República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0313664-7 B1

(22) Data do Depósito: 21/08/2003

(45) Data de Concessão: 23/03/2021

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE NUCLEOSÍDEO FOSFORILASE E NUCLEOSIDASES, SUAS COMPOSIÇÕES E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: C07H 19/23; A61K 31/7042; A61P 31/04; A61P 33/02; A61P 35/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/08/2002 NZ 520919.

(73) Titular(es): ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE, INC.; VICTORIA LINK LIMITED.

(72) Inventor(es): GARY BRIAN EVANS; RICHARD HUBERT FURNEAUX; DIRK HENNING LENZ; VERN L. SCHRAMM; PETER CHARLES TYLER; OLGA VLADMIROVNA ZUBKOVA.

(86) Pedido PCT: PCT NZ2003000186 de 21/08/2003

(87) Publicação PCT: WO 2004/018496 de 04/03/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/02/2005

(57) Resumo: COMPOSTOS INIBIDORES DE NUCLEOSÍDEO FOSFORILASE E NUCLEOSIDASES, SUAS COMPOSIÇÕES E SEUS USOS. A presente invenção se refere a compostos de formula geral (I) os quais são inibidores de nucleosídeo fosforilase de purina (PNP), fosforibosiltransferase de purina (PPRT), fosforilase de 5'-metiltioadenosina (MTAP), nucleosidade de 5'-metiltioadenosina (MTAN) e/ou hidrolase de nucleosídeo (NH) . A invenção também se refere ao uso destes compostos no tratamento de doenças e infecções incluindo câncer, infecções bacterianas, infecções por protozoários e doença mediada da célula-T e composições farmacêuticas contendo estes compostos.

COMPOSTOS INIBIDORES DE NUCLEOSÍDEO FOSFORILASE E NUCLEOSIDASES, SUAS COMPOSIÇÕES E SEUS USOS

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção refere-se a alguns análogos de nucleosídeo que são inibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e/ou NH, ao uso destes compostos como farmacêuticos e composições farmacêuticas que contêm os compostos. A invenção também se refere a métodos de tratamento de doenças.

FUNDAMENTOS

As US 5.985.848, US 6.066.722 e US 6.228.741 referem-se a análogos de nucleosídeo que são inibidores de nucleosídeo fosforilase de purina (PNP) e fosforibosiltransferases de purina (PPRT). Os análogos são úteis no tratamento de infecções parasíticas, malignidades da célula-T, doenças auto-imunes e distúrbios inflamatórios. Os análogos são também úteis para imunossupressão no transplante de órgãos.

PCT/NZ00/00048 fornece um processo para a preparação de alguns compostos inibidores de PNP. Este pedido de patente reconhece os compostos como inibidores de PNP e dedica-se à necessidade de métodos mais simples para prepará-los. PCT/NZ01/00174 também fornece análogos de nucleosídeo adicionais que são inibidores de PNP e PPRT.

Alguns análogos de nucleosídeo foram também identificados como potentes inibidores de 5'-metiltioadenosina fosforilase (MTAP) e 5'-metiltioadenosina nucleosidase (MTAN). Estes análogos constituem o assunto de PCT/NZ03/00050.

Os requerentes do presente pedido de patente também

desenvolveram um processo para a preparação de deazapurinas de amina cíclica de metileno encadeado que inclui a reação de formaldeído, ou de um equivalente de formaldeído, com uma amina cíclica e um composto hetero-aromático. Este processo é o assunto do pedido de patente da Nova Zelândia no. 523970.

PNP catalisa a clivagem fosforolítica de ribo- e deoxi-ribonucleosídeos, por exemplo aqueles de guanina e hipoxantina, para produzir o correspondente açúcar-1-fosfato e guanina, hipoxantina e outras bases de purina.

A deficiência de humanos em nucleosídeo fosforilase de purina (PNP) sofre de uma imunodeficiência específica das células-T devido a um acúmulo de dGTP que impede a proliferação de linfócitos T estimulados. Inibidores contra PNP são, portanto, imunossupressivos e são ativos contra malignidades da célula-T e distúrbios proliferativos da célula-T.

Nucleosídeo hidrolases (NH) catalisam a hidrólise de nucleosídeos. Estas enzimas não são encontradas em mamíferos, mas são necessárias para o salvamento de nucleosídeo em alguns parasitas de protozoários. Alguns parasitas de protozoários usam nucleosídeo fosforilases tanto no lugar de nucleosídeo hidrolases, como em adição a estas, para esta finalidade. É esperado que inibidores de nucleosídeo hidrolases e fosforilases interfiram com o metabolismo do parasita e possam, portanto, ser utilizados de modo útil contra parasitas de protozoários.

MTAP e MTAN funcionam no percurso de bio-síntese de poliamina, no salvamento de purina em mamíferos e nos percursos de detecção de grupos seletos em bactérias. MTAP

catalisa a fosforólise reversível de 5'-metiltioadenosina (MTA) em adenina e 5-metiltio- -D-ribose-1-fosfato (MTR-1P). MTAN catalisa a hidrólise reversível de MTA em adenina e 5-metiltio- -D-ribose e de S-adenosil-L-homocisteína (SAH) em adenina e S-ribosil-homosisteína (SRH). A adenina formada é subseqüentemente reciclada e convertida em nucleótidos. Essencialmente, a única fonte de adenina livre na célula humana é um resultado da ação destas enzimas. O MTR-1P é subseqüentemente convertido em metionina por ações enzimáticas sucessivas.

MTA é um subproduto da reação que envolve a transferência de um grupo de aminopropila de S-adenosilmetionina decarboxilada em putrescina durante a formação de espermidina. A reação é catalisada por síntese de espermidina. A síntese de espermidina é muito sensível a inibição de produto por acumulação de MTA. Portanto, a inibição de MTAP ou MTAN limita severamente a bio-síntese de poliamina e o percurso de salvamento para adenina nas células. De modo similar, MTA é o subproduto da síntese bacteriana de lactonas de homoserina acilada a partir de S-adenosilmetionina (SAM) e proteínas carreadoras de acil-acil nas quais a lactonização subseqüentemente provoca liberação de MTA e lactona de homoserina acilada. A lactona de homoserina acilada é uma molécula de detecção de grupos seletos bacterianos em bactérias que estão envolvidas em virulência bacteriana contra tecidos humanos. Trabalho recente identificou um segundo sistema de comunicação (auto-indutor 2, AI-2) que é comum a ambas as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e, portanto, foi proposto como um "sinal universal" que funciona na comunicação

célula-a-célula entre espécies. Novamente, MTAN gera S-ribosil-homocisteína (SRH) que é o precursor de Al-2. A inibição de MTAN ou MTAP em micróbios impedirá a remoção de MTA e submeterá o percurso a inibição do produto, deste modo diminuindo a produção do percurso sensível a detecção de grupos seletos e diminuindo a virulência de infecções microbianas. A inibição de MTAN em micróbios impedirá a formação de SRH, diminuindo a produção do segundo percurso de detecção de grupos seletos.

A deficiência de MTAP devida a uma eliminação genérica foi observada com muitas doenças. A perda da função enzimática de MTAP nestas células é conhecida como sendo devida a eliminações homozigóticas no cromossomo 9 do gene supressor de tumor de MTAP e *p16/MTS1* intimamente ligados. Como a ausência de *p16/MTS1* é provavelmente responsável pelo tumor, a falta de atividade de MTAP é uma conseqüência da eliminação genética e não é causadora do tumor. Contudo, a ausência de MTAP altera o metabolismo da purina nestas células de modo que são principalmente dependentes do novo percurso para os seus suprimentos de purinas. Isto torna estas células insolitamente sensíveis a inibidores como metotrexato, alanosina e azaserina, que bloqueiam o novo percurso. Portanto, uma terapia combinada de metotrexato, alanosina ou azaserina com um inibidor de MTAP terá singularmente propriedades eficazes contra tumores.

Inibidores de MTAP serão também muito eficazes contra infecção parasítica tal como malária que infecta as células vermelhas do sangue (RBCs), uma vez que lhes falta o novo percurso para bio-síntese de purina. Parasitas de

protozoários dependem totalmente das purinas produzidas pelo percurso de salvamento para o seu crescimento e propagação. Os inibidores de MTAP aniquilarão, portanto, estes parasitas sem terem qualquer efeito negativo sobre as RBCS hospedeiras, uma vez que as RBCs são células terminalmente diferenciadas e não sintetizam purinas, produzem poliaminas ou se multiplicam.

A parte do imino açúcar dos compostos descritos na maioria das especificações de patentes mencionadas acima tem o átomo de hidrogênio localizado entre C-1 e C-4 de modo a formar compostos de 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol. A localização do átomo de nitrogênio no anel de ribitol pode ser crítica para aglutinação a enzimas. Além disso, a localização da ligação entre a parte de açúcar e a base análoga de nucleosídeo pode ser crítica para a atividade inibidora da enzima. Os compostos conhecidos têm esta ligação em C-1 do anel de açúcar.

Na pesquisa por novos e aperfeiçoados inibidores de nucleosídeo fosforilases e nucleosidases, os requerentes investigaram a síntese e bio-atividade de compostos onde a localização do átomo de nitrogênio no anel de açúcar varia e, adicionalmente, onde dois átomos de nitrogênio formam parte do anel de açúcar. Foram também pesquisados modos alternativos de ligar a parte de açúcar e a base análoga.

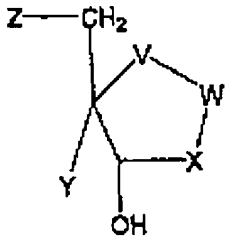
Os requerentes verificaram surpreendentemente que alguns novos compostos apresentam potente atividade inibidora contra um ou mais de PNP, PPRT, MTAP e o MTAN de nucleosídeo hidrolase.

É portanto um objetivo da presente invenção propiciar um composto que seja um inibidor de PNP, PPRT, MTAP, MTAN

e/ou NH ou pelo menos propiciar uma escolha útil.

FORMULAÇÃO DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto da invenção, é propiciado um composto de fórmula (I):



(I)

onde:

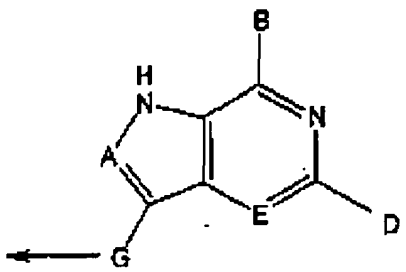
V é selecionado a partir de CH_2 e NH e W é selecionado a partir de NR^1 e NR^2; ou V é selecionado a partir de NR^1 e NR^2 e W é selecionado a partir de CH_2 e NH;

X é selecionado a partir de CH_2 e CHOH na configuração de R ou S;

Y é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio e hidroxi, exceto quando V é selecionado a partir de NH, NR^1 e NR^2, então Y é hidrogênio;

Z é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, hidroxi, SQ, OQ e Q, onde Q é um grupo de alquila, aralquila ou arila opcionalmente substituídas;

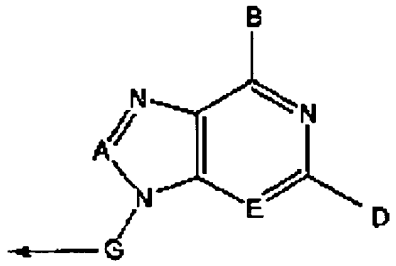
R^1 é um radical da fórmula (II)



(II)

R^2 é um radical da

fórmula (III)



(III)

A é selecionado a partir de N, CH e CR, onde R é selecionado a partir de halogênio, alquila, aralquila ou arila opcionalmente substituídas, OH, NH_2, NHR^3, NR^3R^4 e SR^5, onde R^3, R^4 e R^5 são, cada um, grupos de alquila, aralquila ou arila opcionalmente substituídas;

B é selecionado a partir de OH, NH_2, NHR^6, hidrogênio e halogênio, onde R^6 é um grupo de alquila, aralquila ou arila opcionalmente substituídas;

D é selecionado a partir de OH, NH_2, NHR^7, hidrogênio, halogênio e SCH_3, onde R^7 é um grupo de alquila, aralquila ou arila opcionalmente substituídas;

E é selecionado a partir de N e CH;

G é selecionado a partir de CH_2 e NH, ou G está ausente, contanto que, onde W é NR^1 ou NR^2 e G é NH, então V é CH_2 e contanto que, onde V é NR^1 ou NR^2 e G é NH, então W é CH_2

ou um tautômero do mesmo, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um éster do mesmo ou uma pró-droga.

De preferência Z é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, hidroxi, SQ e OQ. Mais preferivelmente Z é OH. Alternativamente é preferido que Z seja SQ. Em outra modalidade preferida, Z é Q.

É também preferido que V seja CH_2. É ainda preferido

que X seja CH_2. Adicionalmente, é preferido que G seja CH_2.

De preferência W é NR^1. Alternativamente é preferido que W seja NR^2. É também preferido que onde W é selecionado a partir de NH, NR^1 NR^2, então X seja CH_2.

Compostos preferidos da invenção incluem aqueles onde V, X e G são todos CH_2, Z é OH e W é NR^1.

Outros compostos preferidos da invenção incluem aqueles onde V, X e G são todos CH_2, Z é SQ e W é NR^1.

De preferência Y é hidrogênio. Alternativamente é preferido que Y seja hidroxi.

De preferência B é hidrogênio. Alternativamente é preferido que B seja NH_2.

De preferência A é CH. Alternativamente é preferido que A seja N.

De preferência D é H. Alternativamente é preferido que D seja NN_2.

É também preferido que E seja N.

Compostos preferidos da invenção incluem:

(3R,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina;

(3S,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil}-3,4-di-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina.

(3R,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-metiltiometil)pirrolidina;

N-(9-deaza-hipoxantin-9-il)-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol;

N-(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol;

(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-1-(hipoxantin-9-il) pirrolidina;

(3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[9-deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(6-cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(6-azido-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina; ou

(3R,4R)-1-[9-deazaadenin-9-il)metil]-3-acetoxi-4-(acetoximetil)pirrolidina;

Em outro aspecto, a invenção propicia uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) como definido acima.

Em ainda outro aspecto, a invenção propicia um método de tratamento de uma doença ou condição na qual é desejável

inibir a fosforibosiltransferase de purina, nucleosídeo fosforilase de purina, fosforilase de 5'-metiltioadenosina, nucleosidade de 5'-metiltioadenosina e/ou hidrolase de nucleosídeo, caracterizado por compreender a administração de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) como definido acima a um paciente que requer tratamento.

A doença ou condição pode incluir câncer, infecção bacteriana, infecção por protozoários ou uma doença mediada da célula-T. A doença mediada de célula T pode ser psoríase, artrite ou rejeição de transplante.

Em ainda outro aspecto, a invenção propicia o uso de um composto de fórmula (I) como definido acima na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença ou condição na qual é desejável inibir a fosforibosiltransferase de purina, nucleosídeo fosforilase de purina, fosforilase de 5'-metiltioadenosina, nucleosidade de 5'-metiltioadenosina e/ou hidrolase de nucleosídeo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Será entendido que a representação de um composto de fórmula (I), onde b e/ou D é um grupo de hidroxi, é da forma tautomérica tipo-enol de uma amida correspondente e que esta existirá amplamente na forma de amida. O uso da representação tautomérica tipo-enol é simplesmente para permitir que menos fórmulas estruturais representem os compostos da invenção.

De modo similar, será entendido que a representação de um composto de fórmula (I), onde B e/ou D é um grupo de tiol, é da forma tautomérica tipo-tioenol de uma tioamida

correspondente e que esta existirá amplamente na forma de tioamida. O uso da representação tautomérica tipo-tioenol é simplesmente para permitir que menos fórmulas estruturais representem os compostos da invenção.

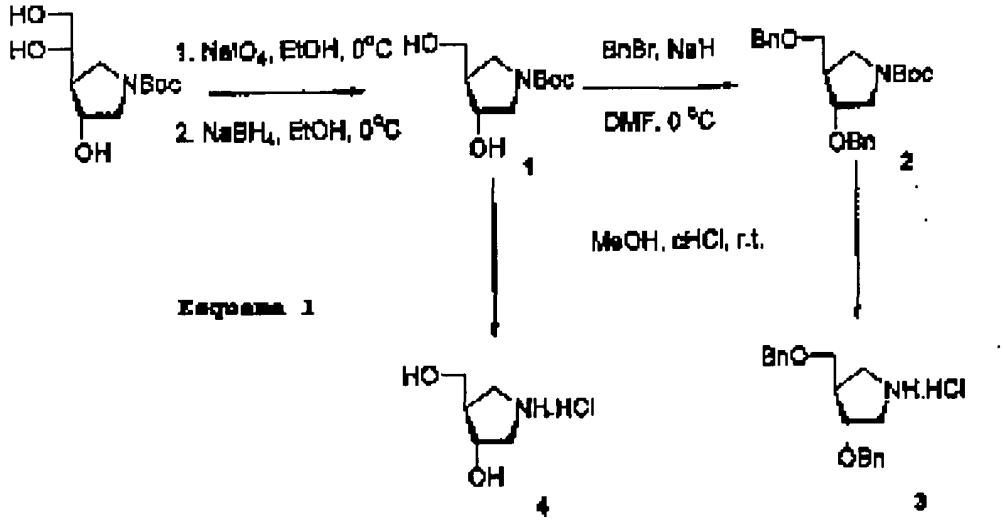
Os compostos da invenção podem ser preparados por qualquer método adequado. Um método adequado envolve sintetizar independentemente a parte de açúcar e a parte de base e em seguida unir a parte de base a um átomo de nitrogênio no anel da parte de açúcar.

Por exemplo, o Esquema 1 abaixo apresenta a preparação da parte de 1-N-imino açúcar de um composto da invenção onde o átomo de hidrogênio do análogo de açúcar está localizado na mesma posição onde o átomo de carbono anomérico C-1 seria encontrado em uma molécula de açúcar. Um composto de partida útil na síntese do 1-N-imino-açúcar é N-rwec-butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]pirrolidina. O composto de partida pode ser preparado através do método de Filichev e outros (Carbohydrate Res., 2001, 333, 115-122) com a uma variação sendo que a parcela de t-butoxicarbonil é utilizada como o grupo de proteção de nitrogênio ao invés do grupo N-(9-fluorenilmetoxicarbonil). Clivagem oxidativa da parcela de diol seguida por redução *in situ* dá N-protegido 3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (**1**). A remoção do grupo de proteção N dá (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (**4**). 3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina racêmica foi primeiramente preparada por Jaeger e outros (J. Org. Chem., 1965, 30, 740-744) e foi usada na preparação de análogos de timidina 1'-aza carbacíclica (Lee, Y.H., Kim, H.K., Youn, I.K., Chae, Y.B., Bioorg. Méd. Chem. Lett. 1991, 1, 287-

290) e aza-C-pirimidinas (Sorenson, M.D., Khalifa, N.M., Pederson, E.B., Synthesis, 1999, 1937-1943).

Dois outros métodos para a síntese de (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina foram também descritos. Um método por Bols e outros [Bols, M., Hansen, S.U., Acta Chem. Scand., 1998, 52, 1214-1222] envolve a purificação enzimática dos enantiômeros. O outro método por Ichikawa e outros [Ichikawa, Y., Makino, K., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8245-8248] é uma síntese assimétrica multi-gram de (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina através de monoetil éster de ácido fumárico. Ichikawa e outros avaliaram a atividade inibidora de (3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina contra PNP humano e obtiveram um IC_{50} de 160 M.

