



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00290

(22) Data de depozit: 27/05/2020

(41) Data publicării cererii:
30/12/2021 BOPI nr. 12/2021

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE- DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ
NR.14, BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(54) ANALOGI NOI 1'-HOMOCARBONUCLEOZIDICI CU UN
FRAGMENT RIGIDIZAT BICICLO[2.2.1]HEPTANIC ȘI CA
NUCLEOBAZĂ 2-AMINOPURINĂ SUBSTITUITĂ ÎN POZIȚIA 6

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbociclo-nucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice cu acțiune virală și/sau antitumorală și la procedee de obținere a acestora. Derivații, conform invenției, au formula generală I, conținând ca bază heterociclică guanină, guanină substituită cu o grupare alchil la gruparea hidroxil, 2-aminopurină substituită în poziția 6 cu

un atom de clor, o grupare amino substituită sau nesubstituită, iar ca rest glicozidic un radical biciclo[2.2.1]heptanic cu funcționalizare specifică, legat de atomul de azot N⁹ al nucleobazei prin intermediul grupării metilenice exociclice.

Revendicări: 5



Invenția se referă la nucleozide carbociclice 1'-homo ce conțin un fragment biciclo[2.2.1]heptanic funcționalizat, iar ca bază heterociclică guanină, guanină substituită cu o grupă alchil la grupa hydroxyl, 2-aminopurină substituită în poziția 6 cu un atom de clor, o grupă amino nesubstituită sau substituită și la un procedeu de obținere a acestora.

Se cunoaște că substanțele active din clasa bazelor purinice și pirimidinice, nucleozidelor și nucleotidelor au o pondere importantă (~50%) printre medicamentele utilizate în tratamentul bolilor virale și canceroase. Toxicitatea lor, dar mai ales rezistența dobândită la utilizarea pe termen mai lung au determinat orientarea cercetărilor pentru descoperirea de noi molecule mai active dar și mai selective și cu efecte secundare reduse. O cale încununată de succes a fost înlocuirea radicalului glicozidic cu un radical modificat, în special carbociclic prin înlocuirea grupei enol-eterice cu o grupă metilen (sau cu un alt atom ca azot, sulf), modificări pe radicalul ciclopentanic rezultat sau chiar înlocuirea acestuia cu alte fragmente structurale mono-, bi- sau policiclice; toate acestea au mărit stabilitatea nucleozidelor la sistemul enzimatic: hidrolaze, fosforilaze. O altă cale a constat în modificarea bazei purinice sau pirimidinice sau substituția acesteia, și alta a constat în modificări combinate ale radicalului glicozidic și al nucleobazei. Ca urmare a acestor modificări au rezultat compuși cu activitate antivirală (AZT, carbovir, lamivudine, entecavir, lobucavir, dioxolan, etc) sau antitumorală (gemcitabină, citarabină, cladribină, clofarabină, etc) recunoscută. Baza purinică guanina este întâlnită în nucleozide antivirale/antitumorale active, ca de ex.: carbovir, abacavir, entecavir, lobucavir, cyclohexenyl G, nucleozide aciclice, ca de ex.: aciclovir, ganciclovir, penciclovir sau compușii prodrug ai acestora: valaciclovir, valganciclovir și famciclovir, sau în analogi nucleozidici aciclici fosforilați/fosfonați cu acțiune antitumorală în leucemie sau limfom non-Hodgkin, ca de ex.: PMEG [De Clercq E, Holý A. *Nat Rev Drug Discov.* 2005, 4, 11, 928–40], G-9219 [Compton, M.L. et al *Biochem. Pharmacol.* 1999, 58, 709-714].

1'-Homonucleozidele sunt o clasă de nucleozide apropiată de nucleozidele aciclice care conțin un fragment ciclic, bi- sau policiclic separat de nucleobază cu o grupă metilen. Compuși 1'-homonucleozidici cu activitate antivirală sau antitumorală având nucleobaza guanină, 2-amino-6-cloropurină sau 2-aminopurină substituită în poziția 6 sunt cunoscuți în literatură (Fig. 1), ca de ex.:

