



Esquema 5

Tabla 2. Reacciones de acoplamiento cruzado de 11, 12

Entrada	R ₂	Producto de 11 (rendimiento)	Producto de 12 (rendimiento)
1		13a (46 %)	14a (94 %)
2		13b (25 %)	14b (47 %)

Sales e hidratos

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente sales de los presentes compuestos, especialmente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺². Estas sales pueden incluir aquellas derivadas por combinación de cationes adecuados tales como iones alcalinos y de metal alcalinotérreo o iones de amonio y amino cuaternarios con una porción de anión ácida, normalmente un ácido carboxílico. Se prefieren sales monovalentes si se desea una sal soluble en agua. Algunas sales pueden ser útiles como intermediarios para purificar compuestos de la fórmula I o para preparar otras sales.

Las sales metálicas se preparan normalmente al hacer reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li⁺, Na⁺ y K⁺. Una sal metálica menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado. Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, se debe entender que las composiciones de la presente comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las sales de los compuestos de origen con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos descritos arriba son adecuados, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes de proteínas, aunque el aminoácido es normalmente uno que porta una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutral tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, los cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica normal. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Se preparan formulaciones acuosas en forma estéril, y cuando se desean para suministro por una administración que no sea oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como aquellos mostrados en Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a alrededor de 11, pero normalmente es de alrededor de 7 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos sean administrados solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como el definido arriba, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser

compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación única y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan al poner en asociación de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, configurando el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades individuales tales como cápsulas, sobres o comprimidos que cada una contengan una cantidad predeterminada del ingrediente activo; tal como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se comprimen pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de libre flujo tal como un polvo o gránulos, mezclarlo opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente tensioactivo o agente dispersor. Los comprimidos que se moldean pueden hacerse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser opcionalmente recubiertos o ranurados y se formulan opcionalmente para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican de preferencia como una pomada o crema tópica que contiene los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (incluyendo ingredientes activos en una escala de entre 0,1 % y 20 % a incrementos de 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), de preferencia 0,2 a 15 % p/p y muy preferentemente 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse ya sea con una base para pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base para crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que incremente la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de estos potenciadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. De preferencia, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, los emulsionantes con o sin estabilizadores constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base para pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones para crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usarse en la formulación de la invención incluyen Tween[®] 60, Span[®] 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono estearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser de preferencia un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar derrame de tubos u otros recipientes. Esteres alquílicos mono- o dibásicos de cadena recta o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster propilenglicólico de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo, o puede usarse una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, los últimos tres siendo ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usan para uso oral pueden prepararse por

ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o suaves, jarabes o elixires. Las composiciones diseñadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, 5 agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores, para de esta manera proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la elaboración de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y 10 desintegración, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede ser empleado un 15 material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo sea mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como 20 cápsulas de gelatina suave en las que el ingrediente activo se mezcle con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como 25 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado 30 de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite pueden formularse al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como 35 aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como aquellos mostrados arriba, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Las composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

40 Las polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan al ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión, y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos descritos arriba. También pueden estar 45 presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como 50 parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitan y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietilensorbitan. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un 55 demulcente, un conservador, un saborizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la 60 técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado arriba. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable y no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede 65 emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico pueden igualmente ser usados en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del anfitrión tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en tiempo diseñada para administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo mezclado con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a alrededor de 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mesurables para administración. Por ejemplo, una solución acuosa diseñada para infusión intravenosa puede contener alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para su administración al ojo incluyen gotas para ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente de preferencia en estas formulaciones a una concentración de 0,5 a 20 %, adecuadamente 0,5 a 10 %, particularmente alrededor de 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen trociscos que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden al ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprenda por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en la escala de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaño de partícula en una escala de entre 0,1 y 500 micrómetros a incrementos en micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración por aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta la fecha en el tratamiento o profilaxis de infecciones cancerosas como las descritas abajo.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de dispersión que contengan además del ingrediente activo los vehículos que se conocen en la técnica como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostatos y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis única o de varias dosis, por ejemplo ampollitas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) requiriendo solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosis única que se prefieren son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria única, como la mencionada arriba en la presente, o una fracción adecuada de las mismas, del ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente arriba las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como el definido arriba junto con un vehículo veterinario para las mismas.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que sean de otra manera inertes o aceptables en la técnica veterinaria y sean compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, parenteralmente o mediante cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil de farmacocinética o de toxicidad del ingrediente activo. En consecuencia, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación prolongada o controlada.

La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que esté siendo tratada, toxicidad, si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección cancerosa activa, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico usando estudios de
 5 escalada de dosis convencionales. Se puede esperar que se haga alrededor de 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Normalmente, de alrededor de 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Más normalmente, alrededor de 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día. Más normalmente, alrededor de 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1.000 mg, de preferencia entre
 10 5 mg y 500 mg, y puede tener la forma de una sola o de varias dosis.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (en adelante llamados los ingredientes activos) se administran mediante cualquier vía adecuada para la afección que se tratará. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar por ejemplo con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son oralmente biodisponibles y pueden dosificarse oralmente.
 15

Terapia de combinación

Ingredientes activos de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Estas combinaciones se seleccionan con base en la afección que se tratará, reactividades cruzadas de los ingredientes y propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata cáncer, las composiciones de la invención pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos. El segundo agente quimioterapéutico puede ser cualquier compuesto adecuado que tenga actividad biológica contra una o más formas de cáncer.
 20

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros ingredientes activos en una forma de dosificación única para administración simultánea o secuencial a un paciente con cáncer. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. Segundo y tercero ingredientes activos en la combinación pueden tener actividad quimioterapéutica e incluir cualquiera de los agentes quimioterapéuticos adicionales descritos en la presente. Los ingredientes activos ejemplares que se administrarán en combinación con los compuestos de la invención se describen abajo.
 25

Agentes quimioterapéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona); (b) otros intercaladores de ADN (por ejemplo, actinomicinas C, D, B, etc.; podofilotoxinas y epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido, etopósido)); (c) agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, melfalan, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, carmustina, lomustina, busulfan, dacarbazina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, iproplatino y tetraplatino); (d) agentes hormonales (por ejemplo, antagonistas antiestrógenos/dextrógenos (tamoxifen y otros SERMs); agonistas y antagonistas de LHRH (acetato de leuprolida, goserelina, abarelix); inhibidores de aromatasa y antiandrógenos; (e) agentes de quimiopreención (por ejemplo, AINEs y *cis*-retinoides); y (f) agentes quimiopreventivos de ciclo celular.
 30

Como alternativa, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir, por ejemplo, antineoplásicos. Los antineoplásicos representativos incluyen, por ejemplo, auxiliares (por ejemplo, levamisol, nitrato de galio, granisetron, sargramostim, cloruro de estroncio-89, filgrastim, pilocarpina, dexrazoxano y ondansetrón); inhibidores de andrógenos (por ejemplo, flutamida y acetato de leuprolida); derivados de antibióticos (por ejemplo, doxorubicina, sulfato de bleomicina, daunorubicina, dactinomicina e idarrubicina); antiestrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifen, análogos del mismo, y antiestrógenos no esteroides tales como toremifeno, droloxifeno y roloxifeno); antimetabolitos (por ejemplo, fosfato de fludarabina, interferón alfa-2b recombinante, metotrexato de sodio, plicamicina, mercaptopurina y tioguanina); agentes citotóxicos (por ejemplo, doxorubicina, carmustina [BCNU], lomustina [CCNU], citarabina USP, ciclofosfamida, fosfato sódico de estramucina, altretamina, hidroxiurea, ifosfamida, procarbazona, mitomicina, busulfan, ciclofosfamida, mitoxantrona, carboplatino, cisplatino, interferón alfa-2a recombinante, paclitaxel, tenipósido y estreptozocina); hormonas (por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona, estradiol, acetato de megestrol, acetato de ocreotido, difosfato de dietilestilbestrol, testolactona y acetato de goserelina); inmunomoduladores (por ejemplo, aldesleucina); derivados de mostaza nitrogenada (por ejemplo, melfalan, clorambucilo, mecloretamina, y tiotepa) y esteroides (fosfato sódico de betametasona y acetato de betametasona).
 35

Agentes quimioterapéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, alcaloides vegetales, biológicos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y sintéticos.

Agentes alquilantes representativos incluyen, por ejemplo, asaley, AZQ, BCNU, busulfan, bisulfan, carboxifalatoplatino, CBDCA, CCNU, CHIP, clorambucilo, clorozotocina, *cis*-platino, clomesona,
 60

cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, ciclofosfamida, dianhidrogalactitol, fluorodopan, hepsulfam, hicantona, ifosfamida, melfalan, metil CCNU, mitomicina C, mitozolamida, mostaza nitrogenada, PCNU, piperazina, piperazindiona, pipobroman, porfiromicina, mostaza de espirohidantoína, estreptoizotocina, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenmelamina, mostaza nitrogenada de uracilo y Yoshi-864.

5 Agentes antimetabólicos representativos incluyen, por ejemplo, alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivados de colchicina, dolastatina 10, maitansina, rhizoxina, derivados de paclitaxel, paclitaxel, tiocolchicina, tritil cisteína, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina.

10 Alcaloides vegetales representativos incluyen, por ejemplo, actinomicina D, bleomicina, L-asparaginasa, idarrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, mitramicina, mitomicina, daunorrubicina, VP-16-213, VM-26, navelbina y taxotere.

15 Agentes biológicos representativos incluyen, por ejemplo, interferón alfa, BCG, G-CSF, GM-CSF e interleucina-2.

Inhibidores de topoisomerasa I representativos incluyen, por ejemplo, camptotecina, derivados de camptotecina y morfolinodoxorrubicina.

20 Inhibidores de topoisomerasa II representativos incluyen, por ejemplo, mitoxantrona, amonafide, m-AMSA, derivados de antrapirazol, pirazoloacridina, bisantreno HCL, daunorrubicina, desoxidoxorrubicina, menogaril, N,N-dibencil daunomicina, oxantrazol, rubidazona, VM-26 y VP-16.

25 Productos sintéticos representativos incluyen, por ejemplo, hidroxiourea, procarbazona, o,p'-DDD, dacarbazina, CCNU, BCNU, *cis*-diaminodicloroplatino, mitoxantrona, CBDCA, levamisol, hexametilmelamina, ácido *all-trans*-retinoico, gliadel y porfímero de sodio.

30 Como alternativa, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos de unión a tubulina y fármacos que afecten la dinámica y función de tubulina. Esto incluye varios fármacos que están químicamente no relacionados con vinca alcaloides y taxanos (por ejemplo, CP-248 [un derivado de exisulind] e ILX-651). Estos fármacos tienen distintos efectos en células en fase G2M y pueden tener efectos funcionalmente independientes en células en fase G1 y/o S.

35 Como alternativa, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos anticáncer apoptóticos selectivos (SAANDs), los cuales incluyen sulindac, aptosin, CP-461, CP-248 y compuestos derivados de sulindac relacionados que inhiban una o más de las siguientes isozimas de GMP fosfodiesterasa cíclica (cGMP PDE): 1, 2, 5.

40 Como alternativa, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos que inhiban proteosomas (bortezomib o Velcade). Los proteosomas degradan muchas proteínas ubiquinadas que han sido marcadas para destrucción activa. Las proteínas ubiquinadas incluyen muchas moléculas reguladoras de ciclo celular críticas y moléculas que regulan apoptosis en etapas específicas del ciclo celular. Aunque los proteosomas pueden degradar proteínas a lo largo del ciclo celular, las proteínas que son degradadas por proteosomas incluyen algunas de las proteínas reguladoras de ciclo celular más críticas. La llamada "lógica activa del ciclo celular" puede aplicarse al tratamiento de enfermedades en varias categorías, incluyendo cáncer, enfermedades inflamatorias/autoinmunes y enfermedades neurológicas que incluyan un ciclo celular desordenado y/o apoptosis.

45 Como alternativa, el agente quimioterapéutico adicional puede incluir fármacos que inhiban proteína de choque térmico 90 (HSP90), una 'chaperonina' que participe en la degradación de proteínas 'cliente' en la vía de proteosomas mediada por ubiquitina. Varios fármacos parecen ejercer su efecto antitumoral al inhibir la actividad ATPasa intrínseca de HSP90, dando como resultado la degradación de "proteínas cliente" de HSP90 por medio de la vía de proteosomas de ubiquitina. Ejemplos incluyen: geldanamicina, 17-alilamino geldanamicina, 17-desmetoxigeldanamicina y radicicol.