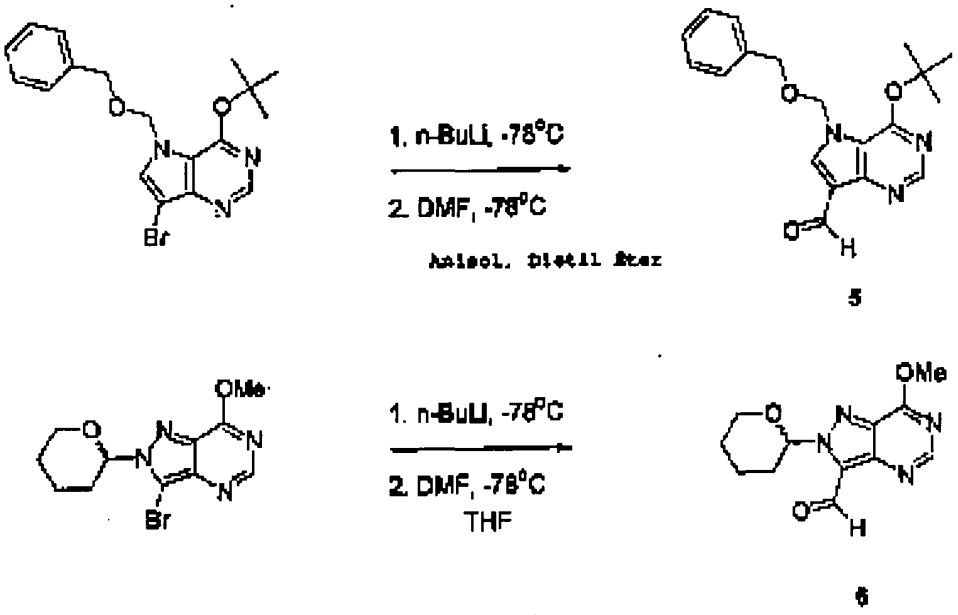
Benzilação dos grupos de hidroxila de composto (1) antes da remoção do grupo protetor de N pode ser desejável para dar hidrocloreto de (3R,4R)-3-benziloxi-4-benziloxiximetilpirrolidina (3) como um composto útil pronto para ligação a um análogo de base adequado.



Esquema 1

A ligação da parte de açúcar pode ser obtida por

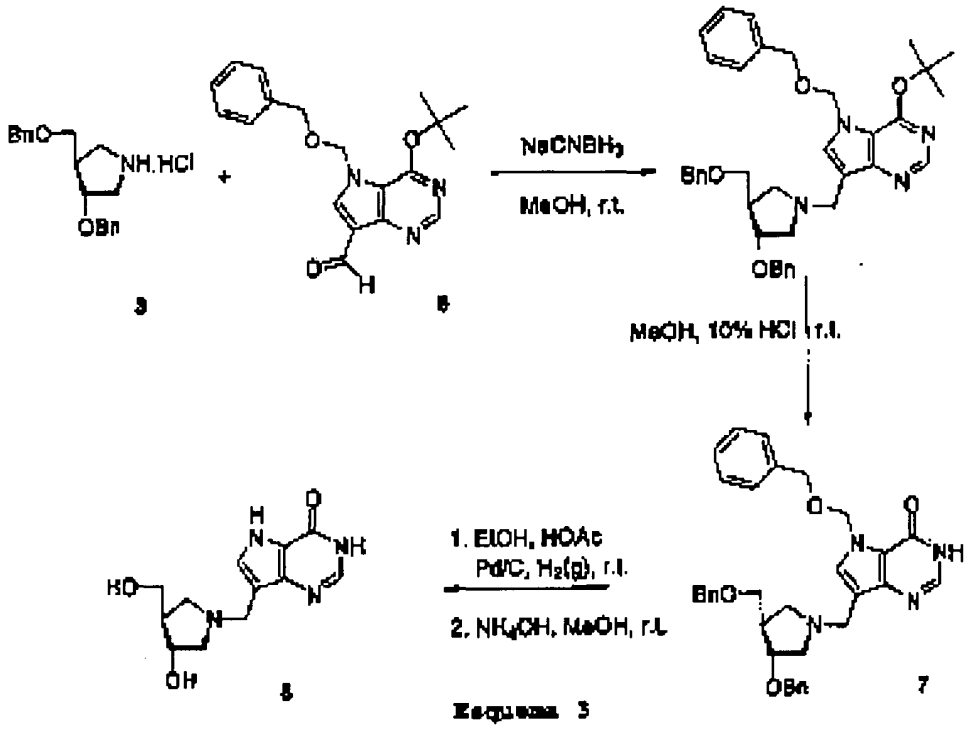
aminação redutiva de um aldeído adequado. Exemplos de aldeídos adequados, preparados a partir dos seus correspondentes precursores de bromo, são mostrados no Esquema 2.



Esquema 2

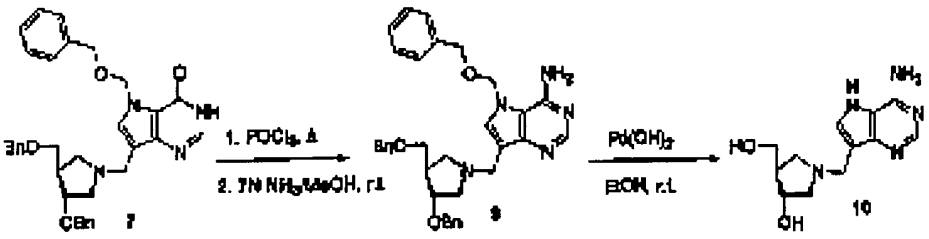
O acoplamento de um análogo de base de aldeído com o análogo de açúcar protegido (**3**) é mostrado no Esquema 3. A remoção do grupo protetor fornece o composto inibidor da invenção (3S,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3,4-di-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**8**).

Deve ser entendido que qualquer análogo de açúcar que tenha um átomo de nitrogênio em qualquer localização no seu anel pode ser acoplado a qualquer análogo de base deste modo. Deve também ser entendido que podem ser usados outros métodos diferentes do acoplamento por aminação redutiva.



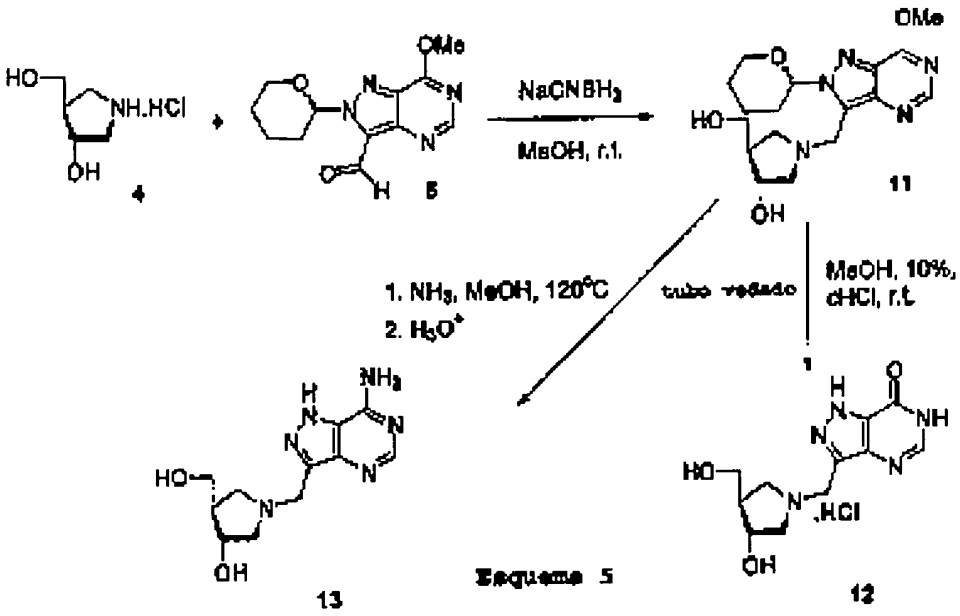
Esquema 3

Como pode ser observado a partir do Esquema 4 abaixo, o intermediário (**7**) pode ser manipulado para obter (**10**).



Esquema 4

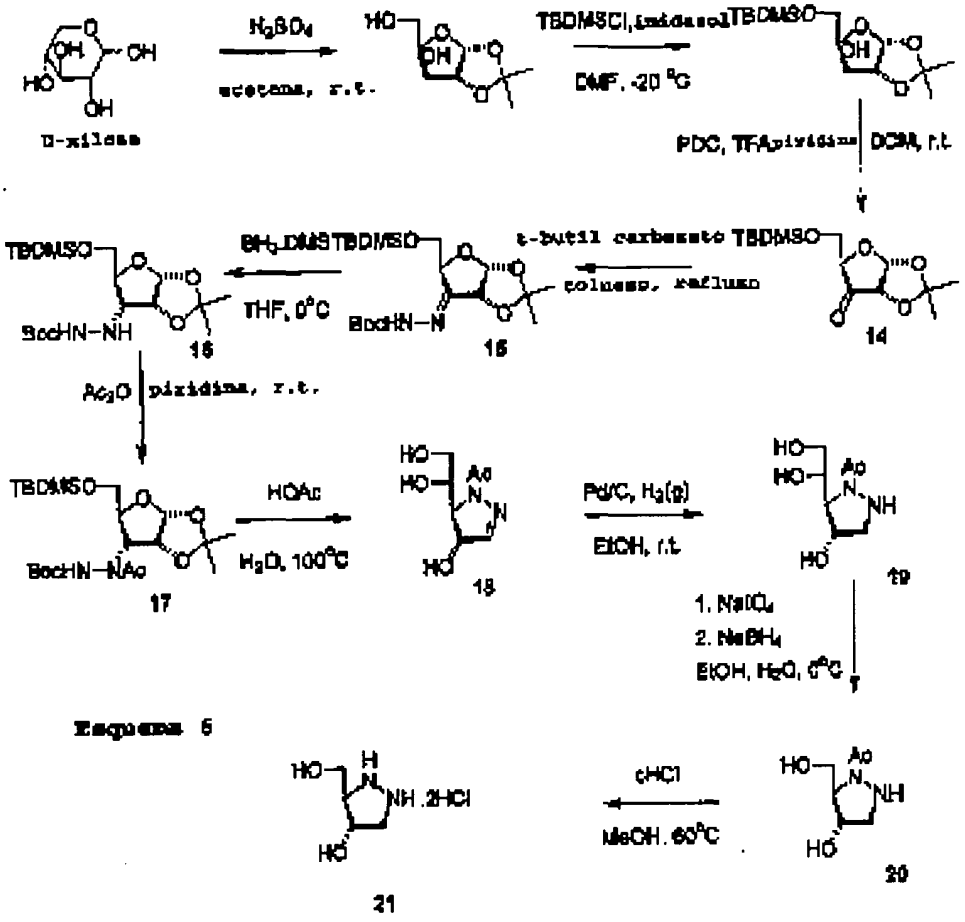
Outros exemplos do acoplamento de análogos de base ao análogo de açúcar (4) são mostrados no Esquema 5. Este método pode ser usado para preparar os compostos (3R,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**12**) e (3R,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**13**).



Esquema 5

Foi preparado um análogo de açúcar intermediário que contém dois átomos de nitrogênio no seu anel. (3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetilpirrolidina (**21**) pode ser preparada de acordo com a rotina apresentada no Esquema 6. A cetona (14) é preparada a partir de D-xilose usando química bem conhecida (Lin, T-S., Zhu, J-L., Dutschman, G.E., Cheng, Y-C., Prusoff, W.H., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 353-362). Aminação seguida por redução da imina e acetilação da amina secundária resultante dá o composto (**17**). A etapa chave da hidrólise do ácido com reciclagem concomitante dá o imino ciclo (**18**). Hidrogenação seguida por clivagem da parcela de diol e remoção do acetato fornece a pirazolidina desejada (**21**).

A pirazolidina (**21**), ou o N-acetato precursor (**20**), pode ser acoplada com uma variedade de análogos de base para dar potenciais inibidores da fórmula (I) desta invenção.

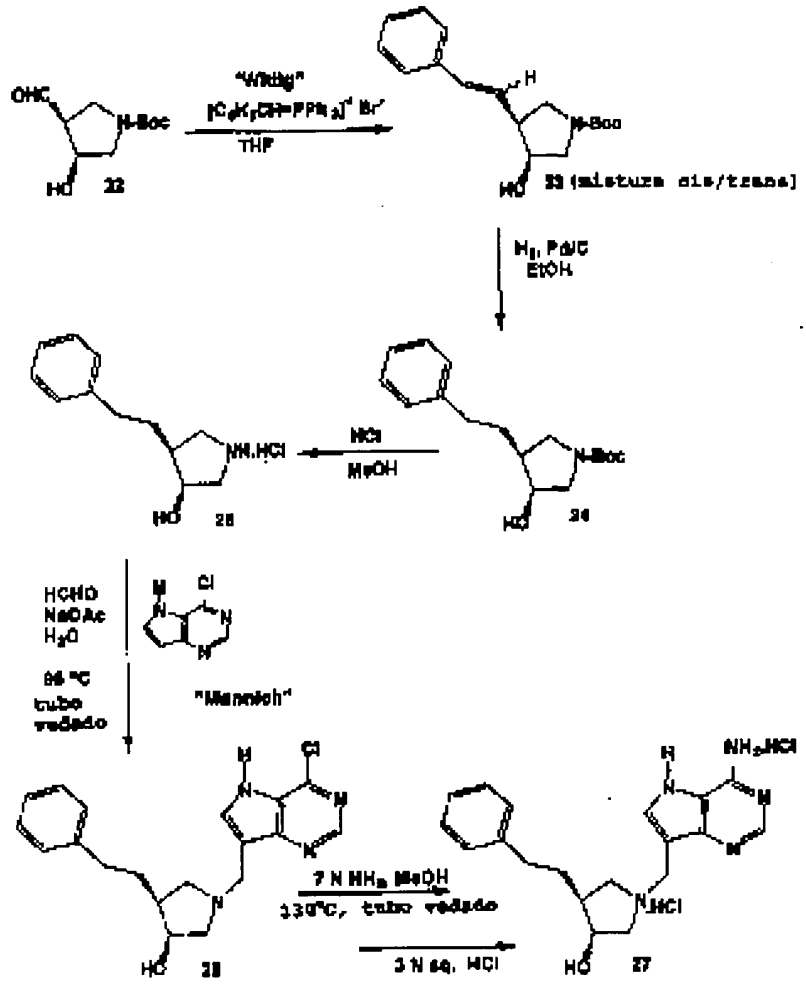


Esquema 6

Um método alternativo para acoplar o análogo de base ao análogo de açúcar é mostrado no Esquema 7. O aldeído N-terc-butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-formilpirrolidina (**22**) é utilizado em uma reação tipo Wittig para fornecer o intermediário ligado 5' C-C N-terc-butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletenil)pirrolidina (**23**). Hidrogenação subseqüente e clivagem Boc fornece o sal de hidrocloreto (**25**) que pode ser usado em uma reação tipo Mannich para fornecer (3R,4R)-1-[(6-cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina (**26**). Tratamento com amônia 7N em metanol a 130°C em um tubo vedado seguido pela transformação para o sal de hidrocloreto com HCl aquoso 3N dá hidrocloreto de (3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-

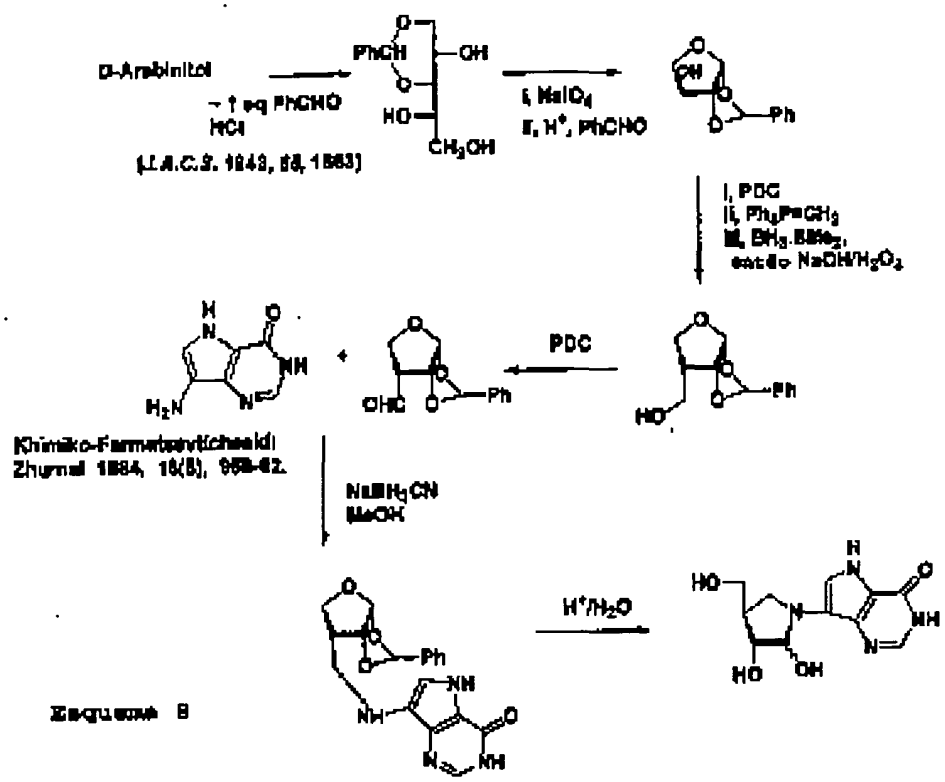
hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina (**27**).

Será entendido que a via exemplificada no Esquema 7 pode ser aplicada ao acoplamento de uma variedade de análogos de **25** variando no substituinte de C-4 com uma variedade de análogos de 9-deazapurina.



Esquema 7

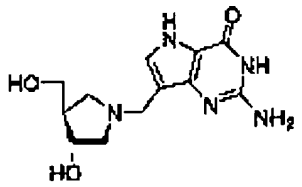
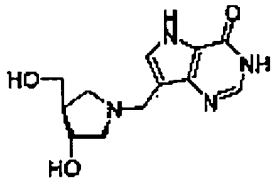
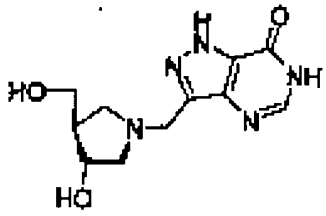
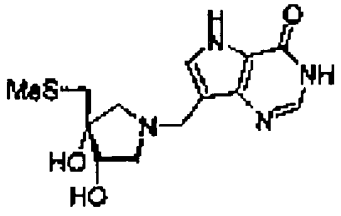
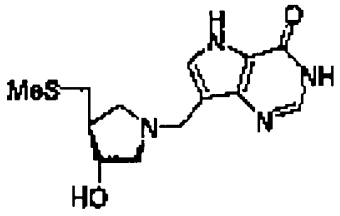
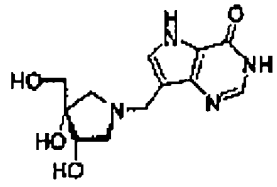
O Esquema 8 mostra ainda outra alternativa para a preparação de compostos selecionados da invenção. Este procedimento usa o composto de partida D-arabinitol, ao invés de N-terc-butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]pirrolidina.