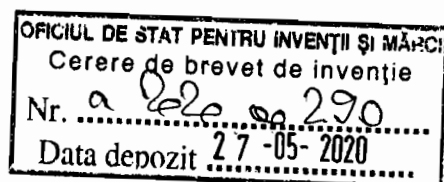
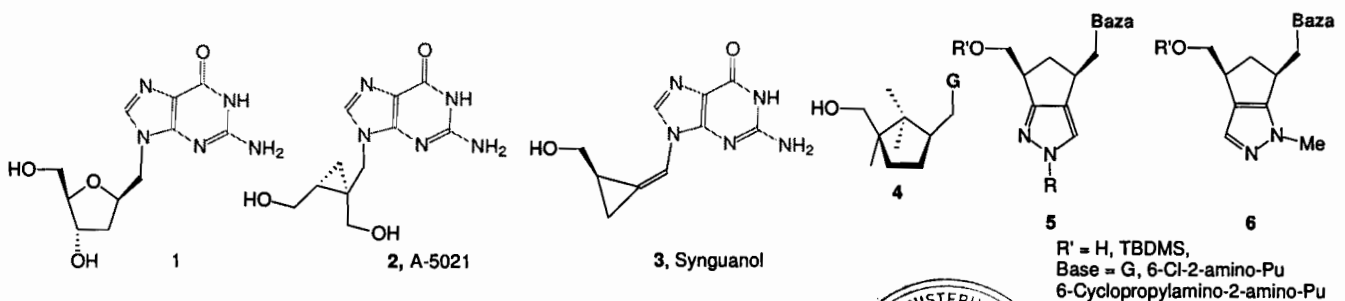


Figura 1. 1'-Homonucleozide cu nucleobaza guanină, 2-amino-6-cloropurina sau 2-aminopurină substituită în poziția 6

-compusul **1** cu activitate antivirală împotriva HSV-1 și HSV-2 [Hossain, N. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1465–1468]

-compusul **2** cu activitate antiherpetică [Sekiyama, T. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284–1298]

-compusul **3**, synguanol, cu activitate anti-HCMV și împotriva virusului EpsteinBarr [Qiu, Y. L. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 10–23; Baldanti, F. et al. *Antivir. Res.* **2002**, *56*, 273–278]

-compusul **4**, activ împotriva HIV-1 și HIV-2 [Blanco, J.M. et al. *Nucl. Nucl.* **1997**, *16*, 159–171; Nieto, M.J. et al. *Nucl. Nucl.* **1998**, *17*, 1255–1266]; unii analogi cu 6-cloro-2-aminopurină sau 2,6 diaminopurină au activitate considerabilă citostatică [si ref. Nieto, M.J. et al. *Nucl. Nucl. Nucleic Acids* **2002**, *21*, 243–255]

-Compusul **5**, protejat la grupa 5-OH cu TBDMS, este foarte activ împotriva tulpinii VZV/TK⁻ (EC₅₀ = 2.1 μmol), mai activ decât aciclovir (EC₅₀ = 27 μmol) [Garcia, M.D. et al. *Synthesis* **2005**, 925–932] iar împotriva tulpinilor cytomegalovirus AD169 și DAVIS 07/1 are activitate antivirală (EC₅₀ = 0.44 și 0.39 μmol) similară cu cea a ganciclovirului (EC₅₀ = 0.25 și 0.40 μmol)

-compusul **6** are activitate antitumorală semnificativă pe celule tumorale L1210/0, Molt4/C8 și CEM (IC₅₀ = 3.2-11 μg/mL) [Garcia, M.D. et al. *Synthesis* **2006**, 73–80; Garcia, M.D. et al. *Synthesis*. **2006**, 3967–3972].

1'-Homocarbociclic nucleozide, cu un radical biciclo[2.2.1]heptanic optic activ funcționalizat utilizat în locul radicalului glicozidic, au fost obținute și publicate anterior [Tănase, C. et al. Cerere de brevet A/00316/30.05. 2019; Tănase, C. et al. *Molecules*, **2019**, *24*, 2446/1-20]. Acestea conțin uracil, 5-fluorouracil, timină și citosină ca bază pirimidinică (**7**) sau 6-cloropurină (**8**), 6-hidroxi sau 6-alcoxi-purină, adenină sau adenină 6-substituită (**9**) (Fig. 2):