50 Agentes biológicos dependientes del ciclo celular o agentes biológicos dependientes de programación celular adecuados incluyen fármacos, proteínas u otras moléculas que bloqueen, impidan o de otra manera interfieran con, la progresión del ciclo celular en la fase G1, interfase G1/S, fase S, interfase G2/M o fase M del ciclo celular. Estos fármacos son dependientes de ciclo o dependientes de programación celular.

60 Específicamente, los agentes biológicos dependientes del ciclo celular o agentes biológicos dependientes de programación celular adecuados incluyen:

(1) Análogos de nucleósidos de uridina, análogos de nucleósidos de timidina y análogos de nucleósidos de uridina y timidina. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina, FUDR); 5-fluorouracilo (5-FU); profármacos de 5-FU (por ejemplo, capecitabina, 5'-desoxi-5-fluorouridina, ftorafur, flucitosina); bromodesoxiuridina y yododesoxiuridina.

- (2) Moduladores de fluoropirimidinas. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, leurovorin, metotrexato y otros folatos; levamisol; acivicin; ácido fosfonacetil-L-aspartico (PALA); brequinar; 5-etiniluracilo y uracilo.
- 5 (3) Análogos de citidina y análogos de nucleósido de citidina. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, citarabina (Ara-C, arabinósido de citosina); gemcitabina (2',2'-difluorodesoxicitidina) y 5-azacitidina.
- 10 (4) Análogos de purina y análogos de nucleósidos de purina. Estos compuestos actúan en la fase S de células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, 6-tioguanina; 6-mercaptopurina; azatioprina; arabinósido de adenosina (Ara-A); 2',2'-difluorodesoxiguanosina; desoxicofornicina (pentostatina), cladribina (2-clorodesoxiadenosina) e inhibidores de adenosina desaminasa.
- 15 (5) Antifolatos. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, metotrexato; aminopterina; trimetrexato; edatrexato; ácido N10-propargil-5,8-didesazafólico (CB3717); ZD1694, ácido 5,8-didesazaisofólico (IAHQ); ácido 5,10-didesazatetrahydrofólico (DDATHF); ácido 5-desazafólico (sustrato eficiente para FPGS); PT523 (N alfa-(4-amino-4-desoxipteroil)-N-delta-hemifitaloil-L-ornitina); 10-etil-10-desazaaminopterina (DDATHF, lomatrexol); piritrexim; LY231514, perimetrexed) cualquier inhibidor a base de folato de timidilato sintasa (TS); cualquier inhibidor a base de folato de dihidrofolato reductasa (DHFR); cualquier inhibidor a base de folato de glicinamida ribonucleótido transformilasa (GARTF); cualquier inhibidor de folilpoliglutamato sintetasa (FPGS) y cualquier inhibidor a base de folato de GAR formil transferasa (transformilasa AICAR).
- 20 (6) Otros antimetabolitos. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, hidroxurea y poliaminas.
- 25 (7) Radiotoxinas específicas de fase S (análogos de desoxitimidina). Estos compuestos actúan en la fase S en todas las células que sufren síntesis de ADN. Los compuestos se incorporan en ADN cromosómico durante la fase S. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, [125I]-yododesoxiuridina; [123I]-yododesoxiuridina; [124I]-yododesoxiuridina; [80mBr]-yododesoxiuridina; [131I]-yododesoxiuridina; y [211At]-astatina-desoxiuridina.
- 30 (8) Inhibidores de enzimas implicadas en metabolismo de desoxinucleósido/desoxinucleótido. Estos compuestos actúan en la fase S en células tumorales, y posiblemente células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, inhibidores de timidilato sintasa (TS); inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR); inhibidores de glicinamida ribonucleótido transformilasa (GARTF); inhibidores de folilpoliglutamato sintetasa (FPGS); inhibidores de GAR formil transferasa (AICAR transformilasa); inhibidores de ADN polimerasas (ADN Pol; por ejemplo, afidocolina); inhibidores de ribonucleótido reductasa (RNR); inhibidores de timidina cinasa (TK); e inhibidores de enzimas topoisomerasa I (por ejemplo, camptotecinas, irinotecano [CPT-11, camptosar], topotecano, NX-211 [lurtotecano], rubitecano, etc.).
- 35 (9) Análogos nucleósidos de terminación de cadena de ADN. Estos compuestos actúan específicamente en células en fase S y se incorporan en ADN cromosómico durante la fase S; terminan el crecimiento de la hebra de ADN. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, aciclovir; abacavir; valaciclovir; zidovudina (AZT); didanosina (ddl, didesoxicitidina); zalcitabina (ddC); estavudina (D4T); lamivudina (3TC); cualquier análogo de 2'3'-didesoxi nucleósido; y cualquier análogo de 2'3'-didesoxi nucleósido que termine la síntesis de ADN. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasas receptoras de factor de crecimiento que regulan la progresión a través de la fase G1, interfase G1/S o fase S del ciclo celular (por ejemplo, receptores de EGF, receptor de HER-2 neu/c-erbB2, receptores de PDGF, etc.; [por ejemplo, trastusumab, iressa, erbitux, tarceva]); inhibidores de tirosina cinasas no receptoras (por ejemplo, familia c-src de tirosina cinasas; [por ejemplo, Gleevec]); inhibidores de serina-treonina cinasas que regulan la progresión a través de la fase G1, interfase G1/S o fase S del ciclo celular (por ejemplo, cinasas dependientes de ciclina G1, cinasas dependientes de ciclina G1/S, y cinasas dependientes de ciclina S [por ejemplo, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6]; cinasas activadas por mitógeno; vía de señalización de MAP cinasa); inhibidores de ciclinas de fase G1, interfase G1/S o fase S [por ejemplo, ciclinas D1, D2, D3, E y A]; inhibidores de proteínas G y cGMP fosfodiesterasas que regulan positivamente la progresión del ciclo celular en la fase G1, interfase G1/S o fase S del ciclo celular; fármacos que inhiben la inducción de factores de transcripción de respuesta temprana inmediata (por ejemplo, c-jun cinasa N-terminal, c-myc); y fármacos que inhiben proteosomas que degradan moléculas reguladoras de ciclo celular 'negativas' (por ejemplo, p53, p27/Kip1; [por ejemplo, bortezomib]).
- 45 (10) Citocinas, factores de crecimiento, factores anti-angiogénicos y otras proteínas que inhiben progresión de ciclo celular en la fase G1 o interfase G1/S del ciclo celular. Estos compuestos actúan en la fase G1, G1/S o fase S del ciclo celular en células tumorales, y en algunos casos, células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, interferones, interleucinas; somatostatina y análogos de somatostatina (octreótido, sandostatina LAR); y muchos factores anti-angiogénicos inhiben la proliferación celular de células
- 50
- 55
- 60
- 65

endoteliales en las fases G1 o G1/S del ciclo celular.

5 (11) Fármacos y compuestos que inhiben progresión de ciclo celular en la interfase G2/M, o fase M del ciclo celular. Estos compuestos actúan en la interfase G2/M o fase M del ciclo celular en células tumorales, y en algunos casos, células endoteliales neovasculares. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, (a) fármacos de dirección a microtúbulos-taxanos (por ejemplo, taxol, taxotere, epotilonas y otros taxanos y derivados); (b) fármacos de dirección a microtúbulos - vinca alcaloides (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina; vinflunina, vinorelbina, vinzolidina, nocadazol y colchicinas); (c) fármacos de dirección a microtúbulos - otros (por ejemplo, estramustina, CP-248 y CP-461); (d) inhibidores de serina-treonina cinasas que regulan progresión a través de la interfase G2/M o fase M del ciclo celular (por ejemplo, inhibidores de cinasas dependientes de ciclina G2/M (por ejemplo, CDC2); inhibidores de ciclinas en fase M (por ejemplo, ciclina B) y cualquier fármaco que bloquee, impida o de otra manera interfiera con, progresión del ciclo celular en la interfase G2/M, o fase M del ciclo celular.

15 (12) Radiofarmacéuticos útiles en terapia de radiación y/o diagnóstico. Una clase adecuada de radioisótopos decae por un proceso de desintegración nuclear conocido como "Proceso Auger" o "Cascada de Auger". Isótopos emisores Auger generan electrones de acción corta que cortan de manera eficiente ADN en dúplex. Los radionúclidos emisores Auger adecuados incluyen, por ejemplo, 125-Yodo, 123-Yodo y 80m-Bromo. Los nucleósidos de pirimidina y purina halogenados correspondientes adecuados incluyen, por ejemplo, 5-125Yodo-2'-desoxiuridina y 8-80mBromo-2'-guanidina.

Factores de crecimiento

25 Muchos factores de crecimiento y citocinas tienen la capacidad de estimular células malignas para atravesar puntos específicos en el ciclo celular. Por ejemplo, G-CSF o GM-CSF pueden estimular blastos leucémicos en leucemia mieloide aguda para atravesar la interfase G1/S. Esto incrementa la susceptibilidad de las células a fármacos específicos de ciclo celular, tales como citarabina. Se han probado estrategias similares usando EGF y fármacos citotóxicos para tumores sólidos. Para responder al factor de crecimiento, las células deben estar en una etapa específica del ciclo celular, por ejemplo, en la interfase G1/S. La continua presencia de un factor de crecimiento podría ser benéfica, toda vez que en cualquier momento dado, solo un subconjunto de los blastos están en G1/S. Así, los factores de crecimiento actúan de una forma específica de ciclo celular. Una lógica similar puede aplicarse al uso de factores de crecimiento hematopoyéticos usados para tratar neutropenia, anemia y trombocitopenia.

35 De esta manera, los factores de crecimiento de péptidos/proteínas pueden emplearse en la presente invención para promover la supervivencia de linajes de células no malignas normales. Un beneficio de usar estas sustancias es la capacidad de proteger células proliferativas en médula ósea, piel, mucosa oral y folículos pilosos.

40 Ejemplos de sustancias dentro de esta categoría incluyen, por ejemplo, factores de crecimiento hematopoyético: G-CSF, GM-CSF, eritropoyetina, trombopoyetina y derivados biológicamente activos de estos péptidos; factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) para mucositis; péptido estimulador de linfocitos B (BLys); factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), factores de crecimiento TGF-alfa y relacionados; interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-6); otras citocinas, factores de crecimiento y péptidos que estimulan la proliferación de células no malignas que tienen que ser protegidas.

Factores de crecimiento/citocinas terapéuticos

50 Algunos factores de crecimiento/citocinas terapéuticos pueden inhibir la proliferación celular de células cancerosas y/o células neovasculares en etapas específicas del ciclo celular. Por ejemplo, interferones, somatostatina, octreótido y análogos del mismo, trombospondina y troponina-I inhiben la proliferación de células endoteliales neovasculares al reducir la velocidad a la cual las células entran en fase S. De esta manera, cualquiera o más de estas sustancias pueden emplearse en la presente invención.

55 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Un ejemplo sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos sean: (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrados por alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternación, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, una dosis efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

Metabolitos de los compuestos de la invención

También dentro del alcance de la presente invención están los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente. Estos productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, fosforilación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Estos productos se identifican normalmente al preparar un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³) de la invención, administrando las células y cultivando *in vitro* o parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, de más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobayo, mono o al hombre, permitiendo tiempo suficiente para que ocurra metabolismo (normalmente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados toda vez que son marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosis terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad anticáncer y propia.

Las recetas y los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas son conocidas. Los compuestos se definen en la presente como estables en el tracto gastrointestinal en donde menos de aproximadamente 50 por ciento molar de los grupos protegidos son desprotegidos en jugo gástrico o intestinal sustituto después de incubación durante 1 hora a 37 °C. Simplemente porque los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal no significa que no puedan ser hidrolizados *in vivo*.

En una realización de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, el término "aislada y purificada" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (por ejemplo, sangre, tejidos, células, etc.). En una realización específica de la invención, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está al menos aproximadamente 50 % libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está por lo menos aproximadamente 75 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está por lo menos alrededor de 90 % en peso libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está por lo menos aproximadamente 98 % en peso libre de materiales biológicos y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención está por lo menos alrededor de 99 % en peso libre de materiales biológicos. En otra realización específica, la invención proporciona un compuesto o conjugado de la invención que ha sido preparado sintéticamente (por ejemplo, *ex vivo*).