Os compostos da invenção são potentes inibidores de PNP, MTAP e/ou MTAN. A Tabela 1 mostra constantes de inibição para compostos selecionados da invenção contra PNP humano. A Tabela 2 mostra constantes de inibição para compostos selecionados da invenção contra *E. coli* MTAN. A Tabela 3 mostra constantes de inibição para compostos selecionados da invenção contra MTAP humano. A Tabela 4 mostra constantes de inibição para compostos selecionados da invenção contra *Mycobacterium tubercolosis* PNP. A Tabela 5 mostra constantes de inibição para compostos selecionados da invenção contra *Plasmodium falciparum* PNP.

Tabela 1: Constantes de Inibição contra PNP Humano

Composto No.	Estrutura	Ki	Ki*

61		163 ± 25 pM	6,8 ± 1,2 pM
8		1.100 ± 120 pM	16,0 ± 1,4 pM
12		2.000 ± 50 pM	Sem ataque lento
33		433 ± 13 nM	Sem ataque lento
37		19,6 ± 3,5 pM	Sem ataque lento
Composto No.	**Estrutura**	**Ki**	**Ki***
31		14 ± 3 nM	Sem ataque lento

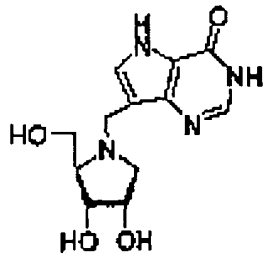
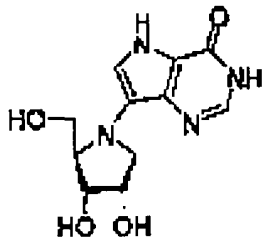
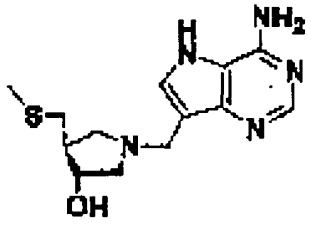
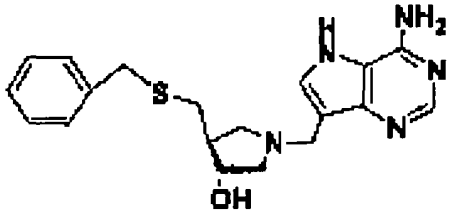
41		2,8 nM	Sem ataque lento
40		12,7 M	Sem ataque lento

Tabela 2: Constantes de Inibição contra *E. coli* MTAN

Composto No.	**Estrutura**	**Ki**	**Ki***
52		17 ± 2 pM	160 ± 14 fM
Composto No.	**Estrutura**	**Ki**	**Ki***
57		9,0 ± 1 pM	42 ± 5 fM

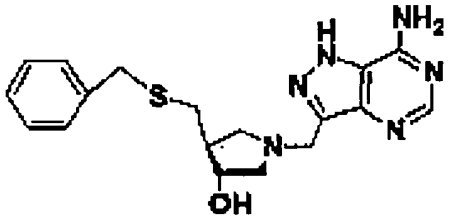
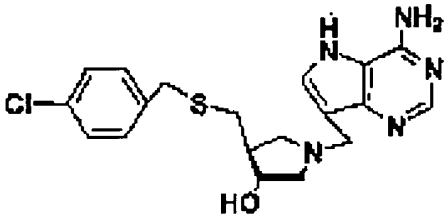
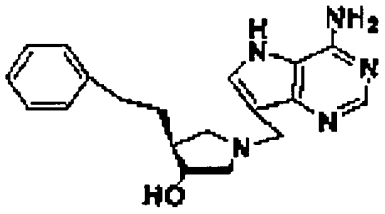
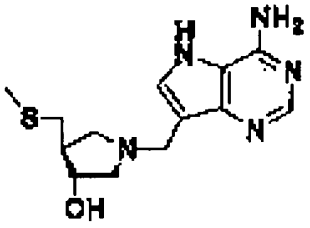
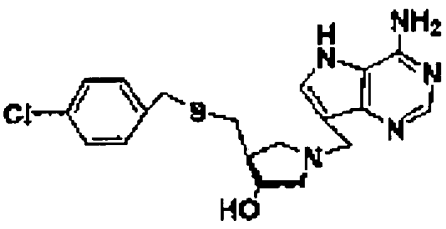
58			190 fM
62		4,0 ± 0,4 pM	91 ± 2,0 fM
27		47,0 ± 8,0 nM	1,0 ± 0,3 nM

Tabela 3: Constantes de Inibição contra MTAP Humano

Composto No.	Estrutura	Ki	Ki*
52		870 ± 110 pM	22 ± 3 pM
62		46,0 ± 8,0 pM	< 3 pM

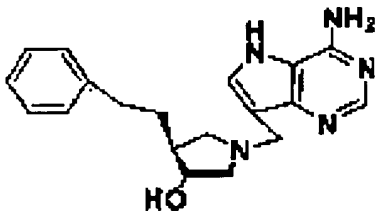
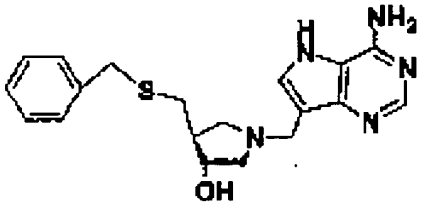
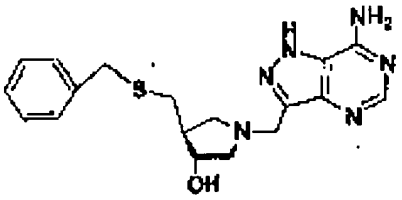
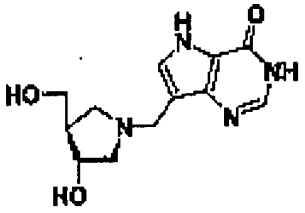
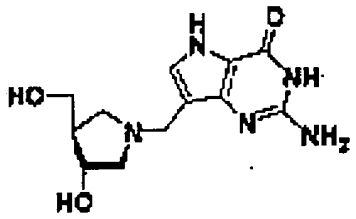
27		Sem inibição com 10 micromolar	
57		280 ± 50 pM	3,0 ± 0,3 pM
58		51 nM	Sem ataque lento

Tabela 4: Constantes de Inibição contra *Mycobacterium tuberculosis* PNP

Composto No.	Estrutura	Ki	Ki*
8		1,3 ± 0,1 nM	42,2 ± 2 pM
61		540 ± 40 pM	24 ± 1 pM

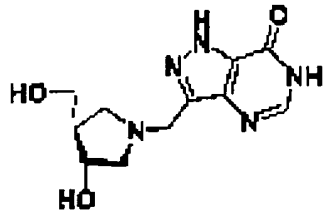
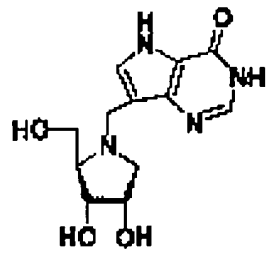
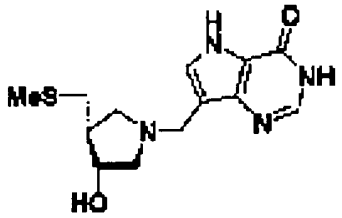
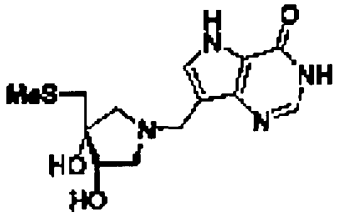
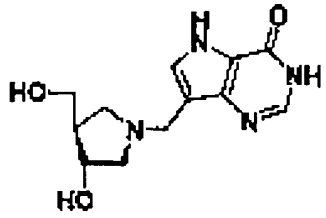
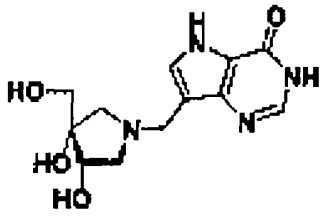
12		2,1 ± 0,2 nM	Sem ataque lento
41		7 ± 0,2 nM	Sem ataque lento

Tabela 4: Constantes de Inibição contra *Mycobacterium tuberculosis* PNP

Composto No.	Estrutura	Ki	Ki*
37		20,4 ± 1,8 nM	Sem ataque lento
33		45 ± 3 M	Sem ataque lento

8		500 pM	Sem ataque lento
31		4,3 M	Sem ataque lento

Ki como mostrado nas Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5 é a constante de inibição inicial formada pelo complexo enzima-inibidor, e Ki* é a constante de equilíbrio de dissociação para inibição que é observada a seguir ao período inibição de aglutinação firme, ataque lento.

Aspectos Adicionais

Os compostos da invenção são úteis tanto na forma de base livre como na forma de sais. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" destina-se a aplicação a sais não-tóxicos obtidos de ácidos orgânicos ou inorgânicos que incluem, por exemplo, os seguintes ácidos: ácidos hidroclórico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, fumárico, sucínico, tartárico, glucônico, cítrico, metanossulfônico e p-toluenossulfônico.

Os compostos ativos podem ser administrados a um paciente por diversas vias, incluindo administração oral, injeção ou administração tópica. A quantidade de composto a ser administrado variará amplamente de acordo com a

natureza do paciente e a natureza e extensão dos distúrbios a serem tratados. Tipicamente, a dosagem para um humano adulto estará na faixa entre menos de 1 a 1.000 miligramas, de preferência 0,1 a 100 miligramas.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados em preparações sólidas ou líquidas, por exemplo comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões e dispersões. Tais preparações são bem conhecidas na técnica, assim como outros regimes de dosagem oral não listados aqui. Na forma de comprimidos, os compostos podem ser transformados em comprimidos com bases convencionais para comprimidos tais como lactose, sacarose e amido de milho, combinadas com um aglutinante, um agente de desintegração e um lubrificante. O aglutinante pode ser, por exemplo, amido de milho ou gelatina, o agente de desintegração pode ser amido de batata ou ácido algínico e o lubrificante pode ser estearato de magnésio. Outros componentes tais como agentes de coloração ou de sabor podem ser adicionados.

Formas líquidas incluem carreadores tais como água e etanol, com ou sem outros agentes tais como um agente tensoativo farmaceuticamente aceitável ou um agente de suspensão.

Os compostos podem também ser administrados por injeção em um diluente fisiologicamente aceitável tal como água ou salmoura. O diluente pode compreender um ou mais outros ingredientes tais como etanol, propileno glicol, um óleo ou um agente tensoativo farmaceuticamente aceitável.

Os compostos podem estar presentes como ingredientes em cremes, para administração tópica à pele ou membranas de mucosas. De preferência, os cremes incluem um solvente

farmaceuticamente aceitável para auxiliar a passagem através da pele ou membranas de mucosas. Cremes adequados são bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Os compostos podem ainda ser administrados por meio de sistemas de liberação continuada. Por exemplo, podem ser incorporados em um comprimido ou cápsula que se dissolve lentamente.

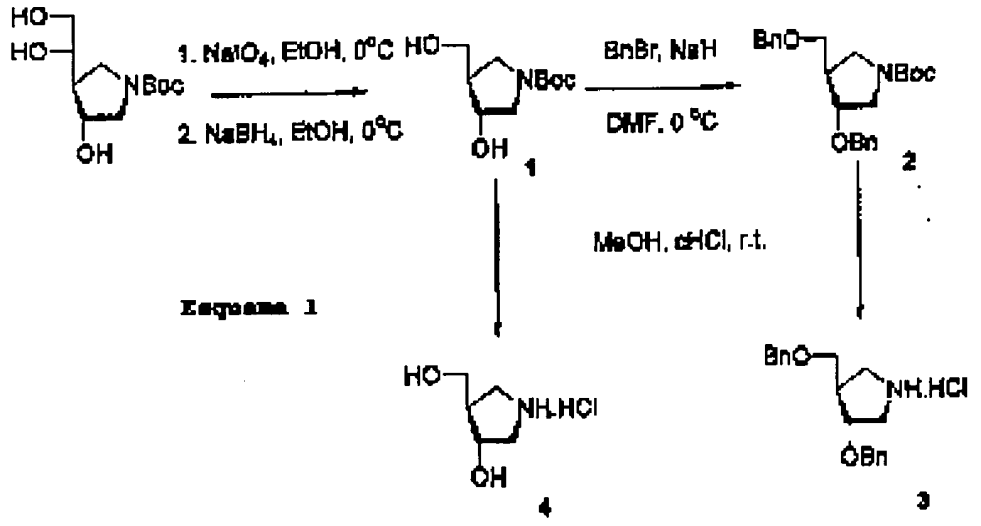
BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 mostra as curvas cinéticas para PNP humano inibido pelo composto (**8**).

A Figura 2 mostra inibição *in vivo* de MTAP em camundongo.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir ilustram ainda mais a invenção. Deve ser entendido que a invenção não está limitada aos exemplos.



Esquema 1

Exemplo 1

N-terc-Butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (1). N-terc-Butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]pirrolidina (3,4 g, 13,7

mmol) em etanol (50 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução agitada de periodato de sódio (3,4 g, 16 mmol) em água (25 mL) enquanto mantendo a temperatura de reação em 0°C. deixou-se reagir durante 20 min adicionais depois do que foi adicionada uma porção de boro-hidreto de sódio (2,0 g, excesso) enquanto novamente garantindo que a temperatura de reação fosse mantida em 0°C. Depois de completada a adição, o sólido foi filtrado, lavado com etanol (50 mL) e concentrado a vácuo para garantir um melado. A cromatografia forneceu **1** (2,74 g, 92%) como um melado.

Exemplo 2

N-terc-Butoxicarbonil-(3R,4R)-3-benziloxi-4-(benziloximetil)pirrolidina (2). Hidreto de sódio (140 mg, 60% de dispersão em óleo, 3,7 mmol) foi adicionado em lotes a uma solução agitada de brometo de benzila (300 L, 2,8 mmol) e **1** (200 mg, 0,92 mmol) em DMF (10 mL) a 0°C. Depois de completada a adição, deixou-se a suspensão resultante aquecer até temperatura ambiente e a mesma foi diluída com tolueno (100 mL), lavada com água (50 mL), salmoura (50 mL), seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo para produzir um melado. A cromatografia forneceu **2** (350 mg, 96%) como um óleo que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

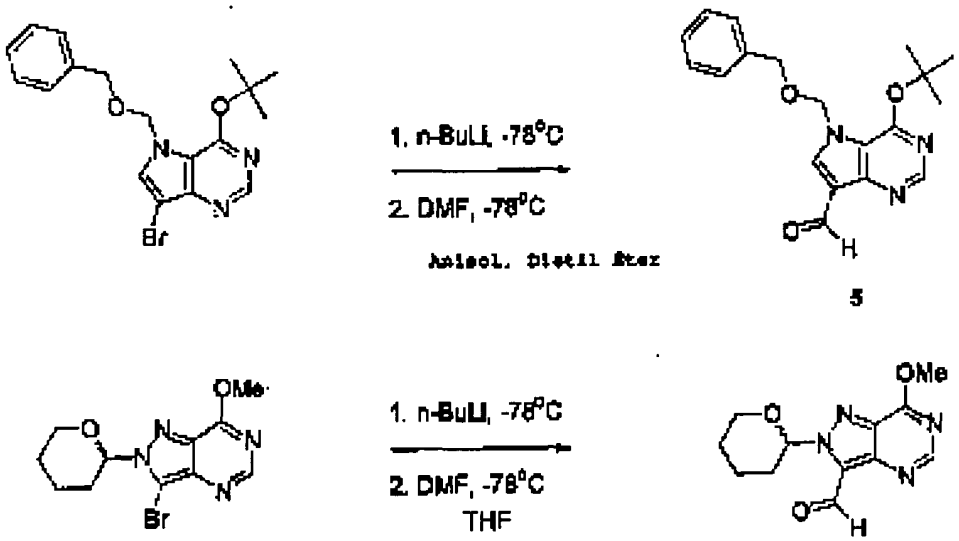
Exemplo 3

Hidrocloreto de (3R,4R)-3-Benziloxi-4-(benziloximetil)pirrolidina (3). Ácido hidroclórico (2 mL, 1M) foi adicionado a uma solução de **2** (500 mg, 1,3 mmol) em metanol (2 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora a 40°C. Ao término a reação foi concentrada a vácuo para produzir **3** como o sal de hidrocloreto (330 mg, 90%). ^1H NMR 7,35–7,21 (m,10H), 4,48 (m, 4H), 4,08 (d, J = 2,9 Hz,1H),

3,53 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,65 (m, 1H). ^{13}C NMR 138,0, 137,6, 128,9, 128,8, 128,3, 128,2, 79,3, 73,7, 71,9, 68,7, 49,6, 46,4, 44,8.

Exemplo 4

(3R,4R)-3-Hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (4). Ácido hidroclórico (5 mL, 12M) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de **1** (2,3 g, 10,6 mmol) em metanol (5 mL) a temperatura ambiente. Depois de 1 hora a reação foi concentrada a vácuo para produzir **4** (1,63 g, 100%) como um óleo. ^{13}C NMR 71,9, 60,9, 52,1, 47,9, 46,6.



Esquema 2

Exemplo 5

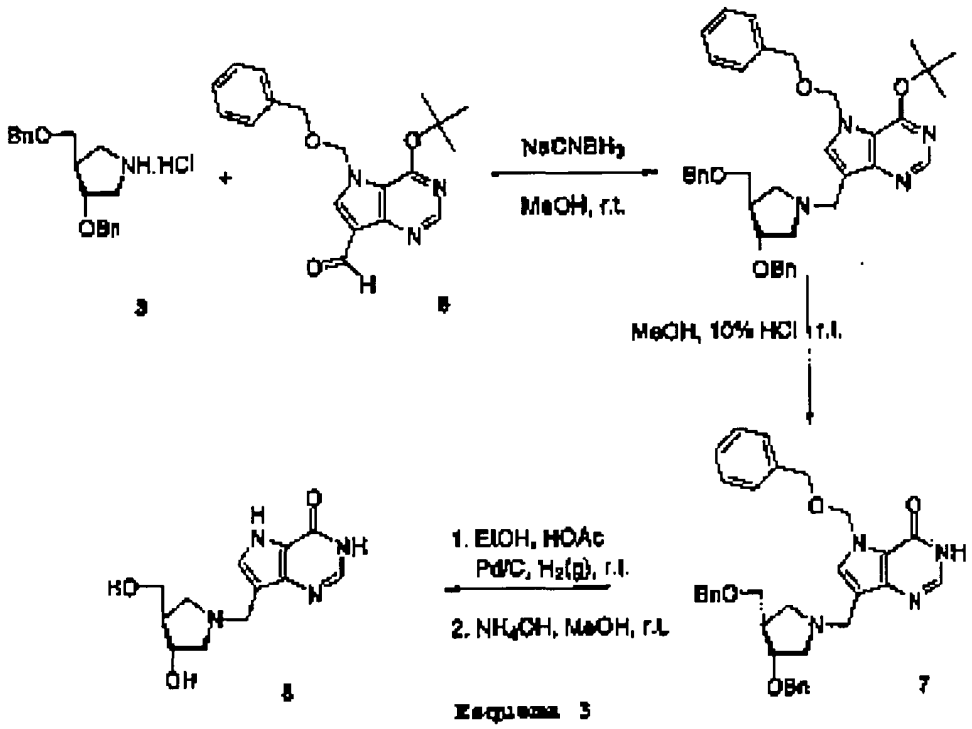
7-N-Benziloximetil-6-terc-butoxi-9-deazapurina-9-carbaldeído (5). 5-Benziloximetil-7-bromo-4-terc-butoxi-pirrol[3,2-d]pirimidina (400 mg, 1,02 mmol) foi dissolvido em dietil éter (10 mL) e anisol (5 mL) e esfriado até -78°C. n-Butil lítio (600 L, 2,5 M) foi em seguida adicionado gota-a-gota a uma taxa tal que mantivesse a

temperatura de reação abaixo de -70°C e deixou-se a solução resultante durante 30 minutos a -78°C. Foi em seguida adicionado dimetilformamida (100 L) e a reação foi agitada durante 30 min adicionais e em seguida esfriada rapidamente com água e deixada aquecer até temperatura ambiente. A reação foi em seguida diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com água (30 mL), salmoura (30 mL), seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo para produzir um melado. A purificação por cromatografia forneceu **5** (270 mg, 78%). ^1H NMR 10,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 5H), 5,79 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 1,71 (s, 9H). ^{13}C NMR 184,8, 156,63, 152,6, 150,0, 136.7, 136,6, 128.9, 128,5, 127,8, 118,4, 84,4, 78,3, 71,0, 29,0.