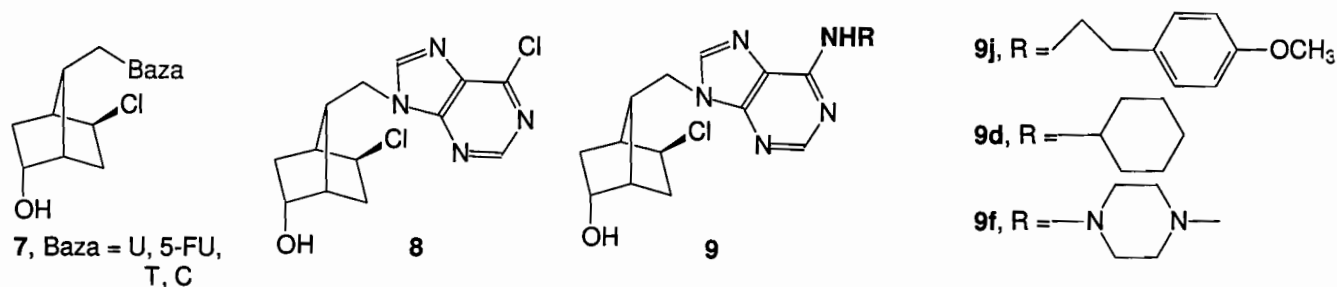
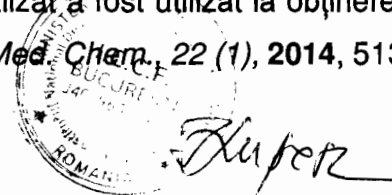


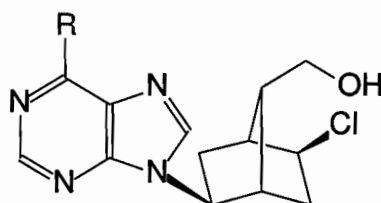
Figura 2. 1'-Homonucleozide cu nucleobaza pyrimidine și purine substituite în poziția 6

Dintre structurile prezentate în Fig. 2, compușii **9j** și **9d** au fost foarte activi și au avut IC₅₀ (15 ± 2 și 21 ± 4 μM) mai mic decât IC₅₀ (28 ± 4 μM) al aciclovirului, iar compusul **9f** a avut IC₅₀ (28 ± 4 μM) identic cu cel al aciclovirului.

Deasemenea, fragmentul biciclo[2.2.1]heptanic optic activ funcționalizat a fost utilizat la obținerea de nucleozide carbociclice cu formula **10** [Tănase, C. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (1), 513-



522; Tănase, C. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 23 (19), 2015, 6346-6354; Tănase, C. et al. *Cerere brevet RO 141479 A2/13.05.2015*] (Fig. 3), dintre care cele cu R= amino și ciclopropilamino au avut activitate antivirală ridicată împotriva virusului influenza, iar compusul cu R = fenilalaninol, împotriva virusului coxsackie B4 ($EC_{50} = 0.6 \mu\text{g/mL}$ și indexul de selectivitate de 141), valori similare cu cele ale nucleozidelor cunoscute în literatura ce conțin un fragment norbornanic în moleculă [Sala, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 4374-4384].



10

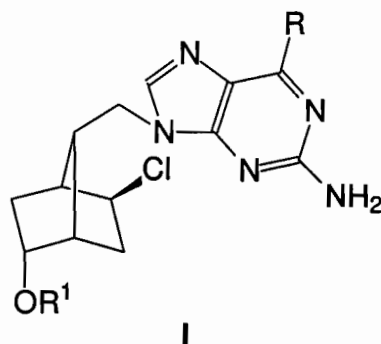
Figura 3. Nucleozide carbociclice cu fragmentul biciclo[2.2.1]heptanic substituit în poziția 5 cu purine substituite în poziția 6

Acestea au dovedit că fragmentul biciclo[2.2.1]heptanic, utilizat în locul radicalului glicozidic, pentru obținerea compușilor 9 și 10 este un sinton valoros pentru obținerea de analogi noi nucleozidici.

Invenția se referă la compuși noi de 1'-homocarbociclonucleozide, ce conțin același fragment biciclo[2.2.1]heptanic, iar ca nucleobază guanină, 6-amil-guanină, 6-cloro-2-aminopurină, 6-amino(ne)substituită-2-aminopurină.

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbociclonucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I, ce conțin ca bază heterociclică guanină sau 2-amino-purină substituită în poziția 6, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare specifică, legat de atomul de azot N⁹ al bazei prin intermediul grupei metilenice exociclice:



în care:

-R¹= este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.