La actividad anticáncer de un compuesto puede determinarse usando modelos farmacológicos que se conocen bien en la técnica, por ejemplo usando el ensayo A o B descritos a continuación.

Ensayo A: Ensayo de cultivo de células citostático (CC₅₀) para líneas de células de tumores sólidos

Este ensayo se basa en la cuantificación de la determinación de la masa celular por una detección colorimétrica de las proteínas asociadas de células. El ensayo se basa en la capacidad de sulforrodamina B (SRB) para unirse a componentes proteínicos de células que han sido fijadas a placas de cultivo de tejidos por ácido tricloroacético (TCA). SRB es un colorante de aminoxanteno rosa brillante con dos grupos sulfónicos que se une a residuos de aminoácido básicos en condiciones levemente ácidas, y se disocia en condiciones básicas. Ya que la unión de SRB es estequiométrica, la cantidad de colorante extraída de células teñidas es directamente proporcional a la masa celular.

Líneas de células: Todas las líneas de células se obtienen de ATCC (Manassas, VA). Medios de cultivo que contienen glutamax, y tripsina son comprados de Invitrogen (Carlsbad, CA). Doxorubicina, tubercidina, clofarabina, TCA y SRB son de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). La gemcitabina se obtiene de Moravek Biochemicals (Brea, CA).

Protocolo de ensayo:

1. Mantener líneas de células en el medio listado en la tabla 1. Tripsinizar las células sub-confluentes, contarlas y ajustar las concentraciones de células de acuerdo con los recuentos celulares listados en la tabla 1.
2. Distribuir las células en placas de 96 pocillos en 150 µl de medio. Incubar las placas durante la noche en una incubadora de CO₂ humidificada a 37 °C.
3. Fijar una placa de cada línea celular con TCA. Descartar el medio de cultivo de las placas al moverlas suavemente y añadir 100 µl de TCA al 10 % frío (vol/vol) a cada pocillo. Incubar las placas en refrigerador a 4 grados durante 1 hora. Descartar TCA de las placas al moverlas suavemente. Enjuagar las placas cuatro veces en un recipiente de lavado que contenga agua corriente. Almacenar las placas a temperatura ambiente. Estas placas

representan recuentos celulares en el día cero.

4. Preparar un conjunto de soluciones de medio que contengan varias concentraciones de compuestos ensayados al hacer diluciones en serie 5 veces en placa de 96 pocillos. Añadir 50 µl de los compuestos diluidos por pocillo. Incluir controles con células no tratadas y células tratadas con doxorrubicina, tubercidina, clorafabina y/o gemcitabina.

5. Incubar las placas durante 5 días a 37 °C.

6. Fijar las placas con TCA. Descartar el medio de cultivo de las placas al moverlas suavemente y añadir 100 µl de TCA al 10 % frío (vol/vol) a cada pocillo. Incubar las placas en refrigerador a 4 grados durante 1 hora. Descartar TCA de las placas al moverlas suavemente. Enjuagar las placas cuatro veces en un recipiente de lavado que contenga agua corriente.

7. Remover el exceso de agua al voltear las placas boca abajo, suavemente sobre una toalla de papel. Dejar que las placas se sequen al aire a temperatura ambiente.

8. Añadir 100 µl de una solución de SRB al 0,057 % en 1 % (vol/vol) de ácido acético a cada pocillo de las placas fijadas con TCA el día cero y cinco. Dejar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

9. Mover las placas suavemente para descartar SRB. Enjuagar las placas cuatro veces con ácido acético al 1 % (vol/vol).

10. Almacenar las placas en incubadora a 37 °C para facilitar un secado más rápido.

11. Una vez que las placas estén completamente secas, añadir 200 µl de solución básica de Tris 10 mM (pH 10,5) a cada pocillo. Dejar a temperatura ambiente durante 30 minutos para que se solubilice el SRB.

12. Medir la DO a 500 nm en un lector de microplaca.

13. Calcular el porcentaje de inhibición de crecimiento celular usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de crecimiento de células de control} = 100 \times (\text{DO}_{\text{muestra}} - \text{DO}_{\text{media día 0}}) / (\text{DO}_{\text{control neg}} - \text{DO}_{\text{media día 0}})$$

Para la determinación de CC₅₀, graficar una curva de respuesta a dosis entre la concentración de compuesto y el porcentaje de inhibición de crecimiento. Los valores CC₅₀ pueden derivarse al ajustar curvas de respuesta a dosis usando la ecuación de respuesta a dosis sigmoidea.

Tabla 4. Condiciones de cultivo para líneas de células de tumor sólido

LÍNEA CELULAR	Medio	Densidad de siembra	Agente de disociación
HCT 116 - Colon	RPMI, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	800 células/pocillo	Tripsina
HCT 15 - Colon	RPMI, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	1.600 células/pocillo	Tripsina
BT549	RPMI, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	4.000 células/pocillo	Triple Exprés (Invitrogen)
HS 578 - Mama	RPMI, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	4.000 células/pocillo	Triple Exprés (Invitrogen)
PC3 - Próstata	F12K, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	2.500 células/pocillo	Tripsina
DU145 - Próstata	MEM, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	800 células/pocillo	Tripsina
H23 - Pulmón	RPMI, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	6.000 células/pocillo	Tripsina
A549 - Pulmón	RPMI, 10 % FBS, 1X Pen/Strep	1.500 células/pocillo	Tripsina

Ensayo B: Ensayo de cultivo de células citostático (CC₅₀) para líneas de células de tumor linfoide

Este ensayo se lleva a cabo normalmente con líneas de células que se derivan de tumores hematológicos y crecen en suspensión. Un ejemplo de esta línea de células es la línea de células linfoides T humanas MT-4 usada para la determinación de actividad citostática de compuestos probados. Células MT-4 se obtuvieron del Programa de Reactivos de Referencia y búsqueda de NIH SIDA y se mantuvieron en medio RPMI-1640 complementado con 10 % de FBS y antibióticos. Las células fueron pasadas en suspensión dos veces a la semana y se mantuvieron a densidades debajo de 500.000 células/ml. Para la determinación de CC₅₀, las células fueron sembradas en placas de 384 pocillos a 2.000 células/pocillo en 20 µl de medio de cultivo. Los compuestos fueron diluidos en serie en medio de cultivo y añadidos por triplicado a un volumen de ensayo final de 40 µl/pocillo. Las placas se incubaron durante 5 días con compuestos ensayados. Al final de la incubación, la viabilidad celular se determinó mediante la adición de 40 µl de reactivo CellTiter Glo seguido por una lectura de luminiscencia.

Los valores CC₅₀ se determinaron como una concentración de cada compuesto ensayado traduciéndose en una reducción del 50 % de la señal de viabilidad celular. Se llevaron a cabo análisis de datos y cálculos de valor CC₅₀ usando software GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) aplicando regresión no lineal.

Los compuestos representativos de la invención tienen normalmente actividad contra una o más de las líneas celulares anteriores con una CC₅₀ de menos de aproximadamente 20 µM. Algunos compuestos representativos de la invención tienen actividad contra una o más de las líneas celulares anteriores con una CC₅₀ de menos de aproximadamente 1 µM. Otros compuestos representativos de la invención tienen actividad contra una o más de las

líneas celulares anteriores con una CC_{50} de menos de aproximadamente 0,1 μ M.

Los datos para compuestos representativos de la invención de los ensayos A y B se muestran en la siguiente tabla 4.

5

Tabla 4

Compuesto	CC ₅₀ (μ M) contra líneas de células de tumor humano									
	Pulmón		Próstata		Colon		Mama		T-linfoide	Media geométrica todos
	A549	NCI H23	Du145	PC3	HCT116	HCT15	HS578	BT549	MT-4	
4-Amino-5-(naftalen-1-il)-7-(beta-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2d)		>10	>10		>10		>10			>10
4-Amino-5-naftalen-2-il)-7-(beta-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2e)		5,35	1,05		5,67		2,16			2,8806
4-Amino-5-[4-(metiltio)fenil]-7-(beta-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2c)		0,39	1,87		1,29		1,97		4,4	1,5235
4-Amino-5-(4-metoxifenil)-7-(beta-D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2b)	0,701	0,856	0,152	1,106	0,633	0,544	0,811		4,3	0,7683
Doxorrubicina	0,016	0,005		0,021	0,011		0,006	0,010		0,0101
Tubercidina	0,001	0,011	0,018	0,048	0,001	0,011	0,098		0,021	0,0103
Clofarabina	0,086	0,040	0,125	0,063	0,106	0,180	1,241		0,051	0,1158
Gemcitabina	0,007	0,002	0,003	0,006	0,002	0,003	0,001	0,001	0,002	0,0024

Los compuestos representativos de la invención también se encuentra que inhiben adenosina cinasa de *Mycobacterium*. En consecuencia, en una realización, la invención proporciona también un método para inhibir una adenosina cinasa (por ejemplo, una adenosina cinasa de *Mycobacterium*) que comprende poner en contacto la adenosina cinasa con un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona también un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con actividad adenosina cinasa en un animal, que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) que requiera esta terapia, una cantidad efectiva de inhibición de adenosina cinasa de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las enfermedades asociadas con actividad adenosina cinasa pueden incluir inflamación, sepsis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades autoinmunes, quemaduras, síndrome de distensión respiratoria del adulto, síndrome inflamatorio del intestino, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, conjuntivitis, iridociclitis, isquemia, lesión de perfusión, enfermedad vascular periférica, pancreatitis, aterosclerosis, meningitis, vasculitis, dermatitis, miositis, inflamación renal, sepsis, septicemia (por ejemplo, endotoxemia) y choque séptico (por ejemplo, choque endotóxico).

En otra realización, la invención proporciona también un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar tuberculosis en un animal (por ejemplo, un animal tal como un ser humano), que comprende administrar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al animal.

5 En otra realización, la invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inhibir una adenosina cinasa en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano).

10 En otra realización, la invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con actividad adenosina cinasa en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano).

15 En otra realización, la invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar tuberculosis en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano).

Abreviaturas

	AcOEt	acetato de etilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
20	da	doblete ancho
	sa	singlete ancho
	Bu	butilo
	Bz	benzoilo
	calcd	calculado
25	cat.	catalizador
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
	DMF	dimetilformamida
30	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	dt	doblete de tripletes
	Et	etilo
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
35	BAR	bombardeo de átomos rápido
	gem	geminal
	HPFC	cromatografía por vaporización de alto rendimiento
	HR	alta resolución
	<i>i</i>	ipso
40	iPr	isopropilo
	IR	espectroscopía infrarroja
	m	multiplete
	<i>m</i>	meta
	Me	metilo
45	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MeONa	metóxido de sodio
	EM	espectrometría de masas
	v	número de onda
50	naft	naftalenilo
	RMN	resonancia magnética nuclear
	<i>o</i>	orto
	<i>p</i>	para
	Ph	fenilo
55	PPh ₃	trifenilfosfina
	Py	piridilo
	pyrr	pirrolilo
	c	cuarteto
	rel.	relativo
60	TA	temperatura ambiente
	s	singlete
	sat.	saturado
	sol.	solución
	t	triplete
65	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	td	triplete de dobletes
	THF	tetrahidrofurano

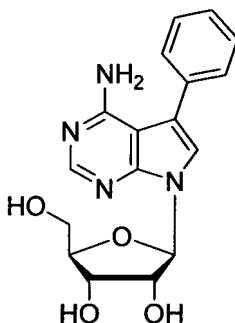
TPPTS	trifenilfosfina trisulfonato de sodio
Tr	trilito, trifenilmetilo
vic	vecinal

5 La invención se describirá ahora por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

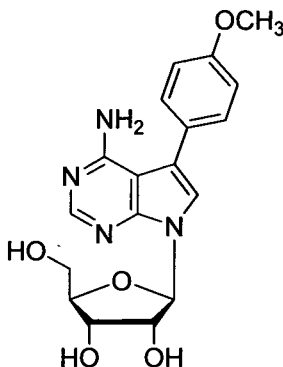
10 **Métodos generales.** Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Kofler. Las rotaciones ópticas se midieron a 25 °C, valores $[\alpha]_D^{20}$ se dan en 10^{-1} deg cm² g⁻¹. Los espectros de RMN se midieron a 400 MHz para ¹H y 100,6 MHz para núcleos ¹³C, a 500 MHz para ¹H y 125,8 MHz para ¹³C, o en 600 MHz para ¹H MHz y 151 de ¹³C en CDCl₃ (se utilizó TMS como patrón interno), MeOH-*d*₄ (hace referencia a la señal de solvente residual) o DMSO-*d*₆ (hace referencia a la señal de solvente residual). Los desplazamientos químicos se dan en ppm (escala δ), las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. La asignación completa de todas las señales de RMN se realizó mediante una combinación de experimentos H,H-COSY, H,H-ROESY, H,C-HSQC y H,C-HMBC. Los espectros de masas se midieron utilizando BAR (ionización por Xe, voltaje de aceleración 8 kV, glicerol + matriz de tioglicerol) o ESI (electroaspersión). Cromatografías de fase inversa se realizaron en un aparato de Biotage SP1, sistema HPFC KP-C₁₈-HS, 25+M, 35-70 mm, 90 Å o 40+M, como soporte sólido.