Exemplo 6

8-Aza-9-deaza-6-metoxi-7-N-(tetra-hidropiran-2-il)-purina-9-carbaldeído (6). n-BuLi (0,7 mL, 2,4 M) foi adicionado gota-a-gota a uma solução agitada de 8-aza-9-bromo-9-deaza-6-metoxi-7-N-(tetra-hidropiran-2-il)-purina (530 mg, 1,7 mmol)em THF (20 mL) a -78°C sob uma atmosfera inerte. A reação foi agitada durante 30 min adicionais a -78°C e em seguida foi adicionado DMF (1,0 mL) e deixou-se a reação aquecer até temperatura ambiente. A reação foi esfriada com água (50 mL), extraída com tolueno (2 x 100 mL), as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas a vácuo para produzir um resíduo sólido. A cromatografia forneceu **6** como um sólido. ^1H NMR 10,43 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 10,0, 2.7 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,83 (dt, J = 10,8, 2,8 Hz), 2.53 – 1.65 (m, 7H). ^{13}C NMR 177,0, 161,5, 154,5, 143.9, 130,2, 128,9, 87,0, 67,4, 53,5,

28,7, 23,7, 21,2.



Esquema 3

Exemplo 7

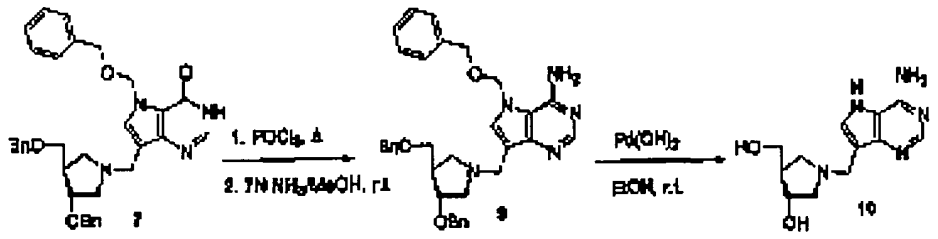
7-[(3R,4R)-(3-Benziloxi-4-benziloximetilpirrolidin-1-il)metal]-5-benziloximetil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona(3S,4S)-1-[(9-deaza-7-benziloximetil-hipoxantin-9-il)metil]-3-benziloxi-4-(benziloximetil)pirrolidina (7).

Cianoboro-hidreto de sódio (100 mg, 1,59 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5 (220 mg, 0,64 mmol) e 3.HCl (190 mg, 0,57 mmol) em metanol (5 mL) e agitada de um dia para o outro a temperatura ambiente. A reação foi em seguida concentrada a vácuo e novamente dissolvida em metanol (2 mL) e cHCl (2 mL), agitada durante 1 hora e em seguida concentrada a vácuo para produzir um resíduo sólido. A cromatografia do resíduo resultante forneceu 7 (202 mg, 63%) como um sólido. ^{1}H NMR 7,87 (1H, s), 7,32

(1H, s), 7,31 - 7,23 (m, 5H), 5,89 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (q, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,36 (m, 1H). ^{13}C NMR 156,2, 145,8, 141,8, 138,9, 138,8, 137,6, 131,4, 128,8, 128,7, 128,7, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 128,8, 117,9, 115,7, 81,3, 77,1, 73,5, 72,1, 71,4, 70,8, 60,0, 56,4, 48,6, 45,9.

Exemplo 8

(3R,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (8). O composto 7 (120 mg, 0,21 mmol) e catalisador Pearlman (120 mg) foram suspensos em etanol (3 mL) e ácido acético (1 mL) e vigorosamente agitados sob uma atmosfera de hidrogênio gasoso durante 24 horas a temperatura ambiente. A reação foi em seguida filtrada através de celita e concentrada a vácuo para produzir um sólido. A cromatografia e troca de íons do sólido forneceram 8 (38 mg, 68%) como um sólido branco com m.p. 248-250°C. ^{1}H NMR 7,81 (1H, s), 7,34 (1H, s), 3,97 (1H, brs), 3,65 (2H, s), 3,53 (1H, m), 3,44 (1H, m), 2,93 (1H, t, J = 9,0Hz), 2,77 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,33 (1H, t, *J* = 7,1Hz), 2,12 (1H, brs). ^{13}C NMR 155,8, 144,1, 142,8, 130,0, 117,3, 111,1, 72,9, 62,7, 60,2, 54,8, 48,9, 47,3. HRMS (MH+) calc. para $C_{12}H_{16}N_4O_3$: 265,1301. Encontrado 265,1302. Calc. Anal. para $C_{12}H_{16}N_4O_3$. $\frac{1}{2}H_2O$ C, 52,7; H, 6,2; N, 20,5. Encontrado C, 53,0; H 5,9; N, 20,4.



Esquema 4

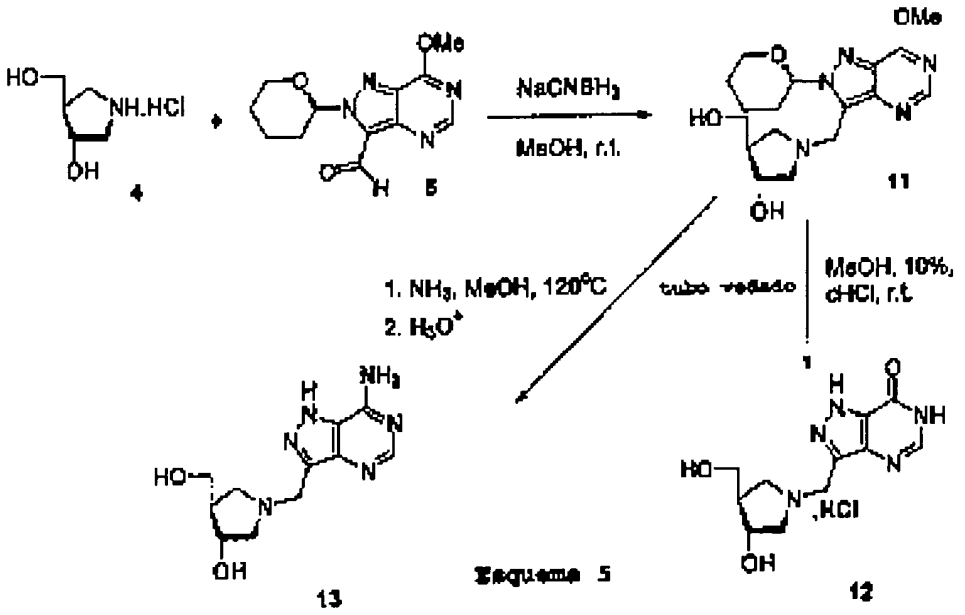
Exemplo 9.1

(3R,4R)-1-[(9-deaza-7-benziloximetil-adenin-9-il)metil]-3-benziloxi-4-(benziloximetil)pirrolidina (9). O composto **7** (1,2 g, 2,12 mmol) foi adicionado a cloreto de fosforila (20 mL) e a suspensão resultante aquecida com refluxo. Depois de 1 hora a reação foi concentrada a vácuo, diluída com clorofórmio, lavada com $NaHCO_3$ saturado, salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em NH_3 7N em metanol e a solução resultante aquecida até 120°C em um tubo vedado de um dia para o outro. A reação foi concentrada a vácuo e purificada por cromatografia para produzir **9** (0,83 g, 69%). ^1H NMR 8,38 (s, 1H), 7,76 (brs, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 15H), 6,01 (brs, 2H), 5,51 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,71 (m, 1H). ^{13}C NMR 152,3, 151,5, 150,1, 138,3, 138,0, 135,7, 134,6, 129,2, 129,0, 128,8, 128,2, 128,1, 115,18, 107,94, 79,7, 77,6, 73,6, 71,9, 70,7, 69,8, 58,6, 58,1, 55,22, 54,9, 48,8, 45,3.

Exemplo 9.2

(3R,4R)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (10). O composto **9** (100 mg, 0,18

mmol) e Pd/C (50 mg, 10% bw) foram suspensos em etanol (4 mL) e vigorosamente agitados sob uma atmosfera de hidrogênio durante 24 horas a temperatura ambiente. A reação foi em seguida filtrada através de celita e concentrada a vácuo para produzir um melado. A cromatografia sobre sílica gel forneceu **10** como um sólido. ^{1}H NMR (D_2O) d 7,83 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,88 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,32 (4H, m), 2,78 (t, *J* = 9,0Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 10,7, 6,4 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 10,7, 4,2 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 9,8, 7,0 Hz, 1H), 2,03 (1H, m). ^{13}C NMR (D_2O) d 150,1, 149,6, 145,1, 129,6, 113,3, 109,8, 72,9, 62,8, 60,3, 54,8, 49,0, 47,3. HRMS (MH^+) calc para $C_{12}H_{18}N_5O_2$: 264,1461. Encontrado 264,1457.



Esquema 5

Exemplo 10

(3R,4R)-1-[(8-Aza-deaza-6-metoxi-8-(tetra-hidropiran-2-il)-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (11). Cianoboro-hidreto de sódio (100 mg, 1,59 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **6** (340 mg, 1,3

mmol) e 4.HCl (190 mg, 0,57 mmol) em metanol (5 mL) e agitado de um dia para o outro a temperatura ambiente. A cromatografia do resíduo resultante forneceu **11** (150 mg, 35%) como um sólido. ^{1}H NMR 8,39 (s, 1H), 5,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,67 – 3,52 (m, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 2H), 2,35 – 2,09 (m, 2H), 1,70 – 1,56 (m, 2H). ^{13}C NMR 162,6, 152,2, (140,1, 140,0), 133,5, 131,6, (87,0, 86,9), 74,3, (68,3, 68,2), (64,3,64,2), 62,6, (56,2, 56,1), 54,5, (50,6, 50,7), (47,7, 47,6), 29,7, 25,2, 21,8.

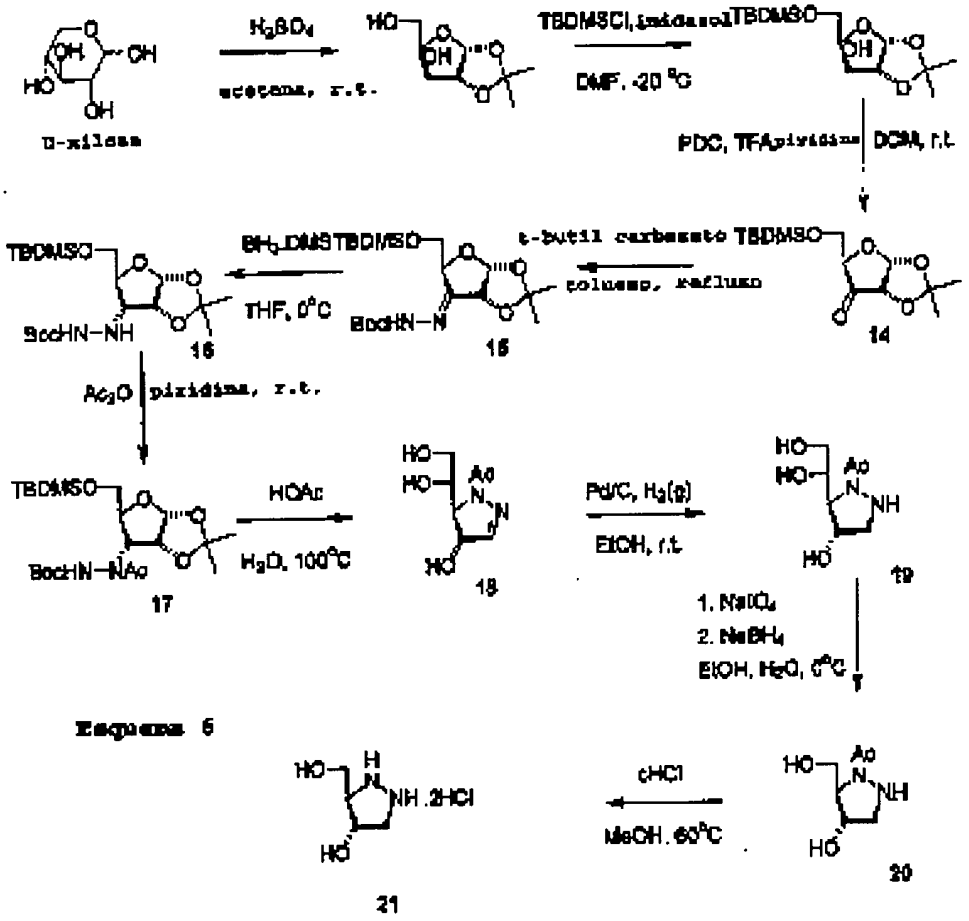
Exemplo 11

(3R,4R)-1-[(8-Aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (12). Ácido hidroclórico concentrado (1 mL, 12M) foi adicionado a uma solução de **11** (50 mg, 0,14 mmol) em metanol e agitado de um dia para o outro e em seguida concentrado a vácuo para produzir um resíduo sólido que foi triturado com metanol e filtrado para fornecer **12** (38 mg, 92%) como um sólido. ^{1}H NMR 8,13 (s, 1H), 4,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,66 – 3,43 (m, 2H), 3,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,44 (brs, 1H). ^{13}C NMR 154,7, 145,4, 137,1, 134,7, 128,6, 71,4, 60,6, 60,6, 55,0, 48,0, 47,9.

Exemplo 12

(3R,4R)-1-[(8-Aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (13). Uma solução de **11** (100 mg) em NH_3 7N em metanol (4 mL) foi aquecida em um tubo vedado a 120°C de um dia para o outro. A reação foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo cru novamente dissolvido em metanol (1 mL) e cHCl (1 mL) e deixou-se sedimentar de um dia para o outro. A reação foi concentrada

novamente a vácuo e o resíduo resultante purificado por cromatografia para produzir **13** (61 mg, 84%). ^{13}C NMR 152,4, 151,5, 139,1, 134,8, 122,7, 71,7, 61,1, 60,3, 55,0, 48,4,48,2.



Esquema 6

Exemplo 13

5-O-terc-Butildimetilsilil-1,2-O-isopropilideno- -D-eritro-pentofuranos-3-ulose (terc-butoxicarbonil)hidrazona (15). Uma solução de tolueno (150 mL) de **14** (11,5 g, 38 mmol), terc-butil carbazato (17 g, 128 mmol) e piridínio p-toluenossulfonato (1,15 g, 4,6 mmol) foi agitada de um dia para o outro a 70°C. Após término, a reação foi lavada com

$NaHCO_3$ saturado e água, seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo para produzir um melado. Purificação por cromatografia forneceu **15** (12,5 g, 79%) como um óleo. ^1H NMR 8,43 (brs, 1H), 5,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 4,76 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), -0,03 (d, J = 5,8 Hz, 6H). ^{13}C NMR 153,5, 152,8, 114,3, 105,7, 82,0, 81,7, 76,2, 66,2, 28,6, 28,0, 27,5, 26,2, 18,5. HRMS (MH^+) calc. para $C_{19}H_{37}N_2O_6Si$: 417,2421. Encontrado 417,2398.

Exemplo 14

3-(2-terc-Butoxicarbonil-hidrazino)-5-O-terc-butildimetilsilil-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno- -D-ribofuranose (16). Complexo borano.DMS (15 mL, ~10M, 150 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução agitada de **15** (12,5 g, 30 mmol) a -78°C sob uma atmosfera inerte. Deixou-se a reação aquecer até temperatura ambiente, esfriar cautelosamente com metanol e em seguida a solução resultante foi concentrada a vácuo. O melado cru obtido foi co-destilado com alíquotas de metanol (3 x 100 mL) para produzir **16** (12,5 g, 100%) como um óleo que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ^1H NMR 6,29 (brs, 1H), 5,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4.24 (brs, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,72 (m, 1), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), -0,03 (s, 6H). ^{13}C NMR 156,9, 112,8, 104,6, 60,7, 80,4, 80,2, 65,0, 63,1, 28,7, 27,1, 26,9, 26,3, 18.7. HRMS (MH^+) calc. para $C_{19}H_{38}N_2O_6Si$: 418,2499. Encontrado 418.2509.

Exemplo 15

3-(1-Acetil-2-terc-butoxicarbonil-hidrazino-5-O-terc-butildimetilsilil-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno- -D-

ribofuranose (17). Anidrido acético (10 mL, excesso) foi adicionado a uma solução agitada de **16** (12,5 g, 30 mmol) em piridina (30 mL) e a reação resultante foi deixada de um dia para o outro em agitação a temperatura ambiente. Após término a reação foi diluída com clorofórmio (500 mL) e lavada com HCl a 10%, água, $NaHCO_3$ saturado, salmoura e em seguida a camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e o filtrado concentrado a vácuo para produzir um óleo amarelo cru. Purificação por cromatografia forneceu **17** (6,5 g, 47%) como um óleo incolor. ^1H NMR 7,20 (brs, 1H), 5,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J= 9,8, 2,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H),1,55 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), -0,03 (s, 6H). ^{13}C NMR 174,5, 155,2, 112,7, 104,7, 82,0, 81,0, 77,2, 62,9, 62,0, 55,0, 28,5, 27,0, 26,7, 26,3, 21,1, 18.7. HRMS (MH^+) calc. para $C_{21}H_{41}N_2O_7Si$: 461,2683. Encontrado 461,2704.

Exemplo 16

(3S,4S)-2-Acetil-3,4-di-hidro-3-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]-4-hidroxipirazol (18). Uma solução agitada de **17** (2,0 g, 4,3 mmol) em ácido acético a 70% (20 mL) foi aquecida a 100°C de um dia para o outro. A solução resultante foi deixada esfriar, diluída com água (100 mL) e a solução aquosa extraída com clorofórmio (2 x 100 mL) e em seguida a camada aquosa foi concentrada a vácuo para produzir um melado. O produto foi purificado por cromatografia para fornecer **18** (380 mg, 47%) como um óleo. ^{13}C NMR 173,1, 150,5, 112,7, 74,7, 69,6, 65,4, 62,4, 21,4. HRMS (MH^+) calc. para $C_7H_{13}N_2O_4$: 189,0875. Encontrado

189,0876.