-R este: Cl (III), OH, OR²



Fluores

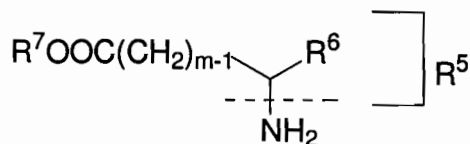
în care:

R^2 este un radical alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, un radical ciclic cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, o grupă metil-piperazinil-amino, etil-piperazinil-amino, o grupă adamantil

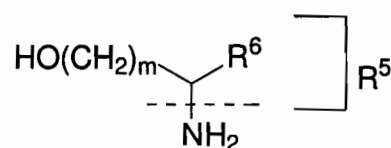
-R este: NH_2 , NR^3R^4

în care:

R^3 este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, etc., un radical ciclic cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită la grupa amino cu metil, etil sau în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R^5 al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



Ester de aminoacid



Aminoalcool obținut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid

în care:

- R^6 este fragmentul corespunzător de aminoacid

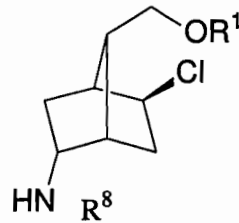
- R^7 este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon

- $m = 1$ la 6

- R^4 este identic cu R^3 sau diferit, sau R^3R^4N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon.

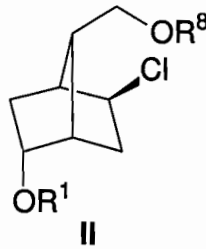
-R este un radical norbornanic R^8 :





Compușii cu formula I se obțin printr-un procedeu care constă în două etape:

a) Etapa 1: alchilarea compușilor cu formula generală II:



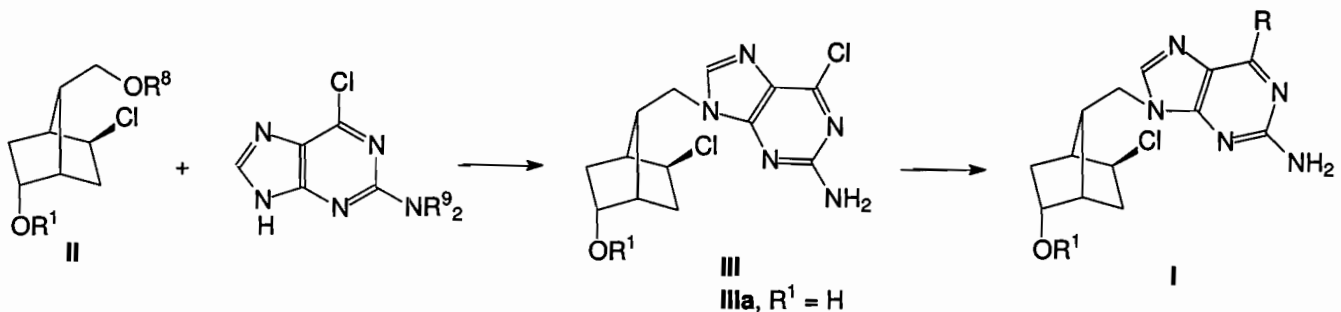
în care:

R¹ este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,

R⁸ este H, o grupă mesil, tosil, triflat, sau OR⁸ este Cl, Br, I.

-printr-o reacție Mitsunobu a compușilor II, cu R⁸ = H, iar R¹ cu semnificația de mai sus, cu 2-amino-6-cloropurină neprotejată sau protejată la azotul din poziția 2 sub formă de benzoat, acetat, isobutirat, BOC, etc, o fosfină trisubstituită (trifenilfosfină, tributilfosfină), de preferat trifenilfosfină, și un azodicarboxilat (de etil, isopropyl, etc.) într-un solvent inert (tetrahidrofuran, dioxan, toluen, de preferat tetrahidrofuran), în atmosferă inertă, la temperaturi cuprinse între -20°C și 70°C, sau

-printr-o reacție de alchilare a nucleobazei pirimidinice cu un compus II, cu o grupă ușor substituibilă R⁸ = mesil, tosil, triflat sau halogen, în prezența unei baze ca: Cs₂CO₃, K₂CO₃, într-un solvent anhidru, ca DMF, toluen, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxi-etan, sau un amestec de solvenți dintre cei menționați anterior, la temperaturi cuprinse între 70 și 120°C, pentru un timp de reacție determinat prin CSS, cu formarea intermediarului cheie cu formula generală III, conform secvenței de sinteză prezentate în Schema 1:



Schema 1. Sinteza 1'-homonucleozidelor cu nucleobaze 2-aminopurine substituie în poziția 6



Zupetz

În cazul în care R^1 este o grupă protectoare, amestecul de reacție este purificat sau introdus direct la reacția specifică de deprotejare.

a) Etapa 2: substituția atomului de clor a intermediarului cheie cu formula generală **III** sau **IIIa**:
-cu *ammoniac* apos, 25-30%, în metanol, la 70-80 °C, în vas de presiune, sau cu NH_3 în metanol, la tc, în vas de presiune, pentru obținerea compusului cu baza heterociclică 2,6-diamino-purină **Ia** ($R=NH_2$).