20 Ejemplo 1. **4-amino-5-fenil-7-(β-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2a)**



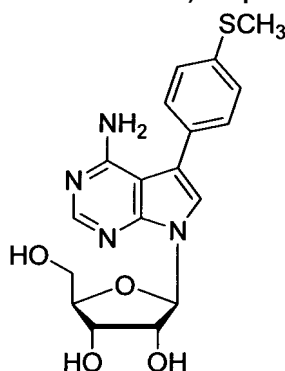
Una mezcla purgada de argón de 7-yodotubercidina **1** (200 mg, 0,51 mmoles) {para la preparación, véase Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* 2007, 63, 9850-9861}, ácido fenilborónico (93 mg, 0,76 mmoles), Na₂CO₃ (502 mg, 4,74 mmoles), Pd(OAc)₂ (6,6 mg, 0,029 mmoles) y TPPTS (42 mg, 0,07 mmoles) en agua/MeCN (2:1, 3,6 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de la remoción de materiales volátiles al vacío el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0→100 % MeOH en agua) que produjo el compuesto del título **2a** como un sólido blanco (94 mg, 54 %). Pf 119 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -49,8 (*c* 0,301, MeOH). RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 3,53 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'b,OH} = 6,1, *J*_{5'b,4'} = 3,9, H-5'b); 3,63 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,9, *J*_{5'a,OH} = 5,2, *J*_{5'a,4'} = 3,4, H-5'a); 3,90 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 3,9, 3,4, *J*_{4',3'} = 3,5, H-4'); 4,10 (ma, 1H, H-3'); 4,46 (ma, 1H, H-2'); 5,16 (d, 1H, *J*_{OH,3'} = 3,5, OH-3'); 5,22 (dd, 1H, *J*_{OH,5'} = 6,1, 5,2, OH-5'); 5,36 (d, 1H, *J*_{OH,2'} = 4,8, OH-2'); 6,12 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,3, H-1'); 7,37 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,47 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,49 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,54 (s, 1H, H-6); 8,15 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆): 61,93 (CH₂-5'); 70,89 (CH-3'); 74,05 (CH-2'); 85,38 (CH-4'); 87,27 (CH-1'); 100,73 (C-4a); 116,57 (C-5); 121,41 (CH-6); 127,20 (CH-*p*-Ph); 128,70 (CH-*o*-Ph); 129,28 (CH-*m*-Ph); 134,71 (C-*i*-Ph); 151,10 (C-7a); 151,95 (CH-2); 157,57 (C-4). IR (KBr): 3479, 3391, 1623, 1585, 1566, 1538, 1489, 1466, 1445, 1296, 1216, 1182, 1157, 1147, 1119, 1083, 1047, 1028, 1000, 798, 762, 705, 615, 503, EM (BAR) *m/z* 343 (M+H), 365 (M+Na). EMAR (BAR) para C₁₇H₁₉N₄O₄ [M+H] calc.: 343,1406; encontrado: 343,1409. Anal. Calc. para C₁₇H₁₈N₄O₄·0,8H₂O: C, 57,23; H, 5,54; N, 15,70. Encontrado: C, 57,44; H, 5,27; N, 15,43.

40 Ejemplo 2. **4-Amino-5-(4-metoxifenil)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2b)**



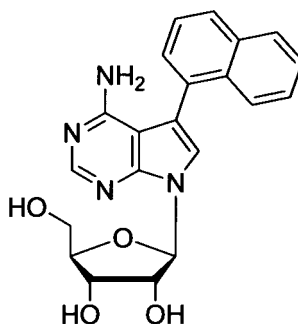
El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 1. Sólido amarillo pálido después de liofilización. Rendimiento 36 %. Pf 121 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -21,2 (c 0,304, MeOH). RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 3,53 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$, $J_{5'b,OH} = 6,3$, $J_{5'b,4'} = 3,8$, H-5'b); 3,62 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$, $J_{5'a,OH} = 4,8$, $J_{5'a,4'} = 3,8$, H-5'a); 3,80 (s, 3H, CH₃O); 3,90 (td, 1H, $J_{4',5'} = 3,8$, $J_{4',3'} = 3,1$, H-4'); 4,09 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,OH} = 4,7$, $J_{3',4'} = 3,1$, H-3'); 4,45 (ddd, 1H, $J_{2',OH} = 6,5$, $J_{2',1'} = 6,3$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$, OH-3'); 5,22 (dd, 1H, $J_{OH,5'} = 6,3$, 4,8, OH-5'); 5,33 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$, OH-2'); 6,10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$, H-1'); 7,05 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄OMe); 7,38 (m, 2H, H-*o*-C₆H₄OMe); 7,45 (s, 1H, H-6); 8,13 (s, 1H, H-2). RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6): 55,44 (CH₃O); 61,94 (CH₂-5'); 70,90 (CH-3'); 74,01 (CH-2'); 85,34 (CH-4'); 87,24 (CH-1'); 100,96 (C-4a); 114,70 (CH-*m*-C₆H₄OMe); 116,20 (C-5); 120,81 (CH-6); 126,85 (C-*i*-C₆H₄OMe); 129,97 (CH-*o*-C₆H₄OMe); 150,88 (C-7a); 151,86 (CH-2); 157,59 (C-4); 158,68 (C-*p*-C₆H₄OMe). IR (KBr): 3470, 3391, 2836, 1630, 1620, 1586, 1565, 1540, 1506, 1466, 1442, 1421, 1292, 1246, 1216, 1175, 1147, 1117, 1109, 1083, 1055, 1030, 838, 796, 706, 637, EM (BAR) m/z 373 (M+H), 395 (M+Na). EMAR (BAR) para C₁₈H₂₁N₄O₅ [M+H] calc.: 373,1512; encontrado: 373,1498; para C₁₈H₂₀NaN₄O₅ [M+Na] calc.: 395,1331; encontrado: 395,1327. Anal. Calc. para C₁₈H₂₀N₄O₅·0,95H₂O: C, 55,51; H, 5,67; N, 14,38. Encontrado: C, 55,59; H, 5,44; N, 14,04.

Ejemplo 3. 4-Amino-5-[4-(metiltio)fenil]-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2c)



El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 1. Agujas blancas después de recristalización a partir de MeOH. Rendimiento 48 %. Pf 227-228 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -67,3 (c 0,237, DMSO). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 2,52 (s, 3H, CH₃S); 3,53 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$, $J_{5'b,OH} = 6,3$, $J_{5',4'} = 3,9$, H-5'b); 3,63 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$, $J_{5'a,OH} = 5,1$, $J_{5'a,4'} = 3,8$, H-5'a); 3,90 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 3,9$, 3,8, $J_{4',3'} = 3,1$, H-4'); 4,10 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,1$, $J_{3,OH} = 4,8$, $J_{3',4'} = 3,1$, H-3'); 4,45 (ddd, 1H, $J_{2',OH} = 6,5$, $J_{2',1'} = 6,2$, $J_{2',3'} = 5,1$, H-2'); 5,12 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$, OH-3'); 5,20 (dd, 1H, $J_{OH,5'} = 6,3$, 5,1, OH-5'); 5,32 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$, OH-2'); 6,11 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 6,16 (sa, 2H, NH₂); 7,37 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄SMe); 7,41 (m, 2H, H-*o*-C₆H₄SMe); 7,52 (s, 1H, H-6); 8,14 (s, 1H, H-2). RMN de ^{13}C (125,7 MHz, DMSO- d_6): 14,98 (CH₃S); 61,88 (CH₂-5'); 70,83 (CH-3'); 73,99 (CH-2'); 85,32 (CH-4'); 87,24 (CH-1'); 100,67 (C-4a); 116,01 (C-5); 121,25 (CH-6); 126,72 (CH-*m*-C₆H₄SMe); 129,12 (CH-*o*-C₆H₄SMe); 131,15 (C-*i*-C₆H₄SMe); 136,90 (C-*p*-C₆H₄SMe); 151,07 (C-7a); 151,90 (CH-2); 157,55 (C-4). IR(KBr): 3476, 3440, 3343, 3318, 3200, 3123, 2693, 1630, 1584, 1570, 1549, 1534, 1492, 1465, 1430, 1402, 1298, 1269, 1212, 1177, 1147, 1124, 1096, 1080, 1054, 1016, 967, 832, 796, 716, 690, EM (BAR): m/z 389 (M+H). EMAR (BAR) para C₁₈H₂₁N₄O₄S [M+H] calc.: 389,1284; encontrado: 389,1282. Anal. Calc. para C₁₈H₂₀N₄O₄S: C, 55,66; H, 5,19; N, 14,42. Encontrado: C, 55,28; H, 5,25; N, 14,16.

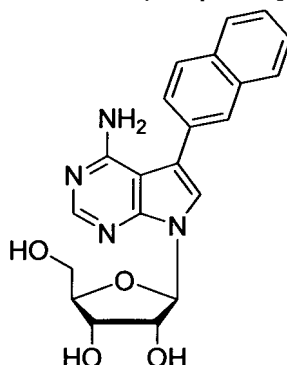
Ejemplo 4. 4-Amino-5-(naftalen-1-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2d)



El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 1. Producto crudo se prepurificó mediante cromatografía sobre sílice (0→20 % MeOH en CHCl₃) antes del final cromatografía de fase inversa. Sólido blanco después de liofilización. Rendimiento 47 %. Pf 134 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -56,1 (c 0,292, MeOH). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , T = 353 K): 3,57 (dddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$, $J_{5'b,OH} = 5,1$, $J_{5',4'} = 3,8$, H-5'b); 3,67 (dta, 1H, $J_{gem} = 12,0$, $J_{5'a,OH} = 5,1$, $J_{5'a,4'} = 4,0$, H-5'a); 3,96 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$, 3,8, $J_{4',3'} = 3,1$, H-4'); 4,17 (ma, 1H, H-3'); 4,54 (ma, 1H, H-2'); 4,88 (sa,

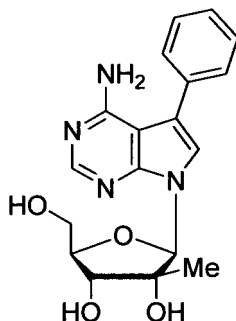
1H, OH-3'); 4,95 (dda, 1H, $J_{OH,5'} = 5,1, 4,8$, OH-5'); 5,13 (sa, 1H, OH-2'); 5,43 (sa, 2H, NH₂); 6,19 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5,9$, H-1'); 7,49-7,53 (m, 3H, H-6 y H-2,7-naft); 7,56 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8,1, J_{6,7} = 6,9, J_{6,8} = 1,1$, H-6-naft); 7,61 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,2, J_{3,2} = 7,1$, H-3-naft); 7,81 (da, 1H, $J_{8,7} = 8,4$, H-8-naft); 7,99 (da, 1H, $J_{4,3} = 8,2$, H-4-naft); 8,01 (da, 1H, $J_{5,6} = 8,1$, H-5-naft); 8,18 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆, T = 353 K): 61,66 (CH₂-5'); 70,53 (CH-3'); 73,90 (CH-2'); 85,06 (CH-4'); 87,75 (CH-1'); 102,65 (C-4a); 113,04 (C-5); 122,03 (CH-6); 125,38 (CH-3-naft); 125,46 (CH-8-naft); 125,99 (CH-6-naft); 126,38 (CH-7-naft); 127,82 (CH-4-naft); 128,05 (CH-2-naft); 128,10 (CH-5 -naft); 131,55 (C-1-naft); 132,10 (C-8a-naft); 133,41 (C-4a-naft); 150,43 (C-7a); 151,66 (CH-2); 157,09 (C-4). IR (KBr): 3478, 3436, 3392, 3240, 3057, 1632, 1621, 1585, 1569, 1535, 1506, 1469, 1398, 1296, 1257, 1108, 1081, 1046, 1016, 946, 849, 805, 797, 790, 779, 740, EM (BAR): *m/z* 393 (M+H). EMAR (BAR) para C₂₁H₂₁N₄O₄[M+H] calc.: 393,1563; encontrado: 393,1564. Anal. Calc. para C₂₁H₂₀N₄O₄·0,8H₂O: C, 62,00; H, 5,35; N, 13,77. Encontrado: C, 62,25; H, 5,21; N, 13,52.