Exemplo 17

(3S,4S)-2-Acetil-3-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]-4-hidroxipirazolidina (19). Catalisador Pearlman (200 mg) foi suspenso em uma solução de metanol com (3S,4S)-2-acetil-1,5-di-hidro-3-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]-4-hidroxipirazol (**18**) (200 mg, 1,11 mmol) e agitada de um dia para o outro sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação foi filtrada através de celita e o filtrado foi concentrado a vácuo para produzir um óleo cru. O produto cru foi purificado por cromatografia para fornecer **19** (85 mg, 43%) como um óleo incolor. ^{1}H NMR 4,64 (dd, *J* = 5,7, 3,4 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,36 (dd, *J* = 11.7, 6,5 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H). ^{13}C NMR 174,5, 75,4, 72,7, 68,2, 65,2, 56,4, 21,5. HRMS (M^+) calc. para $C_7H_{14}N_2O_4$: 190,0953. Encontrado 190,0951.

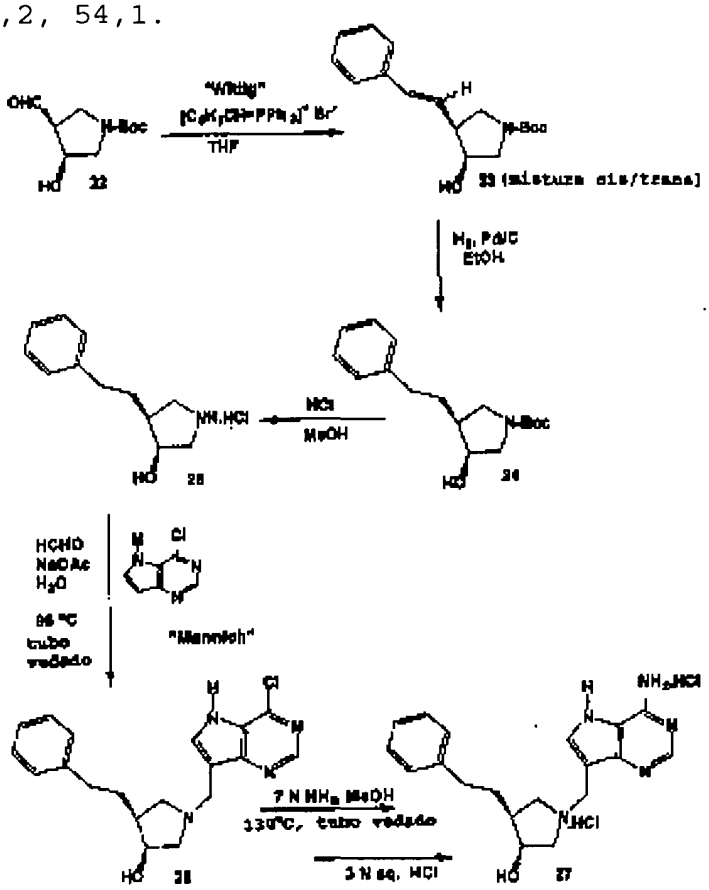
Exemplo 18

(3R,4S)-2-Acetil-4-hidroxi-3-hidroximetilpirazolidina (20). Uma solução de **19** (80 mg, 0,42 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução agitada de periodato de sódio (150 mg, 0,7 mmol) em água (% mL) a uma taxa tal que mantivesse a temperatura de reação a 5°C. Após término, foi adicionado boro-hidreto de sódio (135 mg, xs) em lotes à suspensão resultante a uma taxa tal que mantivesse a temperatura de reação a 0°C e ao término da adição deixou-se a reação aquecer até temperatura ambiente. Foi adicionada sílica tipo cromatografia luminosa à reação e a suspensão resultante foi concentrada a vácuo para produzir um sólido branco. O sólido foi purificado por cromatografia para fornecer **20** (51 mg, 76%) como um óleo

incolor. ^{1}H NMR 4,43 (dd, *J* = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,28 (dd, *J* = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). ^{13}C NMR 173,9, 76,5, 68,2, 62,5, 55,8, 21,7. HRMS (MH^+) calc. para $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,0926. Encontrado 161,0920.

Exemplo 19

(3R,4S)-4-Hidroxi-3-hidroximetilpirazolidina (21). HCl concentrado (1,5 mL) foi adicionado gota-a-gota a uma solução agitada de **20** (15 mg, 0,09 mmol) em metanol (1,5 mL) e a reação resultante foi mantida a 60°C durante 3 horas. A reação foi concentrada a vácuo para fornecer **21** (18 mg, 100%) como seu sal de di-hidrocloreto. ^{1}H NMR 4,60 (q, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,31 (m, 5H). ^{13}C NMR 72,6, 68,3, 60,2, 54,1.



Esquema 7

Exemplo 20

N-terc-Butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-fenil-etenil)pirrolidina (23). A uma suspensão de brometo de benziltrifenilfosfônio (1,75 g, 4,97 mmol) em THF seco (10 mL) sob argônio a 0°C foi adicionado BuLi 1,6 M em THF (2,33 mL, 3,73 mmol) e a solução vermelha escura foi deixada agitando sem esfriamento durante 10 min. Depois de novo resfriamento até 0°C, o aldeído **22** (335 mg, 1,56 mmol) (Gary B. Evans, Richard H. Furneaux, Andrzej Lewandowicz, Vern L. Schramm e Peter C. Tyler (2003), Synthesis of Second Generation Transition State Analogues of Human Purine Nucleoside Phosphorylase (Síntese de Análogos de Estado de Transição de Segunda Geração de Nucleosídeo Fosforilase de Purina Humana), *J.Med.Chem.*, na impressão) em THF (5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A reação foi em seguida esfriada rapidamente com água (1 mL), foi adicionado diclorometano (100 mL), e a fase orgânica foi lavada com solução de carbonato de sódio hidrogênio saturado (15 mL), em seguida água (15 mL). Secagem sobre sulfato de magnésio e concentração a vácuo seguida por cromatografia forneceu uma mistura cis/trans de aproximadamente 1:3 de **23** como um melado (290 mg, 64%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm: **trans**: 7,28 (m, 5H), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 15,9 e 8,1 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). **cis**: 7,27 (m, 5H), 6,58 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 11,6 Hz e 10,0 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Exemplo 21

N-terc-Butoxicarbonil-(3R,4S)-3-hidroxi-4-(2-fenil-etil)pirrolidina (24). A uma solução de N-terc-butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-fenil-etenil)pirrolidina **23** (290 mg, 1,00 mmol) em etanol (20 mL) foi adicionado Pd/C a 10% (250 mg) e a suspensão foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 12 horas. Depois da filtração, o solvente foi removido a vácuo para dar 254 mg (87%) do composto título como um melado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm: 7,10 (m, 5H), 4,00 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm (observe-se que alguns picos estão dobrados devido à conversão lenta de rotâmeros): 155,17, 142.03, 128,83, 128,71, 126,37, 79,88, (74,94, 71,26), (53,17, 52,90), (49,90, 49,34), (46,11, 45,52), 34,41, 33,69, 28,91.

Exemplo 22

Hidrocloreto de (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(2-feniletil) pirrolidina (25). A uma solução de N-terc-butoxicarbonil-(3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina **24** (254 mg, 0,87 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado HCl concentrado (~12N, 4 mL) e a solução foi agitada a 40°C durante 30 min. Depois da remoção do solvente a vácuo e azeotropação com tolueno, o composto título cru foi obtido como um sólido acinzentado (202 mg, 0,89 mmol, 102%). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4): ppm: 7,14 (m, 5H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,8 e 7,4 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 12,3 e 4,9 Hz., 1H), 3,14 (dd, J = 12,3 e 2,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 11,8 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). ^{13}C NMR (300 MHz, MeOH-d_4): ppm: 142,94, 129,93, 129,89, 127,56, 75,56, 52,90, 48,55, 47,28, 35,18,

34,44.

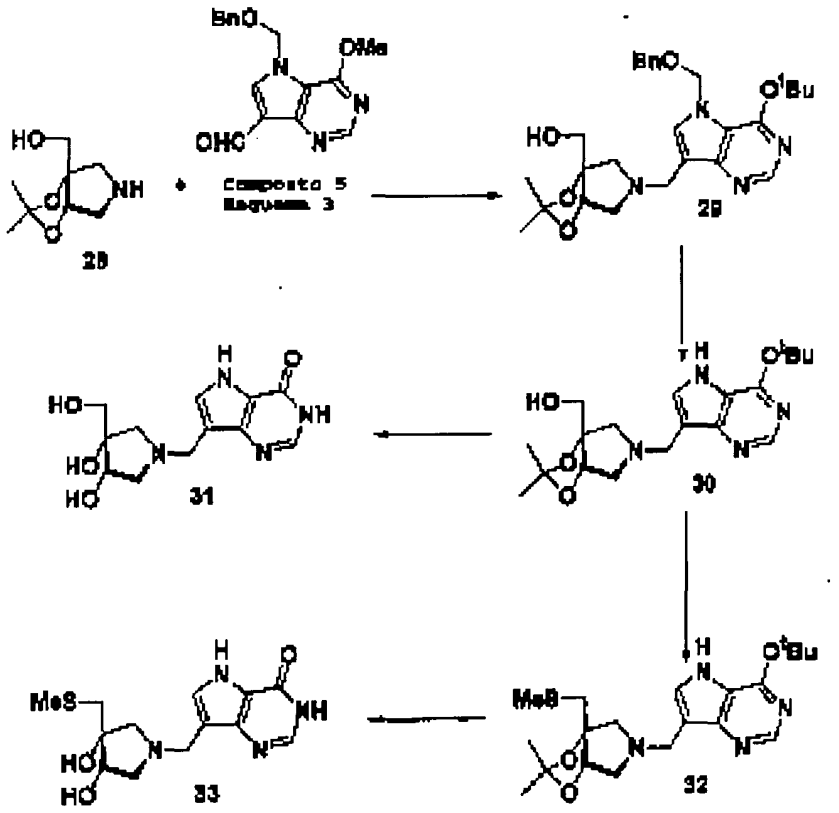
Exemplo 23

(3R,4S)-1-[(9-Deaza-6-cloro-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina (26). A uma suspensão de hidrocloreto de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina **25** cru (194 mg, 0,85 mmol) e 6-cloro-9-deazapurina (118 mg, 0,76 mmol) em água (2,2 mL) foi adicionado formaldeído aquoso (70 L, 0,94 mmol) e acetato de sódio (70 mg, 0,85 mmol). A mistura foi aquecida a 95°C em um tubo vedado sob agitação durante 12 horas. Depois de esfriar, a pasta marrom escuro foi diluída com 1,4-dioxano (3 mL) e a solução marrom escuro foi pré-absorvida sobre sílica. Cromatografia de coluna forneceu o composto título como uma película acinzentada/colorida de creme (104 mg, 38%). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4): ppm: 8,71 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,17(s, 5H), 4,55 (5, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 11,6 e 7,7 Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (m, 1H). ^{13}C NMR (300 MHz, MeOH-d_4): ppm: 151,62, 151,35, 145,02, 142,99, 138,11, 129,84, 129,82, 127,46, 126,81, 107,73, 75,68, 61,00, 58,48, 49,51, 47,56, 35,26, 34,88.

Exemplo 24

(3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina (27). Uma solução de 7-[(3R,4R)-(3-Hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidin-1-il)metil]-4-cloro-pirrol[3,2-d]pirimidina **26** (70 mg, 0,196 mmol) em amônia metanólica 7N (4 mL) foi aquecida em um tubo vedado a 130°C sob agitação durante 3 horas. Após esfriamento, o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi absorvido em metanol e o material cru pré-absorvido sobre sílica. O material

obtido depois de cromatografia de coluna foi tratado com HCl aquoso 3N (4 mL) a 40°C durante 1 hora. Liofilisação forneceu 31 mg (39%) do composto título como um sólido colorido creme. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): ppm: 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 4,33 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,66 (m, 1H). ^{13}C NMR (300 MHz, D_2O): ppm (observe-se que alguns picos estão dobrados devido à conversão lenta de rotâmeros): 149,54, 144,47, 142,40, 133,05, 129,05, 128,85, 126,51, 113,64, 103,48, (74,87, 72,96), (55,34, 54,87), (52,59, 52,09), (45,96, 43,65), 33,30, 32,94, 32.33. ES-MS: m/z para $C_{19}H_{23}N_5O$: $(M+H)^*$: 338,1979; calc. 338,4326.



Esquema 9

Exemplo 25

(3S,4S)-1-[(7-N-Benziloximetil-6-O-terc-butil-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3,4-di-hidroxi-4-hidroximetil-3,4-O-isopropilidenopirrolidina (29). Uma solução de amina **28** (Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2097-2100) (0,50 g, 2,89 mmol) e aldeído (**5**, Esquema 3) (1,0 g, 2,95 mmol) em 1,2-dicloroetano (50 mL) foi agitada com triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,1 g, 5,2 mmol) durante 1 hora e em seguida foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso, seca e concentrada até secura. Cromatografia forneceu o composto título **29** (1,16 g, 2,34 mmol, 80%) como um melado. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 156,2, 150,3 (C), 150,0 (CH), 137,5 (C), 131,8, 128,8, 128,2, 127,8 (CH), 117,1, 114,6, 113,0, 91,7, 83,2 (C), 82,4 (CH), 77,3, 70,2, 65,7, 62,1, 60.5, 48,4 (CH_2), 29,1, 28,3.(CH_3).

Exemplo 26

(3S,4S)-1-[(6-O-terc-butil-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3,4-di-hidroxi-4-hidroximetil-3,4-O-isopropili-denopirrolidina (30). Uma solução de **29** (1,1 g, 2,21 mmol) em etanol (30 mL) foi agitada sob hidrogênio na presença de Pd/C a 10% (0,25 g). Depois de 16 horas foi adicionado catalisador adicional e após 24 horas os sólidos e solvente foram removidos. Cromatografia do resíduo forneceu o composto título **30** (0,35 g, 0,93 mmol, 42%) como um melado. ^{13}C NMR (CD_3OD) 157,7 (C), 150,2 (CH), 149,8 (C), 131,0 (CH), 118,2, 113,7, 112,9, 93,1, 83,9 (C), 83,5 (CH), 66,4, 62,7, 61,0, 48,9 (CH_2), 29,4, 28,2 (OH_3).

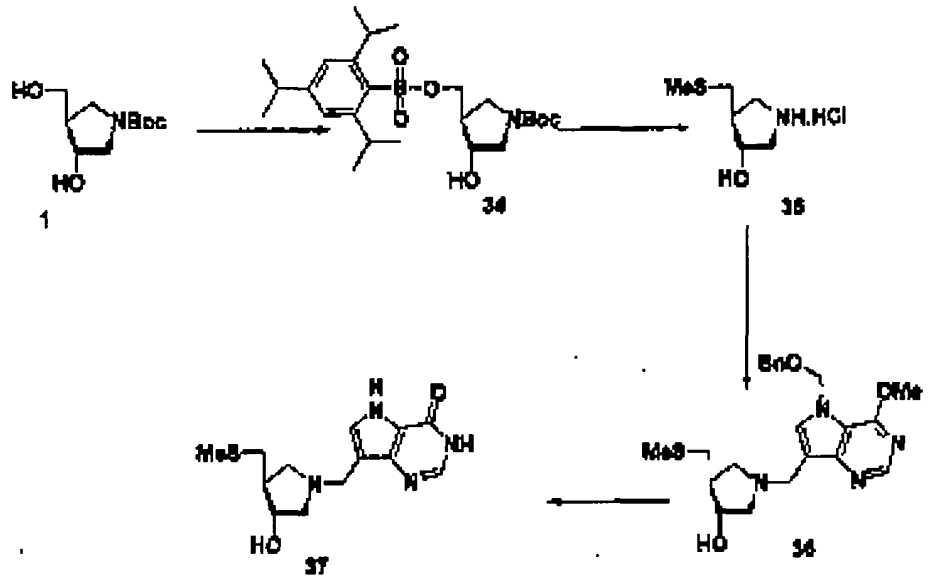
Exemplo 27

(3S,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3,4-di-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (31). Uma solução de **30** (0,15 g, 0,399 mmol) em metanol (2,5 mL) e cHCl (2,5 mL)

foi deixada em repouso durante 1 hora e em seguida foi concentrada até secura. Cromatografia do resíduo [(CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 aq) 10:6:1] forneceu o composto título **31** (0,095 g, 0,34 mmol, 85%) como um sólido branco. ^{13}C NMR (D_2O/DCl) (a 85°C) 153,8 (C), 144,7 (CH), 138,0 (C), 132,8 (CH), 118,5, 103,8, 78,8 (C), 70,1 (CH), 63,5, 59,5, 57,3, 49,3 (CH_2).

Exemplo 28

(3S,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3,4-di-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina (33). Etildiisopropil-amina (0,2 mL) foi adicionada a uma suspensão de **30** (0,14 g) em diclorometano (5 mL) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,045 mL) e a mistura foi agitada durante 1 hora. A solução resultante foi processada normalmente e o produto cru, em DMF (3 mL), foi tratado com tiometóxido de sódio (0,13 g) e a mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 4 horas e em seguida dividida entre tolueno e água. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada. Cromatografia do resíduo forneceu **32** (0,075 g). Uma solução deste material em metanol (4 mL) e cHCl (4 mL) foi deixada em repouso durante 1 hora e em seguida concentrada até secura para dar **33.HCl** (0,04 g, 62%) como um sólido branco. ^{13}C NMR (D_2O) 153,4 (C), 145,0 (CH), 135,5 (C), 133,1 (CH), 118,6, 102,9, 79,2 (C), 71,9 (CH), 60,6, 56,7, 48,3, 39,2 (CH_2), 17,1 (CH_3).