-cu *amine primare* R^3NH_2 ,

în care:

- R^3 are semnificația de mai sus

- cu *amine secundare* R^3R^4NH sau N,N-dimetilcarbammat de dimetilammonium

în care:

- R^3 are semnificația de mai sus

- R^4 este identic sau diferit de R^3 , în acest caz fiind un radical dintre cei mențioați la R^3 , sau R^3, R^4N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon,

într-un solvent inert, ca de ex.: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamidă, dicloretan, metanol, etanol, *n*-propanol sau isopropanol, *n*- sau *i*-butanol, etc.,

în prezența unei baze cuaternare, ca de ex.: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină, etc., pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență sau absență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C.

-cu o grupă OH, prin hidroliza acidă a grupei 6-clor a compușilor **IIIa** în acid clorhidric 2-6N, la reflux, pentru un timp de reacție determinat prin CSS și obținerea compusului **Iu**.

-cu o grupă eterică OR^2 , prin alchilarea intermediarilor cheie **III** sau **IIIa** cu un alcool R^2OH ,

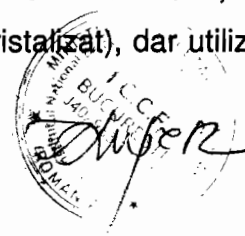
în care:

- R^2 are semnificația de mai sus

în prezența alcoxidului alcalin $R^2OMetal$ format in situ cu metalul alcalin: litiu, sodiu sau potasiu, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori, pînă la 110 °C. Pentru obținerea compușilor **I** din intermediarii cheie **III**, în final se realizează deprotejarea grupei protectoare R^1 .

Derivații de 1'-homocarbacilonucleozide cu formula generală **I** prezintă activitate antivirală și/sau antitumorală.

A fost efectuat un studiu de andocare moleculară (molecular docking) a compușilor **I** pentru predicția activității antivirale pe un receptor (Thymidine kinase) selectat din Protein Data Bank, ID: **2K15** luînd ca standard un medicament antiherpetic consacrat *aciclovir* (co-cristalizat), dar utilizat și în tratamentul altor boli virale.



În continuare invenția va fi ilustrată prin următoarele exemple de realizare, care, pentru o persoană cu cunoștințe în domeniu, nu pot limita în nici un fel invenția la aceste exemple. Compușii intermediari și produșii finali sunt purificați prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel sau prin cristalizare, pentru compușii solizi.

Exemplul 1. Sinteza intermediarului cheie IIIa, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-yl)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediarul cheie IIIa a fost sintetizat în principal prin procedeul descris anterior [Tănase, C. et al. Cerere de brevet A/00316/30.05. 2019; Tănase, C. et al. *Molecules*, **2019**, *24*, 2446/1-20], prin reacția Mitsunobu a diolului II ($R^1 = H$, $R^8 = H$) cu 2-amino-6-cloropurină în loc de 6-cloropurină, și cu o cantitate redusă de THF:

În 1.6 L THF s-au dizolvat 11.54 g (44 mmoli) trifenilfosfină, s-au adăugat 7.46 g (44 mmoli) 2-amino-6-cloropurină și suspensia s-a încălzit la 60 °C timp de 30 min., sub agitare mecanică și în atmosferă inertă de argon anhidru. Amestecul de reacție s-a răcit 0 °C pe o baie de gheață și s-a adăugat în picături 8.64 mL (44 mmoli) DIAD. După 1h s-a adăugat o soluție de 1.766 g (10 mmoli) diol II în 80 mL THF în 50 min. și agitarea a fost continuată peste noapte, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R_f II = 0.34, R_f IIIa = 0.45). Tetrahidrofuranul a fost distilat la presiune redusă, iar rezidul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (CC) (eluent: diclormetan-metanol, 9:1) și cristalizat din diclormetan-hexan, rezultând 4.07 g (62.0%) IIIa, $pt = 196.0-197.0^\circ C$, $[\alpha]_D = 29.8^\circ$ (1% în THF), FT-IR: 3393m, 3311m, 3194m, 3079m, 2892m, 2855w, 1777w, 1638s, 1612s, 1559vs, 1516s, 1472s, 1405s, 1348m, 1280m, 1213w, 1181w, 1081m, 999s; 907s, 782w, 1H -RMN-300 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8.18 (s, 1H, H-8'), 6.91 (s, 2H, NH₂), 4.73 (d, 1H, OH, 3.9), 4.47 (dd, 1H, H-8, 10.1, 14.1), 4.23 (dd, 1H, H-8, 5.2, 14.1), 4.14 (brdd, 1H, H-2, 3.4, 7.8), 3.87 (m, 1H, H-5), 2.74 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.3), 2.31 (d, 1H, H-1, 4.6), 2.22 (m, 1H, H-3), 2.17 (dd, 1H, H-4, 5.2, 10.1), 2.06 (brt, 1H, H-7), 1.98 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 10.0, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), ^{13}C -RMN-75 MHz (DMSO- d_6 , δ ppm): 159.77 (C-6'), 154.06 (C-2'), 149.34 (C-4'), 143.11 (C-8'), 123.20 (C-5'), 67.91 (C-5), 61.27 (C-2), 48.38 (2C, C-1, C-4), 45.27 (C-7), 41.81 (C-8), 38.87 (C-6), 32.08 (C-3).