Ejemplo 5. 4-Amino-5-(naftalen-2-il)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2e)

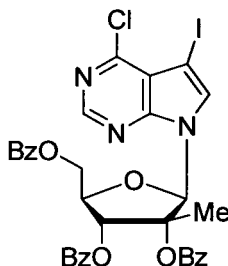


El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 1. Producto crudo se prepurificó mediante cromatografía sobre sílice (0→10 % MeOH en CHCl₃) antes del final cromatografía de fase inversa. Sólido blanco después de liofilización. Rendimiento 18 %. Pf 129 °C. $[\alpha]_D^{20} -59,8$ (c 0,246, MeOH). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,55 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,7, J_{5'b,OH} = 6,2, J_{5',4'} = 3,5$, H-5'b); 3,65 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,7, J_{5'a,OH} = 5,1, J_{5'a,4'} = 3,5$, H-5'a); 3,92 (c, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 3,5$, H-4'); 4,13 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 5,2, J_{3,OH} = 4,7, J_{3',4'} = 3,5$, H-3'); 4,49 (ddd, 1H, $J_{2',OH} = 6,5, J_{2',1'} = 6,2, J_{2',3'} = 5,2$, H-2'); 5,15 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$, OH-3'); 5,22 (dd, 1H, $J_{OH,5'} = 6,2, 5,1$, OH-5'); 5,36 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$, OH-2'); 6,15 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$, H-1'); 6,20 (sa, 2H, NH₂); 7,53 (td, 1H, $J_{6,5} = J_{6,7} = 8,2, J_{6,8} = 1,4$, H-6-naft); 7,56 (td, 1H, $J_{7,6} = J_{7,8} = 8,2, J_{7,6} = 1,4$, H-7-naft); 7,65 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,6, J_{3,1} = 1,7$, H-3-naft); 7,66 (s, 1H, H-6); 7,97-8,00 (m, 3H, H-1, 5,8-naft); 8,03 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$, H-4-naft); 8,17 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): 61,86 (CH₂-5'); 70,77 (CH-3'); 74,00 (CH-2'); 85,29 (CH-4'); 87,32 (CH-1'); 100,83 (C-4a); 116,50 (C-5); 121,66 (CH-6); 126,06 (CH-6-naft); 126,70 (CH-7-naft); 126,79 (CH-1-naft); 127,13 (CH-3-naft); 127,79 y 127,95 (CH-5,8-naft); 128,63 (CH-4-naft); 132,00 y 132,10 (C-1,4a-naft); 133,40 (C-8a-naft); 151,20 (C-7a); 151,90 (CH-2); 157,57 (C-4). IR (KBr): 3475, 3438, 3392, 3240, 3054, 1630, 1621, 1584, 1566, 1538, 1505, 1469, 1376, 1295, 1145, 1119, 1085, 1047, 1020, 861, 824, 796, 768, 750, 624, 478, EM (BAR): *m/z* 393 (M+H). EMAR (BAR) para C₂₁H₂₁N₄O₄ [M+H] calc.: 393,1563; encontrado: 393,1571. Anal. Calc. para C₂₁H₂₀N₄O₄·0,65H₂O: C, 62,41; H, 5,31; N, 13,86. Encontrado: C, 62,58; H, 5,18; N, 13,64.

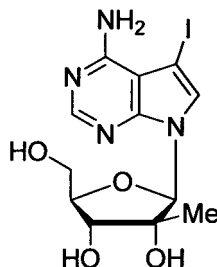
Ejemplo 6. 4-Amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7a)



35

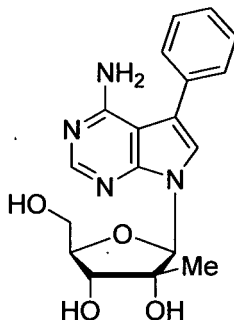
Etapa 1. 4-Cloro-5-yodo-7-(2-C-metil-2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10)

5 A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **8** (903 mg, 3,23 mmoles), 2-C-metil-1,2,3,5-tetra-O-
 benzoil-β-D-ribofuranosa **9** (1,7 g, 2,93 mmoles) y DBU (1,3 ml, 8,69 mmoles) en MeCN (20 ml) se añadió por goteo
 TMSOTf (2,1 ml, 11,62 mmoles) a 0 °C y la mezcla después se agitó a 70 °C para 22,5 h. Después de enfriar, la
 mezcla se diluyó con AcOEt (100 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. (sat., 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La
 capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice
 10 (hexanos/tolueno, 1:1; luego hexanos/tolueno/MeCN, 49:49:2 → 3:3:4) que produjo el compuesto del título **10** como
 una espuma blanca (1,04 g, 48 %). El compuesto se recristalizó de EtOH. Pf 95 °C. [α]_D²⁰ -69,3 (c 0,280, CHCl₃).
 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,59 (s, 3H, CH₃); 4,72 (td, 1H, *J*_{4',3'} = *J*_{4',5'b} = 5,8, *J*_{4',5'a} = 3,4, H-4'); 4,85 (dd, 1H, *J*_{gem}
 = 12,2, *J*_{5'b,4'} = 5,8, H-5'b); 4,95 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'a,4'} = 3,4, H-5'a); 6,03 (d, 1H, *J*_{3',4'} = 5,8, H-3'); 6,95 (s, 1H, H-
 1'); 7,34, 7,46 y 7,47 (3 x m, 3 x 2H, H-*m*-Bz); 7,54, 7,59 y 7,61 (3 x m, 3 x 1H, H-β-Bz); 7,69 (s, 1H, H-6); 7,96, 8,10
 y 8,11 (3 x m, 3 x 2H, H-*o*-Bz); 8,75 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): 17,92 (CH₃); 52,68 (C-5); 63,33
 15 (CH₂-5'); 75,55 (CH-3'); 80,04 (CH-4'); 84,93 (C-2'); 88,95 (CH-1'); 117,71 (C-4a); 128,49, 128,54 y 128,63 (CH-*m*-
 Bz); 128,65, 129,50 y 129,61 (C-*i*-Bz); 129,78, 129,83 y 129,92 (CH-*o*-Bz); 132,66 (CH-6); 133,38, 133,66, 133,72
 (CH-P-Bz); 150,68 (C-7a); 151,17 (CH-2); 153,15 (C-4); 165,09, 165,33 y 166,32 (CO). IR (CHCl₃): 3092, 3066,
 3034, 1727, 1602, 1587, 1577, 1538, 1504, 1493, 1451, 1444, 1339, 1316, 1269, 1248, 1178, 1162, 1141, 1116,
 1070, 1027, 1002, 952, 943, 843, 822, 725, 712, 686, 617, 600, EM (BAR): *m/z* 738 (M+H). EMAR (BAR) para
 20 C₃₃H₂₆ClIN₃O₇ [M+H] calc.: 738,0504; encontrado: 738,0491. Anal. Calc. para C₃₃H₂₅ClIN₃O₇: C, 53,71; H, 3,41; N, 5,69. Encontrado: C 53,91; H 3,29; N 5,38.

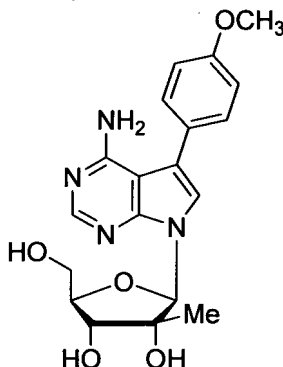
Etapa 2. 4-Amino-5-yodo-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6)

25 Una mezcla de compuesto **10** de la Etapa 1 (200 mg, 0,27 mmoles) y amoniaco ac. (25 % p/p, 3 ml) en dioxano (3
 ml) se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 10 h. Después de enfriar los materiales volátiles se evaporaron y
 producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (CHCl₃ → CHCl₃MeOH, 8:2) y luego se repurificó
 mediante cromatografía de fase inversa (0→100 % MeOH en agua) para dar el compuesto del título **6** como un
 30 sólido blanco (76 mg, 69 %). El compuesto se recristalizó de MeOH/MeCN. Pf 207 °C. [α]_D²⁰ -39,0 (c 0,274, MeOH).
 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 0,67 (s, 3H, CH₃); 3,65 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,1, *J*_{5'b,OH} = 4,8, *J*_{5'b,4'} = 2,7, H-5'b); 3,81
 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,1, *J*_{5'a,OH} = 4,8, *J*_{5'a,4'} = 2,0, H-5'a); 3,79 (ddd, 1H, *J*_{4',3'} = 9,1, *J*_{4',5'} = 2,7, 2,0, H-4'); 3,93 (da, 1H, *J*_{3',4'} =
 9,1, H-3'); 5,14 (s, 1H, OH-2'); 5,16 (sa, 1H, OH-3'); 5,22 (t, 1H, *J*_{OH,5'} = 4,8, OH-5'); 6,10 (s, 1H, H-1'); 6,67 (sa, 2H,
 35 NH₂); 7,82 (s, 1H, H-6); 8,10 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆): 19,89 (CH₃); 51,68 (C-5); 59,46 (CH₂-
 5'); 71,76 (CH-3'); 78,87 (C-2'); 82,39 (CH-4'); 90,71 (CH-1'); 103,11 (C-4a); 126,81 (CH-6); 149,88 (C-7a); 152,23
 (CH-2); 157,43 (C-4). IR (KBr): 3474, 3429, 3392, 3366, 1631, 1582, 1553, 1504, 1440, 1343, 1295, 1147, 1128,
 1070, 1045, 789, EM (BAR): *m/z* 407 (M+H). EMAR (BAR) para C₁₂H₁₆IN₄O₄ [M+H] calc.: 407,0216; encontrado:
 407,0225. Anal. Calc. para C₁₂H₁₅IN₄O₄: C, 35,48; H, 3,72; N, 13,79. Encontrado: C 35,37; H 3,72; N 13,39.

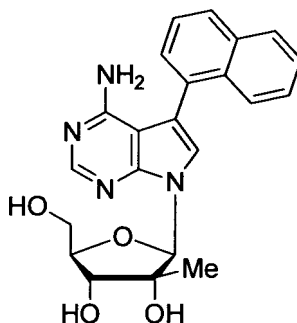
40

Etapa 3. 4-Amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7a)

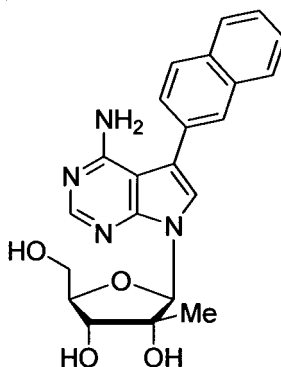
Una mezcla purgada de argón del compuesto 6 de la Etapa 2 (49 mg, 0,12 mmoles), ácido fenilborónico (25 mg, 0,20 mmoles), Na₂CO₃ (144 mg, 1,36 mmoles), TPPTS (15,5 mg, 0,027 mmoles) y Pd(OAc)₂ (1,4 mg, 6,2 μmol) en agua/MeCN (2:1, 1,8 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar, materiales volátiles se removieron mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0→100 % MeOH en agua) que produjo el compuesto del título 7a como un sólido blanco (30 mg, 70 %). Pf 129 °C. [α]_D²⁰ -55,7 (c 0,226, MeOH). RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 0,75 (s, 3H, CH₃); 3,65 (dda, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'a,4'} = 2,9, H-5'b); 3,82 (dda, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'a,4'} = 2,1, H-5'a); 3,86 (ddd, 1H, *J*_{4',3'} = 9,1, *J*_{4',5'} = 2,9, 2,1, H-4'); 4,02 (d, 1H, *J*_{3',4'} = 9,1, H-3'); 5,15 (sa, 3H, OH-2',3',5'); 6,10 (sa, 2H, NH₂); 6,23 (s, 1H, H-1'); 7,36 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,44-7,50 (m, 4H, H-*o,m*-Ph); 7,70 (s, 1H, H-6); 8,16 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆): 20,00 (CH₃); 59,60 (CH₂-5'); 72,01 (CH-3'); 78,88 (C-2'); 82,39 (CH-4'); 90,51 (CH-T); 100,09 (C-4a); 116,41 (C-5); 120,75 (CH-6); 127,05 (CH-*p*-Ph); 128,64 (CH-*o*-Ph); 129,23 (CH-*m*-Ph); 134,89 (C-*t*-Ph); 150,67 (C-7a); 151,94 (CH-2); 157,49 (C-4). IR (KBr): 3480, 3431, 3400, 1631, 1622, 1585, 1566, 1537, 1489, 1464, 1445, 1299, 1178, 1123, 1073, 1058, 1029, 799, 763, 705, 550, EM (BAR) *m/z* 357 (M+H). EMAR (BAR) para C₁₈H₂₁N₄O₄: [M+H] calc.: 357,1563; encontrado: 357,1557. Anal. Calc. para C₁₈H₂₀N₄O₄·1,6H₂O: C, 56,13; H, 6,07; N, 14,54. Encontrado: C, 56,52; H, 5,74; N, 14,14.