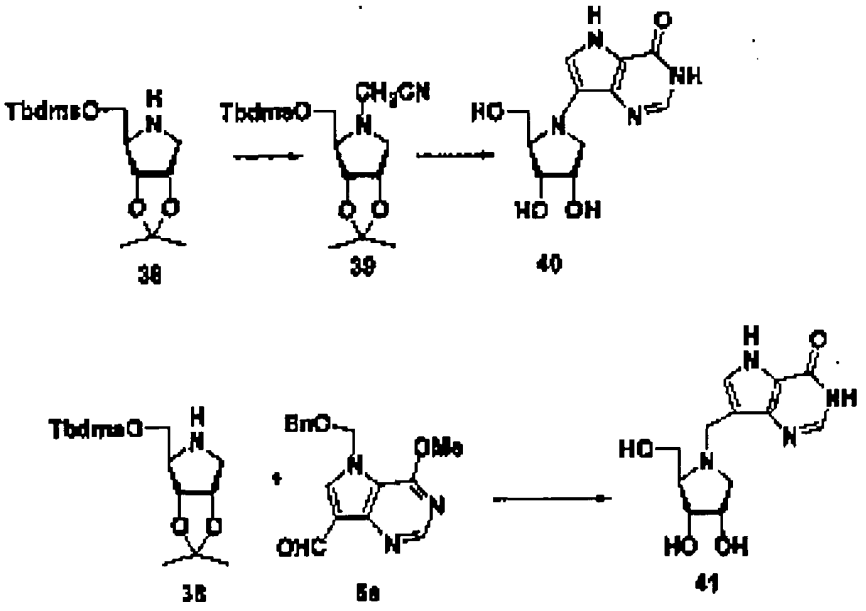


Esquema 10

Exemplo 29

(3R,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (37). Cloreto de 2,4,6-Triisopropilbenzenossulfonila (3,0 g) foi adicionada a uma suspensão de **1** (1,0 g) em piridina (20 mL) e a solução foi agitada durante 16 horas, em seguida aquecida até 60°C durante 1 hora. Foi adicionado clorofórmio e a solução foi lavada com água, HCl aquoso 2M e $NaHCO_3$ aquoso. Processamento normal e cromatografia deram 1,125 g de **34** como um vidro incolor. Uma solução de 0,45 g deste material em DMF (5 mL) foi tratada com tiometóxido de sódio (0,2 g) e a mistura foi agitada durante 0,5 hora. Foi adicionado tolueno e a reação foi processada normalmente para dar 0,115 g de material cru. Uma solução deste material em diclorometano (5 mL) foi tratada com HCl 4M em dioxano (3 mL). Depois de 1 hora a solução foi concentrada até secura. O resíduo sólido de **35** foi dissolvido em metanol (3 mL) que

continha 7-N-benziloximetil-9-deaza-6-O-metil-hipoxantina-9-carbaldeído (0,18 g), e foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (0,088 g). A mistura foi agitada durante 3 dias. Foi adicionado clorofórmio e a mistura foi processada normalmente. A cromatografia forneceu então **36** (0,178 g). Este material em cHCl (10 mL) foi aquecido com refluxo durante 1 hora, em seguida a solução foi concentrada até secura. O resíduo foi tratado com metanol/NH_3 aquoso a 25% (1:1) durante 1 hora e em seguida concentrado até secura. Cromatografia forneceu um material sólido. Este foi dissolvido em HCl aquoso e concentrado. Trituração do resíduo com etanol deu **37.HCl** (0,048 g) como um sólido branco higroscópico. ^{13}C NMR (D_2O a 85°C) 154,6 (C), 144,5 (OH), 140,6 (C), 132,6 (OH), 118,6, 104,6 (C), 73,3 (CH), 59,3, 56,3, 48,0 (OH2), 45,7 (CH), 34,7 (OH2), 15,2 (CH3).



Esquema 11

E

Exemplo 30

5-O-terc-Butildimetilsilil-N-cianometil-1,4-dideoxi-

1,4-imino-2,3-O-isopropilideno-D-ribitol (39). Bromoacetonitrila (1,46 mL, 20,9 mmol) e etildiisopropilamina (5,46 mL, 56,9 mmol) foram adicionados a uma solução de **38** (Horenstein, B.A.: Zabinski, R.F.; Schramm, V.L. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7213-7216) (3,0 g, 10,45 mmol) em acetonitrila (20 mL). Depois de 1 hora, a solução foi concentrada até secura e a cromatografia do resíduo forneceu o composto título **39** como um melado (3,4 g, 10,4 mmol, 99%). ^{1}H NMR 4,58 (dt, *J* = 6,4, 4,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 6,8, 4,2 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 17Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,56 (d, *J*= 17Hz, 1H), 3,19 (dd, *J*= 9,8, 6,1 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (dd, *J*= 9,8, 4,3 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H); ^{13}C NMR 115,6, 113,6 (C), 82,2, 78,3, 68,6 (CH), 64,7, 59,3, 41,0 (CH_2), 27,6, 26,2, 25,6 (CH_3), 18,5 (C). HRMS (MH^+) calc. para $C_{16}H_{31}N_2O_3Si$: 327,2104. Encontrado: 327,2097.

Exemplo 31

Hidrocloreto de N-(9-Deaza-hipoxantin-9-il)-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol (40.HCl). O derivado de N-cianometil **39** (0,5 g, 1,53 mmol) foi convertido no composto título pela mesma seqüência de reações descritas previamente na preparação de Imucilin-H (Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Gainsford, G.J.; Schramm, V.L.; Tyler, P.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3053-3062) para dar **40.HCl** como um pó amorfo (0,07 g, 0,23 mmol, 15%). ^{1}H NMR (D_2O) 8,24 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 3H); ^{13}C NMR 154,2 (C), 144,3 (CH), 133,0 (C), 124,0 (CH), 117,8, 115,9 (C), 73,4, 70,4, 68,9 (CH), 62,9, 56,1 (CH_2). HRMS (M^+) calc. para $C_{11}H_{15}N_4O_4$:

267,1093. Encontrado: 267,1101.

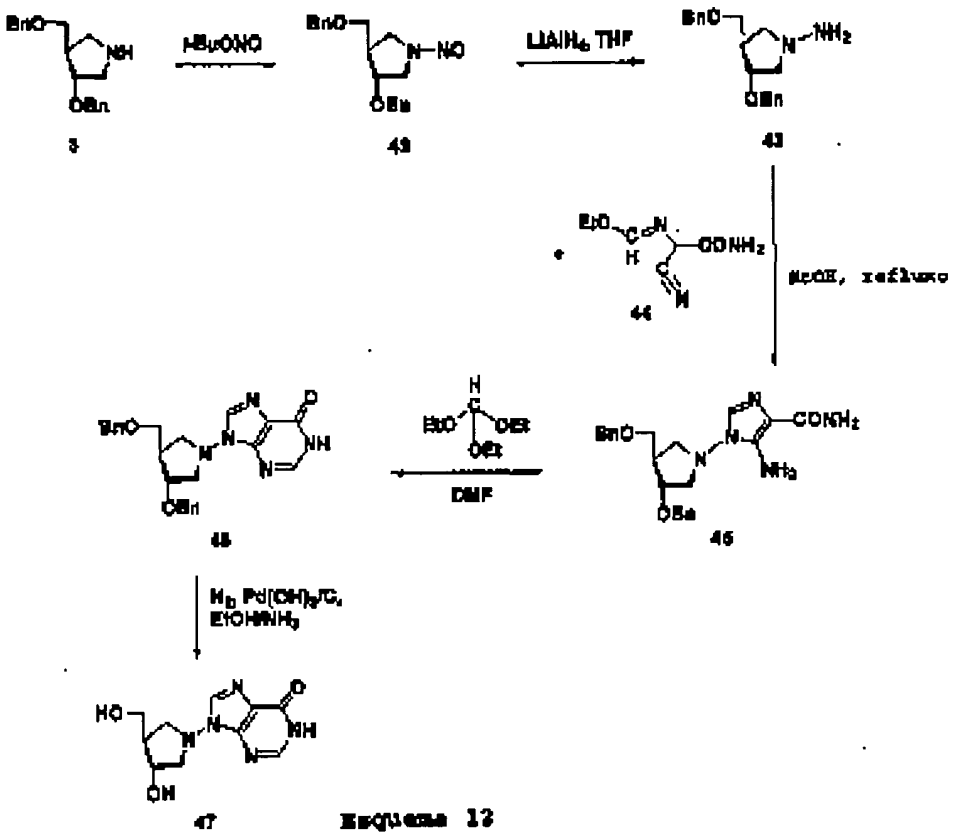
Exemplo 32.1

7-N-Benziloximetil-9-deaza-9-formil-6-O-metil-hipoxantina (5a). Uma solução de 7-N-benziloximetil-9-bromo-9-deaza-6-O-metil-hipoxantina (G.B. Evans e outros J. Org. Chem. 2001, 66, 5723-5730) (1,0 g, 2,87 mmol) em anisol (10 mL) e éter (25 mL) foi esfriada até -70°C e n-butillítio (2,4 mL, 1,2 M) foi adicionado à suspensão resultante. Depois de 10 minutos, N,N-dimetilformamida (1,1 mL, 14,2 mmol) foi adicionada à solução clara que foi agitada a -70°C durante 30 min e em seguida rapidamente esfriada com água. Processamento normal forneceu um sólido, o qual após trituração com etanol deu o composto título como um sólido branco (0,67 g, 2,26 mmol, 78%) com m.p. 100-101 °C. ^{1}H NMR d 10,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 5H), 5,77 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,14 (s, 3H); ^{13}C NMR d 184,7 (CH), 157,0 (C), 153,0 (CH), 150,0 (C), 136,9 (CH), 136,5 (C), 129,0, 128,7, 128,1 (CH), 118,6, 116,7 (C), 78,3, 71,4 (CH2), 54.3 (CH3). HRMS (MH+) calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_3$ 340,1661 encontrado: 340,1652.

Exemplo 32.2

Hidrocloreto de N-(9-Deaza-hipoxantin-9-il)metil-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol (41.HCl). O aldeído (**5a**) (114 mg, 0,38 mmol) foi adicionado a uma solução de **38** (Horenstein, B.A.; Zabinski, R.F.; Schramm, V.L. Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 7213-7216) (100 mg, 0,35 mmol) em metanol (1,5 mL), THF (0,5 mL) e ácido acético (100 L) e a mistura foi agitada durante 10 min. Cianoboro-hidreto de sódio (88 mg, 1,4 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada durante 4 horas, em seguida dividida entre

clorofórmio e $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca e concentrada até secura. Cromatografia do resíduo forneceu, presumivelmente, N-(7-N-benziloximetil-9-deaza-6-O-metil-hipoxantin-9-il)metil-5-O-tec-butildimetilsilil-1,4-di-deoxi-1,4-imino-2,3-O-isopropilideno-D-ribitol como um melado (175 mg, 0,31 mmol, 88%). Uma solução deste material em etanol (5 mL) foi agitada com Pd/C a 10% (100 mg) em uma atmosfera de hidrogênio durante 16 horas. Os sólidos e solvente foram removidos e cromatografia do resíduo forneceu um melado (129 mg) que estava dissolvido em metanol (5 mL) e HCl concentrado (5 mL) e a solução foi aquecida com refluxo durante 2 horas. A solução foi concentrada até secura e o resíduo novamente dissolvido em água e liofilizado para dar o composto título **41.HCL** como um pó (80 mg, 0,25 mmol, 80%). ^1H NMR (D_2O) 8,57 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,34 (dd, *J* = 13,0, 3,4 Hz, 1H); ^{13}C NMR 153,6 (C), 144,8 (CH), 136,7 (C), 133,2 (CH), 118,5, 103,3 (C), 71,3, 70,3, 68,9 (CH), 57,4, 57,1, 50,1 (CH2). HRMS (M^+) calc. para $C_{12}H_{17}N_4O_4$: 281,1250. Encontrado: 281,1260.



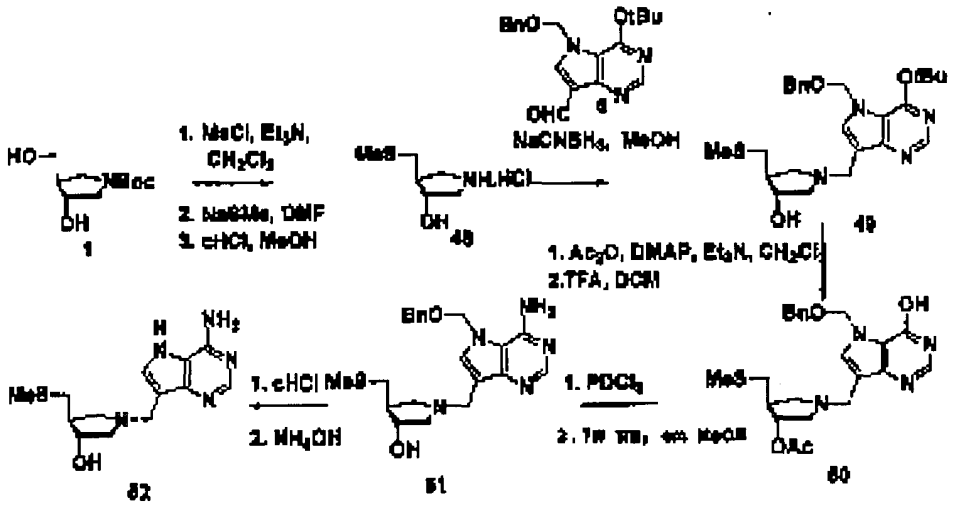
Esquema 13

Exemplo 33

(3R,4R)-3-Hidroxi-4-hidroximetil-1-(hipoxantin-9-il)pirrolidina (47). Nitreto de terc-Butil (3,5 mL, 30 mmol, 4 eq.) foi adicionado a uma solução da base livre de **3** (2,25 g, 7,5 mmol) em THF seco (30 mL) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 dias. A solução foi concentrada até secura. A cromatografia deu o composto de N-nitroso **42** como um melado incolor (2,05 g, 83%). Uma solução de **42** (1,0 g, 3,1 mmol) em THF seco (20 mL) foi esfriada até 0°C sob atmosfera de argônio e hidreto de lítio alumínio (1 g, 26,3 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 6 horas, em seguida esfriada rapidamente com cuidado com uma solução a 15% de NaOH (25 mL) seguida por

água (10 mL). A mistura foi extraída duas vezes com clorofórmio, lavada com $NaHCO_3$ aquoso e seca e concentrada até secura. Cromatografia (clorofórmio:acetato de etila:metanol, 5:2:1) forneceu hidrazina **43** (0,41 g, 43%) como um melado. Formimidato **44** (Watson, A.A. *J. Org. Chem* **1974**, 39, 2911-2916) (0,224 g, 1,44 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado a uma solução de **43** (0,375 g, 1,2 mmol) em etanol (1,5 mL) e a mistura de reação foi aquecida com refluxo durante 10 min, em seguida deixou-se esfriar. A solução foi concentrada até secura. Cromatografia (clorofórmio:acetato de etila:metanol, 5:2:1) deu o imidazol **45** como uma goma marrom claro (0,155 g, 31%). Uma solução de **45** (77 mg, 0,183 mmol) em MeOH seco (1 mL) foi tratada com HCl aquoso 5M (36,5 L, 0,183 mmol). O solvente foi removido para deixar o sal de hidrocloreto como uma goma marrom. DMF (1,5 mL) foi adicionado seguido por ortoformato de trietila (0,304 mL, 1,83 mmol, 10 eq.) e a mistura de reação foi aquecida a 120°C durante 30 min. Depois de esfriamento, o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (clorofórmio:acetato de etila:metanol, 5:2:0,5) para fornecer a hipoxantina **46** (49 mg, 62%) como uma goma. Hidróxido de paládio sobre carbono (20 mg, Pd a 20%) foi adicionado a uma solução de **46** (41 mg, 0,095 mmol) em etanol (3 mL) e amônia aquosa a 25% (1 mL). A mistura de reação foi agitada sob hidrogênio a temperatura e pressão ambientes durante 3 horas. Em seguida o catalisador foi filtrado e lavado com etanol (1,5 mL). A solução foi concentrada até secura e a cromatografia do resíduo (diclorometano:metanol:amônia aquosa, 7:2:0,5) forneceu o

composto título **47** (21 mg, 88%) como um sólido branco. ^{1}H NMR (CD_3OD) 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,85 - 3,64 (m, 4H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H); ^{13}C NMR 159,3 (C), 149,7 (C), 146,7 (CH), 142,3 (CH), 124,7 (C), 72,7 (CH), 63,7, 63,6, 58,4 (CH_2), 50,2 (CH). M/Z calculado para $C_{10}H_{13}N_5O_3$ (MH^+): 252,109. Encontrado: 252,108.



Esquema 13

Exemplo 34

Hidrocloreto de (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(metiltiometil) pirrolidina (48). Cloreto de metanossulfonila (180 L, 23 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de CH_2Cl_2 de trietilamina (400 L, 29 mmol) e (3R,4R)-1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**1**) (2 g, 9,2 mmol) a 0°C e a solução resultante foi deixada aquecer até temperatura ambiente. A reação foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com água, salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa de sílica gel para fornecer

(3R,4R)-1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(mesiloximetil) pirrolidina (900 mg) como um óleo. Sem purificação adicional, o produto foi dissolvido em DMF (10 mL) e agitado com tiometóxido de sódio (400 mg, 5,7 mmol) a temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi diluída com tolueno, lavada com água, salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa de sílica gel para produzir (3R,4S)-1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (600 mg, 2,4 mmol) como um melado, o qual não foi adicionalmente caracterizado. (3R,4S)-1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(metiltio)pirrolidina foi dissolvida em MeOH (5,0 mL) e cHCl (1,0 mL) e concentrada a vácuo para fornecer hidrocloreto de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (**48**) como um melado (442 mg, rendimento total de 26% para as três etapas). ^{13}C NMR (D_2O) 73,5, 51,5, 48,6, 45,2, 34,3, 14,9.

Exemplo 35

(3R,4S)-1-[(6-terc-Butoxi-7-benziloximetil-9-deaza-purin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (49). Cianoboro-hidreto de sódio (200 mg, 3,2 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **5** (800 mg, 2,32 mmol) e **48** (550 mg, 3,00 mmol) em metanol(10 mL) e a mistura foi agitada de um dia para o outro a temperatura ambiente. A reação crua foi adsorvida sobre sílica, carregada seca sobre uma coluna de cromatografia luminosa de sílica gel e purificada para fornecer **49** (1,10 g, 78%) como um sólido.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,48 (s, 1H), 7,54 (s, IH), 7.33 - 7,23 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,30 (dd, J = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H),

2,64 (dd, J = 12,7, 7,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (s, 9H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 156,4, 150,3, 150,3, 137,5, 133,3, 128,8, 128,2, 127,8, 117,1, 111,7, 83,5, 77,5, 76,1, 70,4, 61,4, 58,2, 48,8, 47,4, 37,3, 29,0,16,0.

Exemplo 36

(3R,4S)-3-Acetoxi-1-[(7-benziloximetil-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-4-(metiltiometil)pirrolidina (50). Anidrido acético (1 mL, xs) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de composto **49** (1,1 g, 2,3 mmol), DMAP (30 mg, cat.), e Et_3N (2 mL, xs) em CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente. Depois de 15 minutos a reação foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com $NaHCO_3$ saturado, água, salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa sobre sílica gel para fornecer o produto (1,35 g) como um melado. TFA (5 mL) foi adicionado gota-a-gota a numa solução do melado em CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente e concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com $NaHCO_3$ saturado, água, salmoura, seco ($MgSO_4$) e concentrado a vácuo para produzir (3R,4S)-3-acetoxi-1-[(7-benziloximetil-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-4-(metiltiometil)pirrolidina (**50**) (800 mg, 76%) como uma espuma. ^1H NMR ($CDCl_3$) 7,80(s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 5H), 5,82 (s, 2H), 5,11 (brs, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,80 - 3,59 (m, 3H), 3,32 (brs, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,57 (dd, J= 13,0, 8,3 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 170,7, 155,4, 145,8, 143,3, 137,2, 134,2, 128,8, 128,3, 128,1, 118,1, 106,9, 77,4, 75,7, 71,2, 57,0, 55,8, 48,1, 43,5, 35,0, 21,0, 16,1. HRMS (MH^+) calc

para $C_{23}H_{29}N_4O_4S$: 457,1910. Encontrado 457,2412.