Prin repurificarea produsului rămas în soluțiile mume, au mai rezultat 0.61 g produs pur IIIa (randament total 71.3%).

Procedeu general de sinteză a compusilor nucleozidici Ia-It

Intermediarul cheie IIIa (0.4 sau 0.8 mmoli) s-a agitat cu cantitatea de amina specificată în fiecare exemplu, cu sau în prezență de etanol (3,5 sau 7 ml), în prezență sau în absență de trietilamină, pentru timpul de reacție menționat în fiecare exemplu. Volatilele au fost distilate la presiune redusă, rezidul a fost reluat în diclormetan, soluția obținută s-a spălat cu apă, faza organică uscată (Na₂SO₄), filtrată și concentrată la sec (faza apoasă reextrasă cu diclormetan). Produsul pur a fost obținut prin cristalizare, purificare prin cromatografie pe coloană de silicagel sau prin



ambele metode. In unele cazuri la prelucrare s-a utilizat NaHCO_3 pentru neutralizarea HCl rezultat în reacție.

Exemplul 2. Sinteza compusului **1a**, (1S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-((2,6-diamino-9H-purin-9-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol,

Intermediarul cheie **IIIa** (0.5 mmoli, 164.1 mg) și o soluție de 12.5g amoniac în 50 mL metanol într-un vas de presiune s-a încălzit la 70°C sub agitare magnetică timp de 2 zile, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0,1, eluat de două ori, R_f IIIa = 0.44, R_f 1a = 0.07). După concentrare la sec, produsul brut a fost cristalizat din etanol, obținând 128.3 mg (83,2%) compus pur **1a**, pt = 272.0-277.0 °C (dec), $[\alpha]_D = 8.7$ ° (1% MeOH), IR: 3498w, 3454w, 3335s, 3166s, 2964m, 2191w, 1645s, 1584vs, 1520w, 1472m, 1402s, 1329w, 1205m, 1073m, 997m, 788w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm, *J* Hz): 7.81 (s, 1H, H-8'), 6.93 (s, 2H, NH₂ from 6', deuterabil), 5.99 (s, NH₂), 4.74 (s, OH), 4.38 (dd, 1H, H-8, 10.0, 13.7), 4.16-4.13 (m, 2H, H-2, H-8), 4.11 (m, 1H, H-2), 3.85 (brs, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 13.7), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.0), 2.21 (brd, 1H, H-3, 13.7), 2.13 (m, 1H, H-7), 2.07 (brs, 1H, H-4), 1.97 (m, 1H, H-6), 0.81 (brd, 1H, H-6, 2.8, 13.0), $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*6 +TFA, δ ppm, *J* Hz): 8.13 (s, 1H, H-8'), 4.44 (dd, 10.0, 14.3), 4.20 (dd, 1H, H-8, 5.3, 14.3), 4.11 (dd, 1H, H-2, 3.5, 7.9), 3.87 (m, 1H, H-5), 2.74 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.3), 2.30 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.19 (brd, 1H, H-3, 3.5, 14.3), 2.13 (dd, 1H, H-7, 5.3, 10.0), 2.08 (brs, 1H, H-4), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.4), 0.81 (brd, 1H, H-6, 2.9, 13.4), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm): 159.14 (C-6'), 155.15 (C-2'), 151.67 (C-4'), 137.90 (C-8'), 112.73 (C-5'), 67.98, 67.88 (C-5), 61.37 (C-2), 48.74 (C-7), 48.25 (C-1), 45.23 (C-4), 41.26 (C-8), 38.98 (C-6), 32.17 (C-3).