Ejemplo 7. 4-Amino-5-(4-metoxifenil)-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7b)

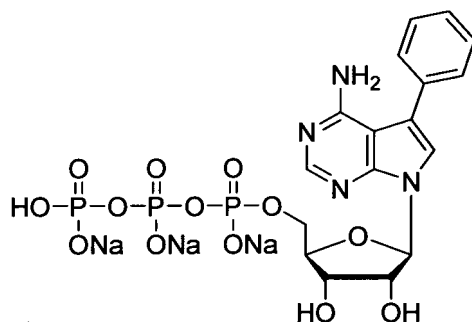
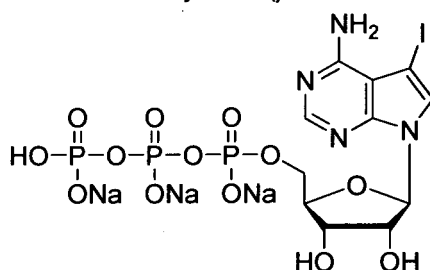
El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 6, Etapa 3. Sólido blanco. Rendimiento 67 %. Pf 127 °C. [α]_D²⁰ -48,4 (c 0,225, MeOH). RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 0,74 (s, 3H, CH₃); 3,64 (dda, 1H, *J*_{gem} = 12,21, *J*_{5'b,4'} = 2,9, H-5'b); 3,80 (s, 3H, CH₃O); 3,81 (dda, 1H, *J*_{gem} = 12,1, *J*_{5'a,4'} = 2,1, H-5'a); 3,85 (ddd, 1H, *J*_{4',3'} = 9,1, *J*_{4',5'} = 2,9, 2,1, H-4'); 4,01 (d, 1H, *J*_{3',4'} = 9,1, H-3'); 5,13 (sa, 3H, OH-2',3',5'); 6,08 (sa, 2H, NH₂); 6,22 (s, 1H, H-1'); 7,04 (m, 2H, H-*m*-C₆H₄OMe); 7,36 (m, 2H, H-*o*-C₆H₄OMe); 7,60 (s, 1H, H-6); 8,14 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆): 19,99 (CH₃); 55,39 (CH₃O); 59,61 (CH₂-5'); 72,03 (CH-3'); 78,87 (C-2'); 82,34 (CH-4'); 90,47 (CH-1'); 100,31 (C-4a); 114,65 (CH-*m*-C₆H₄OMe); 116,06 (C-5); 120,14 (CH-6); 127,04 (C-*i*-C₆H₄OMe); 129,91 (CH-*o*-C₆H₄OMe); 150,45 (C-7a); 151,85 (CH-2); 157,51 (C-4); 158,58 (C-*p*-C₆H₄OMe). IR (KBr): 3435, 2836, 1631, 1622, 1586, 1565, 1539, 1506, 1464, 1419, 1293, 1247, 1174, 1110, 1072, 1033, 839, 798, 791, 712, 550, EM (BAR) *m/z* 387 (M+H). EMAR (BAR) para C₁₉H₂₃N₄O₅: [M+H] calc.: 387,1668; encontrado: 387,1665. Anal. Calc. para C₁₉H₂₂N₄O₅·1,6H₂O: C, 54,96; H, 6,12; N, 13,49. Encontrado: C, 55,30; H, 5,91; N, 13,18.

Ejemplo 8. 4-Amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-5-(naftalen-1-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (7c)

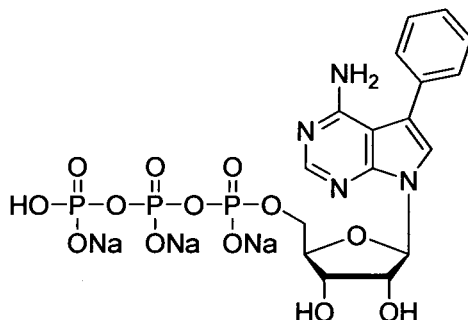
El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 6, Etapa 3. Producto crudo se prepurificó mediante cromatografía sobre sílice (0→20 % MeOH en CHCl₃) antes del final cromatografía de fase inversa. Sólido pardo. Rendimiento 41 %. Pf 142 °C. [α]²⁰_D -58,6 (c 0,239, MeOH). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, T = 353 K): 0,90 (s, 3H, CH₃); 3,67 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'b,4'} = 3,5, H-5'b); 3,83 (dd, 1H, *J*_{gem} = 12,2, *J*_{5'a,4'} = 2,3, H-5'a); 3,91 (ddd, 1H, *J*_{4,3} = 8,9, *J*_{4',5'} = 3,5, 2,3, H-4'); 4,04 (d, 1H, *J*_{3',4'} = 8,9, H-3'); 4,89 (sa, 3H, OH-2',3',5'); 5,39 (sa, 2H, NH₂); 6,34 (s, 1H, H-1'); 7,500 (ddd, 1H, *J*_{7,8} = 8,3, *J*_{7,6} = 6,9, *J*_{7,5} = 1,3, H-7-naft); 7,502 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 6,9, *J*_{2,4} = 1,3, H-2-naft); 7,56 (ddd, 1H, *J*_{6,5} = 8,1, *J*_{6,7} = 6,9, *J*_{6,8} = 1,3, H-6-naft); 7,60 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 8,3, *J*_{3,2} = 6,9, H-3-naft); 7,63 (s, 1H, H-6); 7,75 (dddd, 1H, *J*_{8,7} = 8,3, *J*_{8,6} = 1,3, *J*_{8,4} = 1,0, *J*_{8,5} = 0,8, H-8-naft); 7,98 (ddd, 1H, *J*_{4,3} = 8,3, *J*_{4,2} = 1,3, *J*_{4,8} = 1,0, H-4-naft); 8,01 (ddd, 1H, *J*_{5,6} = 8,1, *J*_{5,7} = 1,3, *J*_{5,8} = 0,8, H-5-naft); 8,19 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆, T = 353 K): 19,73 (CH₃); 59,70 (CH₂-5); 72,30 (CH-3'); 78,69 (C-2'); 82,28 (CH-4'); 90,64 (CH-1'); 102,10 (C-4a); 113,02 (C-5); 121,50 (CH-6); 125,27 (CH-8-naft); 125,38 (CH-3-naft); 125,98 (CH-6-naft); 126,42 (CH-7-naft); 127,82 (CH-4-naft); 128,12 (CH-2,5-naft); 131,63 (C-1-naft); 132,13 (C-8a-naft); 133,39 (C-4a-naft); 150,05 (C-7a); 151,61 (CH-2); 156,96 (C-4). IR (KBr): 3478, 3438, 3395, 3058, 2973, 1620, 1583, 1578, 1568, 1533, 1507, 1468, 1398, 1377, 1298, 1256, 1178, 1143, 1117, 1071, 1050, 1035, 1018, 852, 799, 786, 780, 740, EM (ESI) *m/z* 407 (M+H), 429 (M+Na). EMAR (ESI) para C₂₂H₂₃N₄O₄ [M+H] calc.: 407,1714; encontrado: 407,1704. Anal. Calc. para C₂₂H₂₂N₄O₄·1,5H₂O: C, 60,96; H, 5,81; N, 12,93. Encontrado: C, 61,30; H, 5,72; N, 13,28.

Ejemplo 9. 4-Amino-7-(2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-5-(naftalen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7d)

El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 6, Etapa 3. Producto crudo se prepurificó mediante cromatografía sobre sílice (0→20 % MeOH en CHCl₃) antes del final cromatografía de fase inversa. Sólido crema. Rendimiento 65 %. Pf 143 °C. [α]²⁰_D -64,3 (c 0,253, MeOH). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,79 (s, 3H, CH₃); 3,66 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,6, *J*_{5'b,OH} = 5,0, *J*_{5'b,4'} = 2,9, H-5'b); 3,84 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 12,6, *J*_{5'a,OH} = 5,0, *J*_{5'a,4'} = 2,1, H-5'a); 3,88 (ddd, 1H, *J*_{4',3'} = 9,1, *J*_{4',5'} = 2,9, 2,1, H-4'); 4,06 (dda, 1H, *J*_{3',4'} = 9,1, *J*_{3',OH} = 4,6, H-3'); 5,11-5,17 (ma, 3H, OH-2',3',5'); 6,19 (sa, 2H, NH₂); 6,27 (s, 1H, H-1'); 7,52 (m, 1H, H-6-naft); 7,55 (m, 1H, H-7-naft); 7,62 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 8,5, *J*_{3,1} = 1,8, H-3-naft); 7,81 (s, 1H, H-6); 7,94-7,97 (m, 3H, H-1,5,8-naft); 8,01 (d, 1H, *J*_{4,3} = 8,5, H-4-naft); 8,18 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): 20,03 (CH₃); 59,66 (CH₂-5'); 72,08 (CH-3'); 78,90 (C-2'); 82,41 (CH-4'); 90,57 (CH-1'); 100,24 (C-4a); 116,45 (C-5); 121,14 (CH-6); 126,10 (CH-6-naft); 126,76 (CH-7-naft); 126,82 (CH-1-naft); 127,23 (CH-3-naft); 127,87 y 128,02 (CH-5,8-naft); 128,70 (CH-4-naft); 132,00 (C-4a-naft); 132,35 (C-1-naft); 133,46 (C-8a-naft); 150,82 (C-7a); 152,02 (CH-2); 157,61 (C-4). IR (KBr): 3506, 3481, 3452, 3402, 3325, 3242, 3210, 3110, 3052, 2973, 1645, 1624, 1605, 1587, 1567, 1535, 1503, 1469, 1378, 1298, 1274, 1142, 1128, 1116, 1075, 1057, 1050, 1019, 897, 860, 821, 796, 767, 750, 478, EM (ESI) *m/z* 407 (M+H), 429 (M+Na). EMAR (ESI) para C₂₂H₂₃N₄O₄ [M+H] calc.: 407,1714; encontrado: 407,1715. Anal. Calc. para C₂₂H₂₂N₄O₄·1,3H₂O: C, 61,47; H, 5,77; N, 13,03. Encontrado: C, 61,83; H, 5,51; N, 12,65.