Exemplo 37

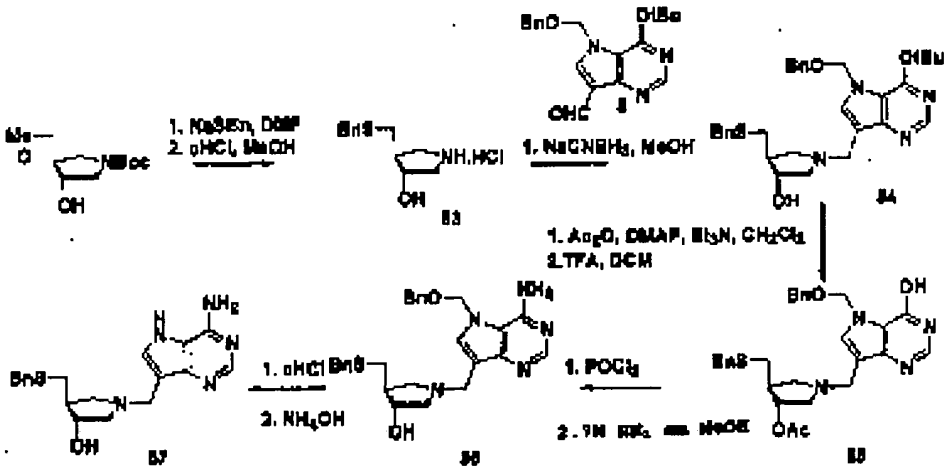
(3R,4S)-1-[(7-benziloximetil-9-deazaadenin-9-il) metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (51). Amina **50** (800 mg, 1,75 mmol) foi dissolvida em $POCl_3$ e aquecida com refluxo durante 1 hora. A solução resultante foi concentrada a vácuo e co-destilada com tolueno (x2) para fornecer um resíduo sólido. Sem purificação adicional o produto da reação anterior foi novamente dissolvido em NH_3 7N em MeOH (15 mL) e aquecido em um tubo vedado a 110°C de um dia para o outro. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa sobre sílica gel para fornecer (3R,4S)-1-[(7-benziloximetil-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (**51**) (500 mg, 69%) como um melado. ^{1}H NMR (d_4-MeOH) 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 5H), 5,74 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 12,1, 5,6 Hz, 1H), 3,29 (dd, *J* = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J* = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 153,4, 153,0, 149,9, 138,1, 137,0, 130,0, 129,7, 129,3, 116,5, 106,5, 79,5, 75,0, 72,3, 60,9, 57,8, 50,1, 47,6, 36,6, 16,0.

Exemplo 38

(3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (52). Amina (**51**) (150 mg, 0.37 mmol) foi dissolvida em cHCl (5 mL) e a solução resultante foi aquecida com refluxo durante 90 minutos. A reação foi esfriada até temperatura ambiente, diluída com água (50 mL)

e lavada com $CHCl_3$ (x2)e a camada aquosa concentrada a vácuo, seguido por co-destilação com água (x2). O resíduo resultante foi novamente dissolvido em NH_4OH, concentrado a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia luminosa sobre sílica gel para produzir (3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina (**52**) (69 mg, 65%) como um sólido. M.p. 108-110°C.

^1H NMR (D_2O) 7,96 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,05 (dd, *J* = 10,5, 7,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 11,1, 6,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 11,1, 4,0Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 13,0, 6,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 1H), 1,93 (s, 3H). ^{13}C NMR (D_2O) 150,5, 150,1, 145,4, 130,4, 113,6, 108,33, 75,0, 59,8, 56,6, 47,4, 45,9, 35,9, 14,8. HRMS (MH^+) calc para $C_{13}H_{20}N_8OS$: 294,1389. Encobntrado 294,1394. Calc. Anal. para $C_{13}H_{19}N_6OS.4/3H_2O$ C, 49,19; H, 6,88; N, 22,06; S,10,10. Encontrado C, 49,86; H, 6,58; N, 21,63; S, 9,74.



Esquema 14

Exemplo 39

Hidrocloreto de (3R,4S)-3-Hydroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (53). (3R,4R)-1-terc-Butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(mesiloximetil)pirrolidina (vide Exemplo 34, 1,10 g, 3,7 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL) e adicionado gota-a-gota a uma solução de benzil mercaptana (870 L, 7,4 mmol) e NaH (270 mg, dispersão de óleo de 60%, 6,8 mmol) em DMF (10 mL) e agitado a temperatura ambiente durante 1 hora, A reação foi diluída com tolueno, lavada com água e em seguida salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa de sílica gel para produzir (3R,4S)-1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina como um melado. Sem caracterização adicional, o produto foi dissolvido em MeOH (5,0 mL) e cHCl (1,0 mL) e concentrado a vácuo para produzir hidrocloreto de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(benziotiometil)pirrolidina (**53**) como um melado (730 mg, rendimento total de 76% para as duas etapas). ^1H NMR (D_2O) 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,56 (dd, *J* = 12,4, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J= 12,4, 5.5 Hz, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 2H). ^{13}C NMR (D_2O) 138,7, 129,5, 129,3, 127,9, 73,5, 51,5, 48,5, 45,4, 35,9, 31,8. (MH^+ calc para $C_{12}H_{18}N_0S$: 224,1109. Encontrado 224,11 02.

Exemplo 40

(3R,4S)-1-[(6-terc-Butoxi-7-benziloximetil-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hydroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (54). Cianoboro-hidreto de sódio (200 mg, 3,2 mmol)foi adicionado a uma solução agitada de **5** (800 mg, 2,32 mmol) e **53** (570 mg, 2,2 mmol)em metanol (10 mL) e a mistura foi

agitada de um dia para o outro a temperatura ambiente. A reação crua foi adsorvida sobre sílica, carregada seca sobre uma coluna de cromatografia luminosa de sílica gel e purificada para produzir **54** (1,10 g, 78%) como um sólido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 10H), 5,75 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,38 (dd, *J*= 10,7, 7,0 Hz, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,69 - 2,63 (m,1H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 2,44 - 2,39 (m, 2H), 1,70 (s, 9H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 156,6, 150,6, 150,0, 138,3, 137,5, 134,4, 129,3, 129,0, 128,8, 128,2, 127,8, 117,1, 109,0, 83,9, 77,9, 75,2, 70,7, 60,5, 57,7, 49,1, 47,0, 36,8, 33,7, 29,0. (MH^+) calc para $C_{31}H_{49}N_4O_3S$: 547,2743. Encontrado 547,2723.

Exemplo 41

(3R,4S)-3-Acetoxi-1-[(7-benziloximetil-9-deaza-hipoxantin-4-il)metil]-4-(benziltiometil)pirrolidina (55). Anidrido acético (1 mL, excesso) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de **54** (1,16 g, 2,12 mmol), DMAP (30 mg, cat.) Et_3N (2 mL, excesso) em CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente. Depois de 15 minutos, a reação foi diluída com CH_2 Cl_2, lavada com $NaHCO_3$ saturado, água, em seguida salmoura. Seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa sobre sílica gel para produzir o produto (1,35 g) como um melado. TFA (5 mL) foi adicionado gota-a-gota a uma solução do melado em CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente e concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com $NaHCO_3$ saturado, em seguida água, seca ($MgSO_4$) e concentrada a vácuo para produzir (3R,4S)-3-acetoxi-1-[(7-benziloximetil-9-deaza-

hipoxantin-4-il)metil]-4-(benziltiometil)pirrolidina **(55)** (900 mg, 80% para as duas etapas) como uma espuma. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,90 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 10H), 5,91 (s, 2H), 4,85 (brs, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 2,71 (dd, *J* = 11,4, 4,6 Hz, 1H), 2,50 - 2,36(m, 2H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 2,00 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 171,3, 156,2, 145,8, 141,9, 138,, 137,5, 131,4, 129,2, 128,8, 128,3, 128,2, 127,4, 117,9, 115,2, 78,9, 77,0, 70,9, 59,8, 58,7, 48,3, 45,1, 36,9, 34.4, 21,5. HRMS (MH^+) calc para $C_{29}H_{33}N_4O_4S$: 533,2223. Encontrado 533,2236.

Exemplo 42

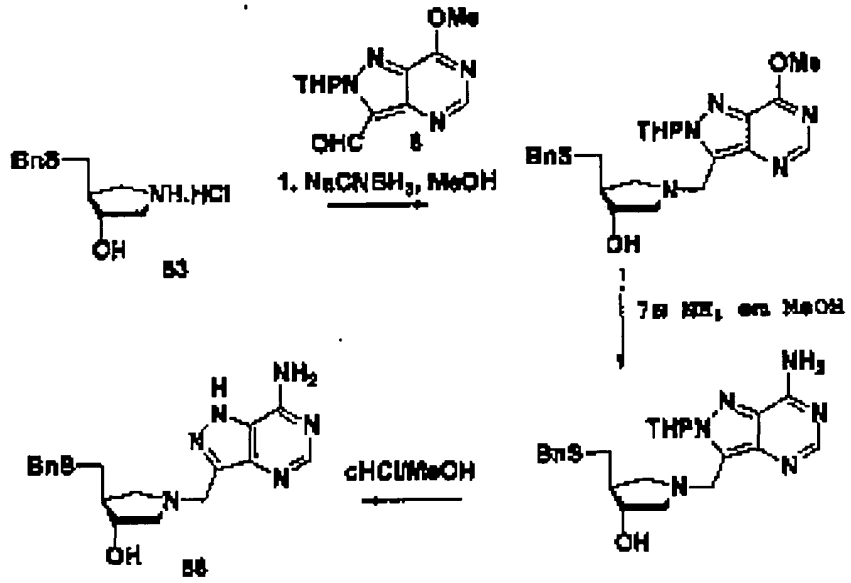
(3R,4S)-1-[(7-Benziloximetil-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (56).

Amina **55** (900 mg, 1.7 mmol) foi dissolvida em $POCl_3$ (15 mL) e aquecida com refluxo durante 1 hora. A solução resultante foi concentrada a vácuo e co-destilada com tolueno (x2) para produzir um resíduo sólido. Sem purificação adicional este resíduo foi novamente dissolvido em NH_3 7N em MeOH (15 mL) e aquecido em um tubo vedado a 130°C de um dia para o outro. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa sobre sílica gel para produzir (3R,4S)-1-[(7-benziloximetil-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (**56**) (720 mg, rendimento de 87% para as duas etapas) como um melado. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 10H), 5,52 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,54 - 3, 48 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 3,4Hz, 2H), 2,83 (brs, 1H), 2,63 - 2,45 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 152,2, 151,6, 149,5, 138,2, 135,7, 134,5, 129,2,

129,1, 128,9, 128,8, 128,2, 127,5, 115,2, 107,4, 77,6, 74,9, 70,7, 60,2, 57,3, 48,5, 46,9, 46,3, 36,7, 33,5, 23,1.

Exemplo 43

(3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolldina (57). Amina **56** (330 mg, 0.7 mmol) foi dissolvida em uma solução de MeOH (4 mL) e cHCl (4 mL) e aquecida com refluxo durante 90 minutos. A reação foi esfriada até temperatura ambiente, diluída com água (50 mL), lavada com $CHCL_3$ (x2) e a camada aquosa foi concentrada a vácuo, seguido por co-destilação com água (x2). O resíduo resultante foi novamente dissolvido em NH_4OH, concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia luminosa sobre sílica gel para produzir (3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolldina (**57**) (30 mg, 12%0 como um sólido. ^1H NMR (d_4-MeOH) 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 5H), 3,93 - 3,90 (m, 1H), 3,83 - 3.74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,80 (dd, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 2,66 - 2.58 (m, 2H), 2,38 (dd, *J* = 12,5, 8,9 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 9,5, 7,2 Hz, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H). ^{13}C NMR (d_4-MeOH) 152,5, 151,4, 147,4, 140,4, 130,4, 130,4, 129,8, 128,3, 115,5, 112,9, 77,3, 62,7, 59,2, 49,3, 48,6, 37,5, 35,6. HRMS (MH^+) calc para $C_{19}H_{24}N_50S$: 370,1702. Encontrado 370,1694.

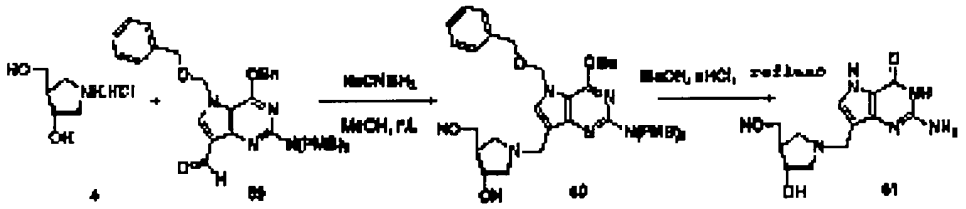


Esquema 15

Exemplo 44

Hidrocloreto de (3R,4S)-1-[(8-Aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (58). Cianoboro-hidreto de sódio (20 mg, 0.32 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **6** (180 mg, 0,52 mmol) e hidrocloreto de (3R,4S)-3-hidroxi-4-(benziltiometil) pirrolidina (**53**) (95 mg, 0,37 mmol) em metanol (5 mL) e agitado de um dia para o outro a temperatura ambiente. A reação crua foi adsorvida sobre sílica, carregada seca sobre uma coluna de cromatografia luminosa de sílica gel e purificada para produzir (3R,4S)-1-{[(8-aza-9-deaza-8-(tetra-hidropiran-2-il)-6-metoxi-hipoxantin-9-il]metil}-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (80 mg, 46%) como uma espuma. Esta foi novamente dissolvida em NH_3 7N em MeOH (15 mL) e aquecida em um tubo selado a 110°C de um dis para o outro. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia luminosa sobre

sílica gel para produzir (3R,4S)-1-{[(8-aza-9-deaza-8-(tetra-hidropiran-2-il)-adenin-9-il]metil}-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina. O produto não foi caracterizado mas foi novamente dissolvido em metanol (2,0 mL) e cHCl (2 mL), concentrado a vácuo e o resíduo resultante triturado com isopropanol para produzir hidrocloreto de (3R,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (**58**) (**52** mg, 82%) como um sólido branco. ^{13}C NMR (d_4-MeOH) 153,7, 152,0, 139,9, 138,8, 135,1, 130,4, 130,0, 128,5, 124,6, 74,6, 61,4, 58,4, 50,4, 47,7, 37,4, 33,4. (MH^+) calc para $C_{18}H_{23}N_6OS$: 371,1654. Encontrado 371,1670.



Esquema 16

Exemplo 45

7-Benziloximetil-6-O-benzil-9-deaza-9-formil-N^2N^2-bis(4-metoxibenzil)-guanina (59). n-Butillítio (0,5 mL, 1,5 M) foi adicionado gota-a-gota a uma solução agitada de 7-benziloximetil-6-O-benzil-9-bromo-9-deaza-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-guanina (Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Hausler, H.; Larsen, J.S.; Tyler, P.C. manuscrito em preparação) in dietil éter (6 mL) e anisol (3 mL) a -80°C sob uma atmosfera inerte. A reação foi agitada durante 30 minutos adicionais a -80°C e em seguida DMF (1,0 mL) foi adicionado e deixou-se a reação aquecer até temperatura

ambiente. A reação foi esfriada rapidamente com água (50 mL) e extraída com clorofórmio (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas a vácuo para produzir um resíduo sólido. O resíduo foi triturado com etanol para produzir **59** (280 mg, 72%) como um sólido branco. M.p. 172-174°C. ^1H NMR 10,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 13H), 6,85 - 6,82 (m, 5H), 5,62 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,84 (s, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 6H). ^{13}C NMR 185,5, 159,4, 159,1, 156,5, 153,9, 136,9, 136,7, 134,9, 131,5, 129,5, 128,9, 128,5, 128,3, 128,0, 117,3, 114,2, 111,0, 78,4, 71,0, 67,9, 55,7, 49,5. HRMS (MH^+) calc. para $C_{38}H_{37}N_4O_5$: 629,2764. Encontrado 629,2749.

Exemplo 46

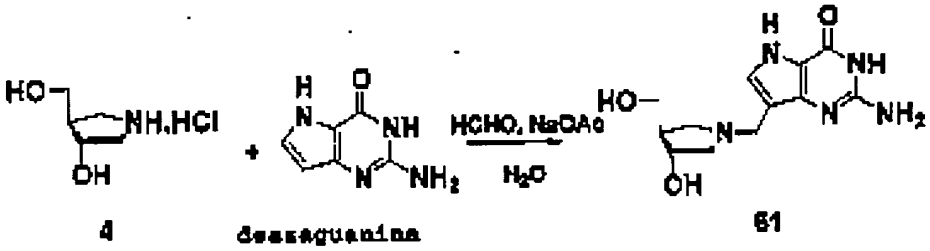
(3R,4R)-1-{[6-O-Benzil-7-benziloximetil-9-deaza-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)guanin-9-il]metil)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (60). Cianoboro-hidreto de sódio (200 mg, 3.0 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **59** (530 mg, 0.84 mmol) e **4.HCl** (163 mg, 1.06 mmol) em metanol (10 mL) e a mistura foi agitada de um dia para o outro a temperatura ambiente. A mistura de reação foi absorvida sobre sílica e concentrada a vácuo. Cromatografia do resíduo resultante produziu **60** (430 mg, 70%) como um sólido branco. M.p. 98–100°C. ^1H NMR 7,49 (s, 1H), 7,35 - 7,12 (s, 14H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 5,59 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,85 - 4,73 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,50 - 3,35 (m, 3H), 3,20 (dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, 1H), 3,08 (d, 15 *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, **J** = 11,4, 5,4 Hz, 1H), 2,24 (brs, 1H). ^{13}C NMR 159,0, 158,4, 156,7, 153,1, 137,6, 137,0, 135,0, 131,5, 129,4, 128.9,

128.7, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 125,7, 114.3, 110,6, 105,1, 78,1, 73,1, 70,8, 68,0, 62,2, 60,7, 55,7, 54,8, 49,2, 48,9. HRMS (MH^+) calc para $C_{43}H_{48}N_5O_6$: 730,3605. Encontrado 730,3629.

Exemplo 47

(3R,4R)-1-[(9-Deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pyrrolidina (61). cHCl (2 mL) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de **60** (370 mg, 0.5 mmol) em metanol (4 mL) e a solução resultante foi aquecida com refluxo durante 4 horas. A reação foi esfriada até temperatura ambiente e em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dividido entre água e clorofórmio, separado e a camada de água concentrada a vácuo. Cromatografia de sílica gel e de troca de íons do resíduo resultante forneceram **61** (39 mg, 28%) como um sólido branco. M.p. 223–225°C. ^1H NMR 7,18 (s, 1H), 4,03 - 3,98 (m, IH), 3,58 (s, 2H), 3,55 (dd, J = 11,1, 6,3Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,1, 7,4Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 10,0, 8,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 2,35 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H). ^{13}C NMR 158,6, 152,8, 143,5, 129,6, 112,7, 107,9, 72,8, 62,6, 60,2, 54,8, 48,9, 47,8. HRMS (MH^+) calc para $C_{12}H_{18}N_5O_3$: 280,1410. Encontrado 280,1413. Anal. ($C_{12}H_{17}N_8O_3.1/2H_2O$) C, H, N.

Exemplo 48: Reação Mannich - Procedimento Geral

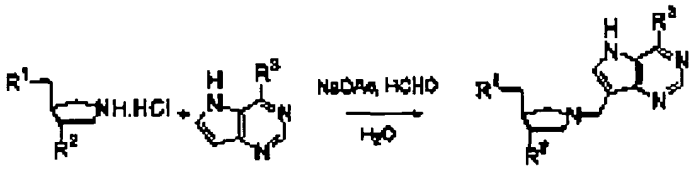


Esquema 17

Exemplo 48.1 – Procedimento Geral

(3R,4R)-1-[(9-Deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (61). Hidrocloreto de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (**4**) (154 mg, 1.0 mmol) e acetate de sódio (82 mg, 1.0 mmol) foram dissolvidos em água (2 mL) and à solução foram adicionados formaldeído aquoso (82 L, 1.0 mmol) e deazaguanina (120 mg, 0.8 mmol). A reação foi agitada a 95°C durante 12 horas. Foi adicionada sílica gel (1,0 g) e a mistura foi evaporada até secura. Purificação por cromatografia sobre sílica gel, usando CH_2Cl_2: MeOH:NH_4OH (5:4:1) como o agente de purificação, forneceu n como o sal de ácido acético. Depois da conversão para o sal de HCl e análise espectral de ^1H e ^{13}C, verificou-se que o composto era idêntico sob todos os aspectos àquele previamente mencionado (Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Lewandowicz, A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.*, em publicação.)