Exemplul 3. Sinteza compusului **1b**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar cheie **IIIa** (0.5 mmoli, 164.1 mg), ciclopropil amină (1.5 mL), agitare peste noapte la tc CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0,1, R_f IIIa = 0.37, R_f 1b = 0.44). Produsul brut a fost cristalizat din etanol, rezultând 109.1 mg (62.6 %) produs pur **1b**, pt = 223.8-225.0 °C, $[\alpha]_D = 18.5$ ° (1% in THF), IR: 3311s, 3197s, 2941m, 1642m, 1592vs, 1478s, 1392m, 1336m, 1201m, 1135m, 1079m, 1003m, 788m, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm, *J* Hz): 7.81 (s, 1H, H-8'), 5.89 (s, NH) deuterabil, 4.73 (d, OH), 4.39 (dd, 1H, H-8, 9.9, 14.1), 4.15 (dd, 1H, H-8, 5.5, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.7, 8.8), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.99 (brs, 1H), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), H-1" in DMSO, 2.29 (d, 1H, H-1, 5.0), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 3.6, 14.1), 2.13 (dd, 1H, H-7, 4.6, 9.5), 2.07 (br t, 1H, H-4, 3.6), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 9.9, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.7, 13.4), 0.71 (brd, 2H, H-2", 5.5), 0.62 (m, 2H, H-2"), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm): 159.12 (C-6'), 154.85 (C-2'), 151.11 (C-4'), 137.75 (C-8'), 112.89 (C-5'), 67.99, 67.88 (C-5), 61.36 (C-2), 48.73 (C-7), 48.26 (C-1), 45.23 (C-4), 41.28 (C-8), 38.96 (C-6), 32.16 (C-3), 23.74 (C-1"), 6.57 (C-2").



Exemplul 4. Sinteza compusului **1c**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), ciclopentil amină (1 mL), agitare 2 zile la tc; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, R_f IIIa = 0.27, R_f 1c = 0.18; eluare dublă: R_f IIIa = 0.49, R_f 1c = 0.31); s-au obținut 159 mg (84.4%) produs pur, pt = 214.0-215.3°C (dec), $[\alpha]_D^{22.0}$ (1% in THF), IR: 3323m, 3201m, 2950m, 2866w, 1591vs, 1481s, 1444s, 1396s, 1342m, 1252m, 1203m, 1080w, 1001w, 896w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm, *J* Hz): 7.74 (s, 1H, H-H-8), 6.99 (s, NH-6'), 5.76 (s, 1H, NH-2'), 4.73 (d, OH, 3.8), 4.47 (brs, H-1"), 4.37 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.13 (dd, 1H, H-8, 5.4, 14.1), 4.13 (m, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.3, 14.1), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.7, 9.4), 2.07 (br t, 1H, H-4, ~3.3), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 10.0, 13.4), 1.89 (brs, 2H, H-2"), 1.69 (brs, 2H, H-3"), 1.51 (brs, 4H, 2H-2", 2H-3"), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm): 160.17 (C-6'), 154.54 (C-2'), 151.07 (C-4'), 136.94 (C-8'), 113.07 (C-5'), 68.01, 67.89 (C-5), 61.38 (C-2), 50.93 (C-1"), 48.78 (C-7), 48.22 (C-1), 45.22 (C-4), 41.14 (C-8), 39.01 (C-6), 32.36 (2C-2"), 32.16 (C-3), 23.40 (2C-3").