Ejemplo 10. Sal sódica de 5'-O-trifosfato de 4-amino-5-fenil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (13a)**5 Etapa 1. Sal sódica de 5'-O-trifosfato de 4-amino-5-yodo-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (11)**

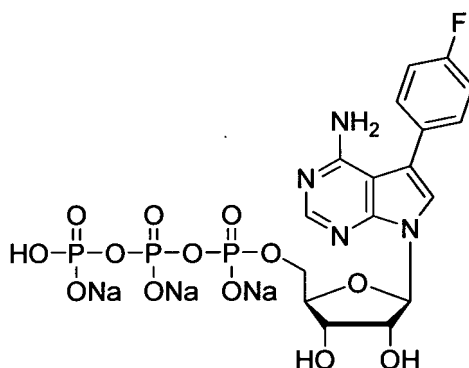
Oxicloruro de fósforo (45 μl, 0,49 mmoles) se añadió por goteo a una mezcla agitada de 7-yodotubericidina **1** (150 mg, 0,38 mmoles) en fosfato de trimetilo (1 ml) a 0 °C y la solución se agitó a 0 °C durante 1,25 h. Una solución frescamente preparada de pirofosfato de bis(tri-n-butilamonio) (1,05 g, 1,91 mmoles) y tri-n-butilamina (0,4 ml, 1,66 mmoles) en DMF seco (4 ml) se agitó con tamices moleculares a 0 °C durante al menos 15 min y luego se añadió a la mezcla de reacción agitada a 0 °C. La mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 1,5 h antes de ser enfriada rápidamente con TEAB ac. (2M, 1,2 ml). Los materiales volátiles se removieron al vacío y el resto se co-evaporó varias veces con agua. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio de iones en DEAE-Sephadex (0→60 % 2M TEAB ac. en H₂O) y la sal de trietilamonio del producto se convirtió en sal sodio al pasarla a través de columna de Dowex 50 (forma Na⁺). La liofilización produjo el compuesto del título **11** como un algodón blanco (131 mg, 48 %). RMN de ¹H (500 MHz, D₂O+ regulador de fosfato, pH = 7,1, ref_{dioxano} = 3,75 ppm): 4,15 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,6, *J*_{H,P} = 4,9, *J*_{5'b,4'} = 3,3, H-5'b); 4,24 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,6, *J*_{H,P} = 6,6, *J*_{5'a,4'} = 3,2, H-5'a); 4,34 (m, 1H, *J*_{4',5'} = 3,3, 3,2, *J*_{4',3'} = 2,9, *J*_{H,P} = 2,1, H-4'); 4,54 (ddd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,3, *J*_{3',4'} = 2,9, *J*_{H,P} = 0,4, H-3'); 4,65 (dd, 1H, *J*_{2',1'} = 6,7, *J*_{2',3'} = 5,3, H-2'); 6,21 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,7, H-1'); 7,71 (s, 1H, H-8); 8,09 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (125,7 MHz, D₂O+regulador de fosfato, pH = 7,1, ref_{dioxano} = 69,3 ppm): 55,01 (C-7); 68,18 (d, *J*_{C,P} = 6, CH₂-5'); 73,21 (CH-3'); 76,51 (CH-2'); 86,33 (d, *J*_{C,P} = 9, CH-4'); 88,50 (CH-1'); 106,76 (C-4a); 129,78 (CH-6); 152,52 (C-7a); 154,17 (CH-2); 159,72 (C-4). ³¹P (1H dec.) RMN (202,4 MHz, D₂O+regulador de fosfato, pH = 7,1, ref_{H3PO4} = 0 ppm): -20,78 (t, *J* = 19,5, P^α); -9,66 (d, *J* = 19,5, P^α); -7,00 (d, *J* = 19,5, Pr). EM (ESI) *m/z* 699 (M+H), 721 (M+Na). EM (ESI, modo negativo) *m/z* 631 (M-3Na+2H), 653 (M-2Na+H), 675 (M-Na). EMAR (ESI, modo negativo) para C_nH₁₄N₄NaO₁₃P₃ [M-2Na+H] calc.: 652,8713; encontrado: 652,8731.

Etapa 2. Sal sódica de 5'-O-trifosfato de 4-amino-5-fenil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (13a)

Una mezcla purgada de argón de Pd(OAc)₂ (1,5 mg, 6,7 μmol) y TPPTS (17,3 mg, 30 μmol) en agua/MeCN (2:1, 1,2 ml) se sometió a ultrasonidos hasta disolución completa y un cuarto de esta solución pre-preparada (0,3 ml, 1/4 de cantidad total) se añadió a una mezcla purgada de argón de compuesto **11** de la Etapa 1 (20,1 mg, 29 μmol), ácido

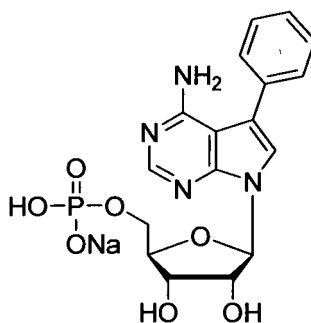
fenilborónico (5,2 mg, 42 μmol), Cs_2CO_3 (27 mg, 83 μmol) en agua/MeCN (2:1, 0,6 ml) y la mezcla se agitó a 110 $^\circ\text{C}$ para 30 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de microfiltro y se separó mediante HPLC en fase C-18 (0 \rightarrow 100 % MeOH en 0,1 M TEAB ac.) produciendo después de intercambio de iones en Dowex 50 (forma Na^+) y liofilización el compuesto del título **13a** como algodón blanco (8,6 mg, 46 %). RMN de ^1H (500 MHz, D_2O +regulador de fosfato, pH = 7,1, $\text{ref}_{\text{dioxano}} = 3,75$ ppm): 4,14 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,6$, $J_{\text{H,P}} = 4,7$, $J_{5'b,4'} = 3,5$, H-5'b); 4,25 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,6$, $J_{\text{H,P}} = 6,5$, $J_{5'a,4'} = 3,3$, H-5'a); 4,35 (m, 1H, $J_{4',5'} = 3,5$, 3,3, $J_{4',3'} = 2,9$, $J_{\text{H,P}} = 1,7$, H-4'); 4,57 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,4$, $J_{3',4'} = 2,9$, H-3'); 4,73 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 6,9$, $J_{2',3'} = 5,4$, H-2'); 6,30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,9$, H-1'); 7,45 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,49-7,56 (m, 4H, H-*o,m*-Ph); 7,57 (s, 1H, H-6); 8,16 (s, 1H, H-2). RMN de ^{13}C (125,7 MHz, D_2O +regulador de fosfato, pH = 7,1, $\text{ref}_{\text{dioxano}} = 69,3$ ppm): 68,22 (d, $J_{\text{C,P}} = 5$, CH_2 -5'); 73,26 (CH-3'); 76,24 (CH-2'); 86,31 (d, $J_{\text{C,P}} = 9$, CH-4'); 88-34 (CH-1'); 103,75 (C-4a); 121,56 (C-5); 122,86 (CH-6); 130,41 (CH-*p*-Ph); 131,59 y 131,94 (CH-*o,m*-Ph); 136,10 (C-*i*-Ph); 153,15 (C-7a); 153,67 (CH-2); 159,61 (C-4). ^{31}P (^1H dec.) RMN (202,4 MHz, D_2O +regulador de fosfato, pH = 7,1, $\text{ref}_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 0$ ppm): -21,32 (dd, $J = 19,3$, 19,0, P_{β}); -10,45 (d, $J = 19,3$, P_{α}); -6,98 (d, $J = 19,0$, P_{γ}). EM (ESI, modo negativo) m/z 581 (M-3Na+2H), 603 (M-2Na+H), 625 (M-Na). EMAR (ESI, modo negativo) para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{P}_3$ [M-3Na+2H] calc.: 581,0240; encontrado: 581,0253.

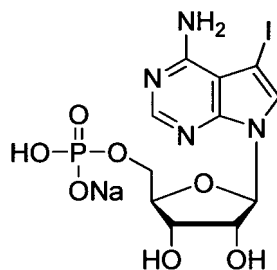
Ejemplo 11. Sal sódica de 5'-O-trifosfato de 4-amino-5-(4-fluorofenil)-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (13b)



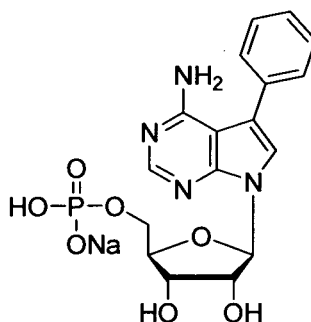
El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 10, Etapa 2. Algodón blanco. Rendimiento 25 %. RMN de ^1H (500 MHz, D_2O +regulador de fosfato, pH = 7,1, $\text{ref}_{\text{dioxano}} = 3,75$ ppm): 4,13 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,4$, $J_{\text{H,P}} = J_{5'b,4'} = 4,2$, H-5'b); 4,25 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,4$, $J_{\text{H,P}} = 6,5$, $J_{5'a,4'} = 3,3$, H-5'a); 4,35 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,2$, 3,3, $J_{4',3'} = 2,7$, H-4'); 4,58 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,4$, $J_{3',4'} = 2,7$, H-3'); 4,72 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 6,9$, $J_{2',3'} = 5,4$, H-2'); 6,31 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,9$, H-1'); 7,24 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7,53 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7,56 (s, 1H, H-6); 8,17 (s, 1H, H-2). RMN de ^{13}C (125,7 MHz, D_2O +regulador de fosfato, pH = 7,1, $\text{ref}_{\text{dioxano}} = 69,3$ ppm): 68,19 (d, $J_{\text{C,P}} = 6$, CH_2 -5'); 73,26 (CH-3'); 76,21 (CH-2'); 86,34 (d, $J_{\text{C,P}} = 9$, CH-4'); 88,26 (CH-1'); 103,93 (C-4a); 118,57 (d, $J_{\text{C,F}} = 22$, CH-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 120,54 (C-5); 122,83 (CH-6); 132,26 (d, $J_{\text{C,F}} = 3$, C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 133,44 (d, $J_{\text{C,F}} = 8$, CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 153,24 (C-7a); 154,16 (CH-2); 159,98 (C-4); 164,95 (d, $J_{\text{C,F}} = 244$, C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). ^{31}P (^1H dec.) RMN (202,4 MHz, D_2O +regulador de fosfato, pH = 7,1, $\text{ref}_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 0$ ppm): -21,04 (dd, $J = 18,9$, 18,4, P_{β}); -10,39 (d, $J = 18,9$, P_{α}); -6,12 (d, $J = 18,4$, P_{γ}). EM (ESI, modo negativo) m/z 621 (M-2Na+H), 643 (M-Na). EMAR (ESI, modo negativo) para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{Na}_2\text{O}_{13}\text{P}_3$ [M-Na] calc.: 642,9779; encontrado: 642,9789.

Ejemplo 12. Sal sódica de 5'-O-monofosfato de 4-amino-5-fenil-7-(β -D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14a)

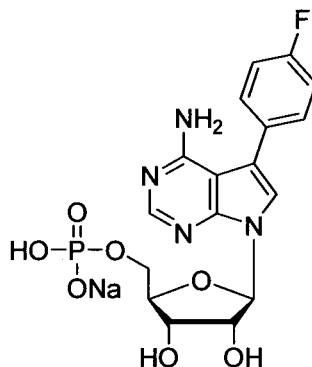


Etapa 1. Sal sódica de 5'-O-monofosfato de 4-amino-5-yodo-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12)

5 Oxicloruro de fósforo (70 μl, 0,77 mmoles) se añadió por goteo a una mezcla agitada de 7-yodotubercidina **1** (250 mg, 0,64 mmoles) en fosfato de trimetilo (2 ml) a 0 °C y la solución se agitó a 0 °C para 2 h. La reacción se enfrió rápidamente por la adición de TEAB ac. (2M, 2 ml) y después de evaporación el resto se co-evaporó varias veces con agua. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio de iones en DEAE-Sephadex (0→60 % 2M ac TEAB en agua) produciendo después de intercambio de iones en Dowex 50 (forma Na+) y liofilización el compuesto del título **12** como un algodón blanco (229 mg, 73 % rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, D₂O, ref_{dioxano} = 3,75 ppm): 3,97 (dt, 1H, *J*_{gem} = 11,4, *J*_{H,P} = *J*_{5'b,4'} = 4,0, H-5'b); 4,00 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,4, *J*_{H,P} = 5,3, *J*_{5'a,4'} = 3,7, H-5'a); 4,30 (m, 1H, *J*_{4',5'} = 4,0, 3,7, *J*_{4',3'} = 3,0, *J*_{H,P} = 1,0, H-4'); 4,44 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,4, *J*_{3',4'} = 3,0, H-3'); 4,63 (dd, 1H, *J*_{2',1'} = 6,7, *J*_{2',3'} = 5,4, H-2'); 6,20 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 6,7, H-1'); 7,70 (s, 1H, H-6); 8,08 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (125,7 MHz, D₂O, ref_{dioxano} = 69,3 ppm): 54,97 (C-5); 66,81 (d, *J*_{C,P} = 5, CH₂-5'); 73,50 (CH-3'); 76,59 (CH-2'); 86,74 (d, *J*_{C,P} = 9, CH-4'); 88,52 (CH-1'); 106,71 (C-4a); 129,72 (CH-6); 152,45 (C-7a); 154,24 (CH-2); 159,74 (C-4). ³¹P (1H dec.) RMN (202,4 MHz, D₂O, ref_{H3PO4} = 0 ppm): 3,24, EM (ESI, modo negativo) *m/z* 471 (M-Na). EMAR (ESI, modo negativo) para C₁₁H₁₃N₄IO₇P: [M-Na] calc.: 470,9561; encontrado: 470,9576.