Tabela: Compostos Adicionais Preparados através do Procedimento Geral da Reação Mannich



Composto	Tempo (h)	Substituintes			Rendim. (%)
		R^1	R^2	R^3	
8	16	OH	OH	OH	47
10	1	OH	OH	NH_2	65
57	1	SBn	OH	NH_2	72
62	1	SPhpCl	OH	NH_2	72
63	3	OH	OH	Cl	78
64	3	OH	OH	N_3	65
65	1	OAc	OAc	NH_2	49

Exemplo 48.2

(3R,4R)-1-[(9-Deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (8). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto **8** como o sal de ácido acético. Depois da conversão para o sal de HCl e análise espectral de ^{1}H e ^{13}C, , verificou-se que o composto era idêntico sob todos os aspectos àquele previamente mencionado (Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Lewandowicz, A.; Schrainin, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.*, em publicação.)

Exemplo 48.3

(3R,4R)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (10). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto

10 como o sal de ácido acético. ^{1}H NMR (d_4-MeOH) 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,22 (quinteto, J = 3,0 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 11,1, 8,3Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 2.37 (brs, 1H), 1,82 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_4-MeOH) 152,9, 151,9, 147,1, 132,0, 115,8, 108,2, 73,6, 63,1, 61,9, 56,0, 50,8, 49,5, 23,7. HRMS (MH^+) calc para $C_{12}H_{18}N_5O_2$: 264,1461. Encontrado 264,457.

Exemplo 48.4

(3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina (57). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto **57** como o sal de ácido acético. O sal de ácido acético foi convertido para a base livre através de cromatografia de troca de íons. ^{1}H NMR (d_4-MeOH) 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 5H), 3,93 – 3,90 (m, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 – 2,97 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2,38 (dd, J = 12,5, 8,9 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 9.5, 7,2 Hz, 1H), 2,20 – 2,14 (m, 1H). ^{13}C NMR (d_4-MeOH) 152,5, 151,4, 147,4, 140,4, 130,4, 130,4, 129,8, 115,5, 112,9, 77,3, 62,7, 59,2, 49,3, 48,6, 37,5, 35.6. HRMS (MH^+) calc para $C_{19}H_{24}N_8OS$: 370,1702. Encontrado 370,1694.

Exemplo 48.5

(3R,4S)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)pirrolidina (62). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto **62** como o sal de ácido acético. ^{1}H NMR (d_4-MeOH) 8,25 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 5H), 4,54 (s,

2H), 4,30 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 12,2, 5,6 Hz, 1H), 3,40 – 3,15 (m, 4H), 2,89 (dd, *J* = 13,5, 9,1 Hz, 1H), 2,47 (brs, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_4-MeOH) 153,0, 151,8, 146,1, 135,7, 134,0, 133,2, 132,2, 130.7, 115,7, 105,5, 74,6, 60,4, 57,3, 49,2, 47,7, 36,1, 23,0. HRMS (MH^+) calc para $C_{18}H_{21}ClN_5OS$: 390,1155. Encontrado 390.1264.

Example 48.6

(3R,4R)-1-[(6-Cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (63). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto **63** como o sal de ácido acético. ^1H NMR (D_2O) 8,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,1, 8,3 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 12,0, 7,4 Hz, 1H), 2,40 (brs, 1H), 1,82 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_4-MeOH) 149,7, 148.6, 143,4, 137,6, 124,8, 104,5, 71,3, 60,7, 59,8, 54,4, 48,0, 47,8, 23,5. HRMS (MH^+) calc para $C_{12}H_{16}ClN_4O_2$: 283,0962. Encontrado 283,0973.

Exemplo 48.7

(3R,4R)-1-[(6-Azido-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina (64). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto **64** como o sal de ácido acético. ^1H NMR (D_2O) 9,52 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12.0, 8,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,42 (brd, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J*= 11,9, 7,3 Hz, 1H), 2,48 (brs, 1H), 1,86 (s, 3H). ^{13}C NMR (D_2O) 141,7, 138,6, 133,6 132,2, 111,7, 107,2, 71,4, 60,8,

59,9, 54,6,48,0,48,0, 23,7.

Exemplo 48.8

(3R,4R)-1-[(9-Deazaadenin-9-il)metil]-3-acetoxi-4-(acetoximetil)pirrolidina (65). O procedimento geral da reação Mannich (acima) foi seguido para fornecer o composto **65** como o sal de ácido acético. ^{1}H NMR (D_2O) 8,25 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,05 (quinteto, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 4H), 3,40 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,03.(s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ^{13}C NMR (D_2O) 172,9, 172,6, 153,0, 151,1, 145,4, 132,1, 115,6, 108,8, 76,6, 65,1, 59,6, 55,8, 48,6, 45,7, 23,4, 21,3, 21,1. HRMS (MH^+) calc para $C_{18}H_{22}N_5O_4$: 348,1672. Encontrado 348,1669.

Exemplo 49

Inibição de PNP

A reação envolve a conversão de isonina (1 mM) e fosfato inorgânico (50 mM, pH 7,4) em hipoxantina e -D-ribose 1-fosfate. A análise por este método necessita que a concentração do inibidor seja pelo menos 10x a concentração da enzima. A enzima estava presente a 1,6 pM. O progresso da reação foi seguido em um par de ensaios pela monitoração da formação de ácido úrico a partir da oxidação de hipoxantina por oxidase de xantina (128 g; 59 munidades/ml da mistura de reação). A concentração do inibidor de 0 a 1 nM foi usada para determinar a constante inicial de dissociação. K_i foi determinada a partir do intervalo de tempo de 0 a 4 minutos e a constante de equilíbrio de dissociação K_i^* foi determinada a partir do intervalo de tempo de 35 a 45 minutos. As constantes de inibição (K_i ou K_i^*) foram determinadas de acordo com as equações

$v=(K_{cat})(A)/(K_m(1 + 1/K_i) + A)$ para K_i ou $v=(K_{cat})(A)/(K_m(1 + 1/K_i^*) + A)$ para K_i^*.

As curvas cinéticas para PNP humano inibido pelo composto (8) são mostradas na Figura 1; a concentração de inibidor está indicada no lado direito.

Exemplo 50

Inibição de MTAP e MTAN

Ensaios espectrofotométricos contínuos assim como ensaios descontínuos foram usados para caracterizar os inibidores da invenção e inibição *in vivo* de MTAP e/ou MTAN. Nos ensaios espectrofotométricos contínuos a conversão de MTA em adenina foi medida como um decréscimo em absorvência a 274 nm. A 274 nm, a diferença em propriedades espectrais é máxima e o coeficiente de extinção milimolar (cm^{-1}) é 1,6 para a conversão de MTA em adenina. No ensaio descontínuo, misturas de 10 a 20 L contendo [2,8-^{3}H]MTA 50 M (285 com/pmol) em solução tampão de fosfato de potássio 50 mM pH 7,5, 10 mM KCl e enzima foram incubadas a temperatura ambiente. As reações foram interrompidas pela adição de 1 L de HCl concentrado ou ácido perclórico a 60%. Adenina foi adicionada como um carreador (1 a 2 L de 6 mM) e amostras de 5 mL foram colocadas sobre folhas de celulose de camada fina e desenvolveram-se em acetato de amônio 1M pH 7,55 e isopropanol a uma razão de 9:1. A seguir ao desenvolvimento, foram localizados pontos de adenina localizados por absorvência de luz ultra-violeta, excitados e contados para o teor de trítio. Para análise da atividade de MTAP em amostras de sangue, 6 L de uma mistura que contém 1:1 de sangue: 0,6% Triton X-100 foi adicionado à

mistura de ensaio descrita acima e amostras tiradas em instantes adequados para análise por cromatografia de camada fina. Ensaios para atividade MTAP de fígado de camundongo foram realizados de modo similar. Extratos de fígado (3 L) contendo aproximadamente 100 g de proteína foram adicionados às misturas de ensaio durante instantes adequados seguido por análise por cromatografia de camada fina.

Inibição de Ataque Lento e Constantes de Inibição

A cinética para inibição de ataque lento e a medição dos valores de K_i e K_i^* foram realizadas pela adição de enzima de concentração conhecida (1 a 5 nM) às misturas de reação com concentrações elevadas de substrato e diversas concentrações de inibidores. Concentrações de substrato de 150 M foram tipicamente usadas para nucleosidase de MTA e 200 M para fosforilase de MTA. Estas concentrações correspondem a um OD entre 0,7 e 1,1 a 274 nm. A formação de produto é monitorada como um decréscimo em absorvência a 274 nm. As condições para a determinação de K_i^* usaram alta concentração de substrato. Dois controles, um sem inibidor e outro sem enzima foram incluídos no experimento. Os valores de K_i destas enzimas para os inibidores foram calculados por ajuste na razão de taxas iniciais na presença de inibidor para aquelas sem inibidor versus a concentração de inibidor, para o K_m conhecido e concentração de substrato na seguinte expressão:

$$\frac{V_o'}{V_o} = \frac{K_m + [S]}{K_m + [S] + \frac{K_m\,[I]}{K_i}}$$

onde V_o' é a taxa na presença de inibidor

V_o é a taxa na ausência de inibidor

[I] é a concentração do inibidor

e [S] é a concentração do substrato

e o K_i^* foi calculado por ajuste à equação a seguir

$$\frac{V_s'}{V_s} = \frac{K_m + [S]}{K_m + [S] + \frac{K_m [I]}{K_i^*}}$$

onde V_s' é a taxa em regime estacionário a seguir à obtenção de equilíbrio na presença de inibidor e V_s é a taxa em regime estacionário no controle sem inibidor. Estas equações descrevem inibição competitiva onde substrato e inibidor análogo de estado de transição se aglutinam em um modo mutuamente exclusivo à enzima.

Exemplo 51

Inibição de MTAP de Camundongo *in vivo*

Um camundongo foi alimentado com 200 microgramas do Composto **57**, e amostras de sangue foram tiradas como uma função do tempo. Células foram lisadas e ensaiadas para atividade residual de MTAP em misturas de ensaios que contêm MTA. O ensaio mede a liberação de adenina a partir de [2,8-^{3}H]MTA. Os resultados são mostrados na Figura 2.

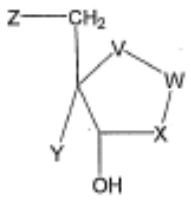
Embora a invenção tenha sido descrita por meio de exemplos, deve ser entendido que podem ser realizadas variações ou modificações sem divergir do âmbito da invenção. Além disso, quando existem equivalentes específicos para aspectos específicos, tais equivalentes são incorporados como se fossem especificamente mencionados na especificação.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção refere-se a compostos que são inibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e/ou NH. Espera-se, portanto, que os compostos sejam úteis no tratamento de doenças nas quais a inibição de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e/ou NH é desejável. Algumas doenças incluem câncer, infecções bacterianas, infecções por protozoários ou doenças mediadas da célula-T.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ter a fórmula (I):



(I)

onde:

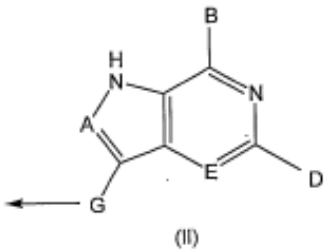
V é selecionado de CH_2 e NH e W é selecionado de NR^1 e NR^2 ou V é selecionado de NR^1 e NR^2 e W é selecionado de CH_2 e NH_3;

X é selecionado de CH_2 e CHOH na configuração de R ou S;

Y é selecionado de hidrogênio, halogênio e hidroxi, exceto quando V é selecionado de NH, NR^1 e NR^2, então Y é hidrogênio;

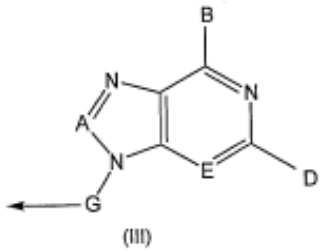
Z é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidroxi, SQ, OQ e Q, onde Q é um grupo C1-C6 alquila, C7-C15 aralquila ou C6-C12 arila, em que o grupo C7-C15 aralquila é opcionalmente substituído com halogênio;

R' é um radical da fórmula (II)



(II)

R^2 é um radical da fórmula (III)



(III)

A é selecionado de N, CH e CR, onde R é selecionado de halogênio, opcionalmente, C1-C6 alquila, C7-C15 aralquila ou C6-C12 arila substituída, OH, NH_2, NHR^3, NR^3R^4 e SR^5, onde R^3, R^4 e R^5 são, cada um, grupos C1-C6 alquila, C7-C15 aralquila ou C6-C12 arila substituídas;

B é selecionado de OH, NH_2, NHR^6, hidrogênio, halogênio e SCH_3, onde R^6 é um grupo C1-C6 alquila, C7-C15 aralquila ou C6-C12 arila;

D é selecionado de OH, NH_2, NHR^7, hidrogênio, halogênio e SCH_3, onde R^7 é um grupo C1-C6 alquila, C7-C15 aralquila ou C6-C12 arila;

E é selecionado de N e CH;

G é selecionado de CH_2 e NH ou G está ausente, contanto que, onde W é NR^1 ou NR^2 e G é NH, então, V é CH_2 e contanto que, onde V é NR^1 ou NR^2 e G é NH, então W é CH_2

ou um tautômero do mesmo, ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Z é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidroxi, SQ e OQ.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que V é CH_2.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que X é CH_2.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que G é CH_2.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que Z é OH.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que Z é SQ.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que Z é Q.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que W é NR^1.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que W é NR^2.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que W é selecionado de NH, NR^1 ou NR^2 e X é CH_2.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 9, **caracterizado** pelo fato de que V, X e G são todos CH_2, Z é OH e W é NR^1.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 7 ou 9, **caracterizado** pelo fato de que V, X e G são todos CH_2, Z é SQ e W é NR^1.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, **caracterizado** pelo fato de que Y é hidrogênio.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, **caracterizado** pelo fato de que Y é hidróxi.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, **caracterizado** pelo fato de que B é hidróxi.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, **caracterizado** pelo fato de que B é NH_2.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, **caracterizado** pelo fato de que A é CH.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, **caracterizado** pelo fato de que A é N.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, **caracterizado** pelo fato de que D é H.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, **caracterizado** pelo fato de que D é NH_2.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, **caracterizado** pelo fato de que E é N.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

(3R,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(9-deazaadenina-9-il)metil]3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(8–aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]3-

hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(8-aza-9-deaza-adenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3S,4R)-1-[(9-deaza-adenin-9-il)metil}-3-hidroxi-4-(2-feniletil)pirrolidina.

(3S,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil}-3,4-di-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina.

(3R,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-metiltiometil)pirrolidina;

N-(9-deazahipoxantin-9-il)-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol;

N-(9-deaza-hipoxantin-9-il)metil-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol;

(3R,4R)-3-hidroxi-4-hidroximetil-1-(hipoxantin-9-il) pirrolidina;

(3R,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)metil]3-hidroxi-4-(metiltiometil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[9-deazaguanin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4S)-1-[9-deazaadenin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(6-cloro-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina;

(3R,4R)-1-[(6-azido-9-deazapurin-9-il)metil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina; ou

(3R,4R)-1-[9-deazaadenin-9-il)metil]-3-acetoxi-4-

(acetoximetil)pirrolidina;

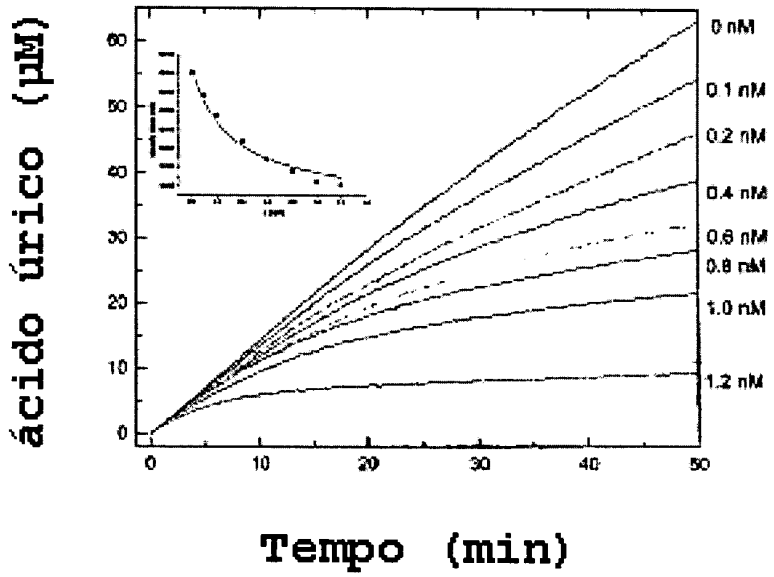
ou um de seus sais farmaceuticamente aceitável, ou um de seus ésteres ou uma pró-droga do mesmo.

24. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 23.

25. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 23 **caracterizado** pelo fato de ser usado na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença ou condição na qual é desejável inibir a fosforibosiltransferase de purina, nucleosídeo fosforilase de purina, fosforilase de 5'-metiltioadenosina, nucleosidade de 5'-metiltioadenosina e/ou hidrolase de nucleosídeo, em que a doença ou condição é câncer, infecção bacteriana, infecção por protozoários, psoríase, artrite ou rejeição de transplante.

PI0913664

Fig 1



PI0313664

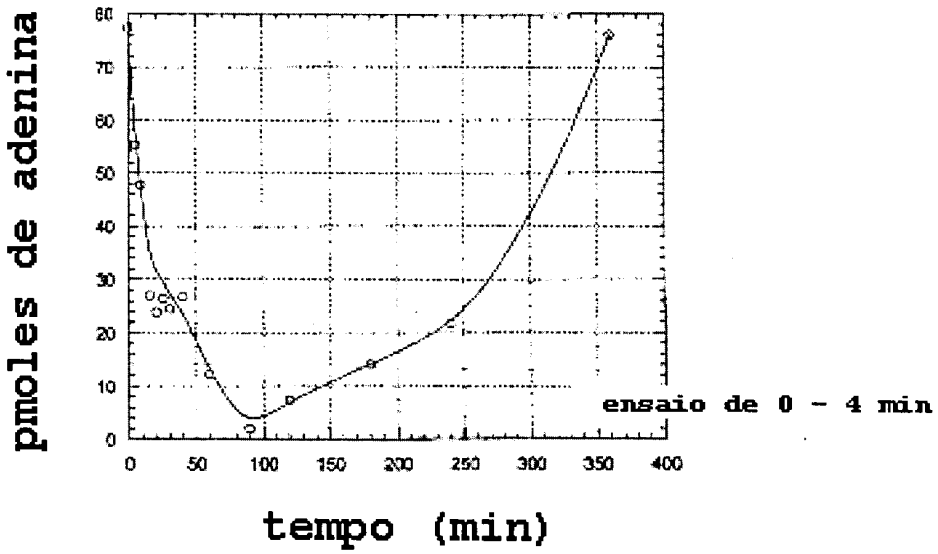



Fig 2