Etapa 2. Sal sódica de 5'-O-monofosfato de 4-Amino-5-fenil-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14a)

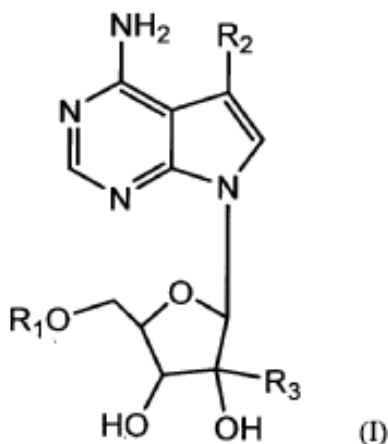
Una mezcla purgada de argón de Pd(OAc)₂ (1,7 mg, 7,6 μmol) y TPPTS (21,7 mg, 38 μmol) en agua/MeCN (2:1, 1,6 ml) se sometió a ultrasonidos hasta la disolución y un cuarto de la solución resultante (0,4 ml, 1/4 de cantidad total) se añadió a una mezcla purgada de argón de compuesto **12** de Etapa 1 (17 mg, 34 μmol), ácido fenilborónico (7,9 mg, 65 μmol) y Na₂CO₃ (17 mg, 160 μmol) en agua/MeCN (2:1, 0,8 ml) y la mezcla se agitó a 125 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de microfiltros y se purificó mediante HPLC en fase C-18 (0→100 % MeOH en 0,1 M TEAB ac.) produciendo después de intercambio de iones en Dowex 50 (forma Na+) y liofilización el compuesto del título **14a** como un sólido blanco (14,4 mg, 94 %). RMN de ¹H (500 MHz, D₂O, ref_{dioxano} = 3,75 ppm): 3,91 (dt, 1H, *J*_{gem} = 11,4, *J*_{H,P} = *J*_{5'b,4'} = 4,4, H-5'b); 3,95 (ddd, 1H, *J*_{gem} = 11,4, *J*_{H,P} = 5,6, *J*_{5'a,4'} = 4,2, H-5'a); 4,30 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 4,4, 4,2, *J*_{4',3'} = 2,7, H-4'); 4,46 (dd, 1H, *J*_{3',2'} = 5,4, *J*_{3',4'} = 2,7, H-3'); 4,75 (dd, 1H, *J*_{2',1'} = 7,1, *J*_{2',3'} = 5,4, H-2'); 6,31 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 7,1, H-1'); 7,46 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,54 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,56 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,58 (s, 1H, H-6); 8,18 (s, 1H, H-2). RMN de ¹³C (125,7 MHz, D₂O, ref_{dioxano} = 69,3 ppm): 66,53 (d, *J*_{C,P} = 5, CH₂-5'); 73,61 (CH-3'); 76,15 (CH-2'); 86,94 (d, *J*_{C,P} = 9, CH-4'); 88,22 (CH-1'); 103,97 (C-4a); 121,38 (C-5); 122,79 (CH-6); 130,44 (CH-*p*-Ph); 131,72 (CH-*o*-Ph); 131,91 (CH-*m*-Ph); 136,31 (C-*i*-Ph); 153,35 (C-7a); 154,40 (CH-2); 160,15 (C-4). ³¹P (1H dec.) RMN (202,4 MHz, D₂O, ref_{H3PO4} = 0 ppm): 4,64, EM (ESI) *m/z* 445 (M+H), 467 (M+Na). EMAR (ESI) para C₁₇H₁₉N₄NaO₇P: [M+H] calc.: 445,0884; encontrado: 445,0880.

Ejemplo 13. Sal sódica de 5'-O-monofosfato de 4-amino-5-(4-fluorofenil)-7-(β-D-ribofuranosil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14b)

- 5 El compuesto del título se preparó al seguir el procedimiento en el Ejemplo 12, Etapa 2. Sólido blanco. Rendimiento 47 %. RMN de ^1H (500 MHz, D_2O , $\text{ref}_{\text{dioxano}} = 3,75$ ppm): 3,90 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,4$, $J_{\text{H,P}} = J_{5'b,4'} = 4,1$, H-5'b); 3,94 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,4$, $J_{\text{H,P}} = 5,6$, $J_{5'a,4'} = 4,1$, H-5'a); 4,30 (tdd, 1H, $J_{4',5'} = 4,1$, $J_{4',3'} = 2,7$, $J_{\text{H,P}} = 1,1$, H-4'); 4,46 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5,4$, $J_{3',4'} = 2,7$, H-3'); 4,74 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 7,2$, $J_{2',3'} = 5,4$, H-2'); 6,30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7,2$, H-1'); 7,25 (m, 2H, H-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7,54 (m, 2H, H-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7,57 (s, 1H, H-6); 8,18 (s, 1H, H-2). RMN de ^{13}C (125,7 MHz, D_2O , $\text{ref}_{\text{dioxano}} = 69,3$ ppm): 66,52 (d, $J_{\text{C,P}} = 4$, $\text{CH}_2\text{-5'}$); 73,61 (CH-3'); 76,17 (CH-2'); 86,97 (d, $J_{\text{C,P}} = 9$, CH-4'); 88,20 (CH-1'); 104,07 (C-4a); 118,55 (d, $J_{\text{C,F}} = 22$, CH-*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 120,44 (C-5); 122,89 (CH-6); 132,35 (d, $J_{\text{C,F}} = 3$, C-*i*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 133,55 (d, $J_{\text{C,F}} = 8$, CH-*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 153,31 (C-7a); 154,45 (CH-2); 160,18 (C-4); 165,00 (d, $J_{\text{C,F}} = 245$, C-*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). ^{31}P (^1H dec.) RMN (202,4 MHz, D_2O , $\text{ref}_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 0$ ppm): 4,65, EM (ESI, modo negativo) m/z 439 (M-Na), 461 (M-H). EMAR (ESI, modo negativo) para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_7\text{P}$ [M-Na] calc.: 439,0813; encontrado: 439,0828; para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{NaO}_7\text{P}$ [M-H] calc.: 461,0633; encontrado: 461,0647.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que

R₁ es hidrógeno, mono-, di- o tri-fosfato;

R₂ es arilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alcoxi, alquiltio o halógeno;

10 R₃ es hidrógeno o alquilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno de sus isómeros ópticos, o una mezcla de isómeros ópticos.

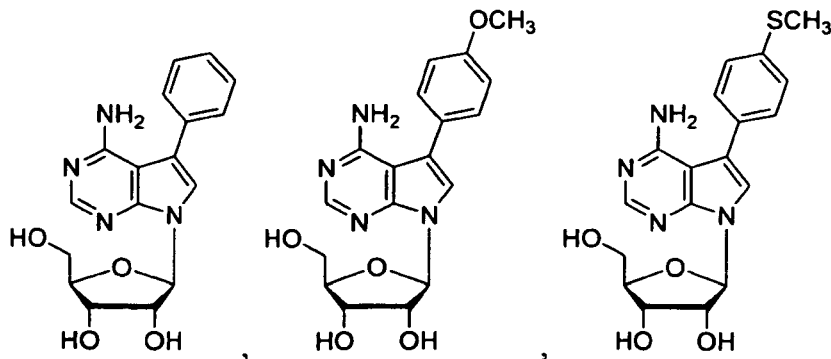
15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es arilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alcoxi, alquiltio o halógeno; R₃ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

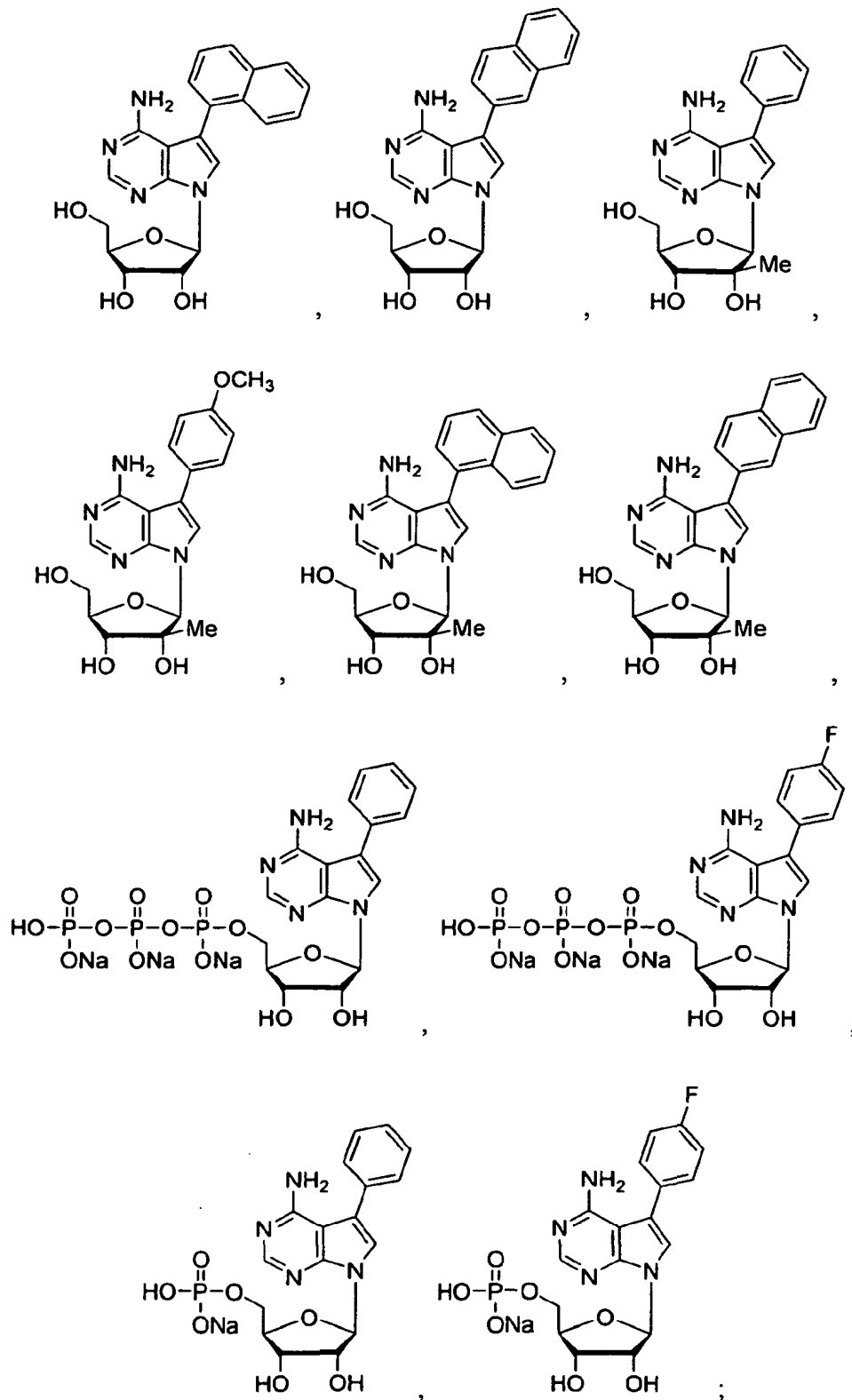
20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno, R₂ es fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquiltio o halógeno; R₃ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

25 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno, R₂ es fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquiltio o halógeno; R₃ es (C₁-C₄) alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre los siguientes compuestos:





5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para inhibir el crecimiento de tumores/cáncer en un sujeto.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para inhibir la proliferación celular en células tumorales/cancerosas en un sujeto.
- 5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para tratar una enfermedad de proliferación celular en un sujeto.
- 10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para tratar una enfermedad neoplásica en un sujeto.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para tratar un tumor o un cáncer en un sujeto.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 15 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo consistente en antraciclinas, intercaladores de ADN, agentes alquilantes, agentes hormonales, agonistas y antagonistas de LHRH, inhibidores de aromatasa, antiandrógenos, agentes de quimioprevención, agentes quimiopreventivos de ciclo celular, antineoplásicos, agentes antimitóticos, alcaloides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de proteosomas, análogos de nucleósidos, citocinas, factores de crecimiento, factores anti-angiogénicos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 20

Fig. 1