Exemplul 5. Sinteza compusului **1d**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.5 mmoli, 164.1 mg), ciclohexil amina (3 mL), agitare 2 zile la tc; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, eluare dublă, R_f IIIa = 0.30, R_f 1d = 0.17). S-au obținut 106.5 mg produs pur prin cristalizare din etanol, pt = 237.0-238.8 °C (225.6 °C se înmoaie), $[\alpha]_D = 12.5$ ° (1% in THF), IR: 3337m, 3194m, 2925w, 2848w, 1651m, 1598vs, 1477s, 1399w, 1336w, 1083w, 1003w, 789w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm, *J* Hz): 7.74 (s, 1H, H-H-8), 6.83 (brs, NH), 5.76 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 2.6), 4.36 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.13 (dd, 1H, H-8, 5.3, 14.1), 4.13 (dd, 1H, H-2, 3.9, 8.5), 4.3 (brs, 1H), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.76 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.28 (d, 1H, H-1, 5.0), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 3.9, 14.1), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.7, 9.1), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.0), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 9.9, 13.4), 1.84-1.10 (5m, 10H, 4H-2", 4H-3", 2H-3"), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), $^{13}\text{C-NMR-125 MHz}$ (DMSO-*d*6, δ ppm): 160.22 (C-6'), 154.07 (C-2'), 151.08 (C-4'), 136.92 (C-8'), 112.99 (C-5'), 68.00, 67.89 (C-5), 61.38 (C-2), 48.78 (C-7), 48.22 (C-1), 47.68 (C-1"), 45.24 (C-4), 41.13 (C-8), 39.00 (C-6), 32.68 (C-), 32.18 (C-3), 25.27, 25.07 (C-2", C-3"). Prin purificarea soluțiilor mume (CC) au rezultat 80.2 mg produs pur **1d** (randament total 95.5%).

Exemplul 6. Sinteza compusului **1e**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-morfolino-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.5 mmoli, 164.1 mg), morfolină (2.5 mL), agitare 2 zile la tc CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, eluare dublă, R_f IIIa = 0.30, R_f 1e = 0.19). S-au obținut 134.2 mg (70.8 %) produs pur **1e** cristalizat din diclormetan-hexan, pt = 217.6-218.4°C, $[\alpha]_D = 15.2$ ° (1% in THF), IR: 3533w, 3474w, 3384m, 3348m, 3295m, 3205w, 2952m, 2876w, 1594vs, 1544w, 1484m,



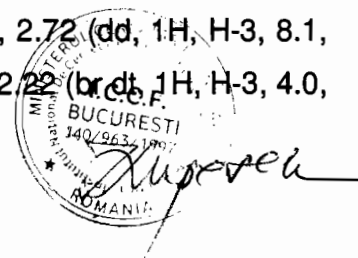
1450m, 1404m, 1334m, 1200w, 1078w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 7.74 (s, 1H, H-8'), 6.99 (brs, NH), 5.76 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 2.7), 4.37 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.13 (dd, 1H, H-8, 5.7, 14.1), 4.13 (m, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 3.9, 14.1), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.7, 9.3), 2.07 (br t, 1H, H-4, 3.8), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 10.0, 13.4), 1.90 (m, 2H, H-1''), 1.69 (m, 2H, H-2''), 1.51 (m, 4H, 2H-1'', 2H-2''), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.4), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 160.17 (C-6'), 154.61 (C-2'), 150.96 (C-4'), 136.93 (C-8'), 113.07 (C-5'), 68.01, 67.90 (CH, C-5), 61.38 (C-2), 50.97, 48.78 (C-7), 48.22 (C-1), 45.23 (C-4), 41.13 (C-8), 39.00 (C-6), 32.37 (C-1''), 32.18 (C-3), 23.39 (C-2''). Prin purificare cromatografică a soluțiilor mume au rezultat 32 mg produs pur **le** (randament total 87,7%).

Exemplul 7. Sinteza compusului **lf**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), N-metilpiperazină (1 mL), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 72 h la tc; CSS (diclormetan-metanol, 4:1, R_f IIIa = 0.43, R_f lf = 0.25; eluare dublă: R_f IIIa = 0.44). S-au obținut 102.7 mg (65.5 %) produs pur **lf** prin cristalizare din etanol, $p_t = 211.5-213.3$ °C, $[\alpha]_D = 2.6$ ° (1% in MeOH), IR: 3431m, 3275w, 3099m, 2967w, 2932w, 2888w, 2795w, 1633w, 1569vs, 1485m, 1450m, 1414s, 1343m, 1313m, 1286w, 1141w, 1076m, 1004s, 778w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 7.79 (s, 1H, H-8'), 5.86 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 3.5), 4.39 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.15 (dd, 1H, H-8, 5.8, 14.1), 4.14-4.10 (m, 5H, H-2, 4H-2''), 3.85 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.36 (t, 4H, H-3'', 4.7), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.2, 14.1), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.4, 9.5), 2.06 (br t, 1H, H-4, 4.0), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.5), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.5), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 159.51 (C-6'), 153.61 (C-2'), 153.00 (C-4'), 136.62 (C-8), 113.28 (C-5'), 68.00, 67.89 (C-5), 61.38 (C-2), 54.72 (C-3''), 48.69 (C-7), 48.26 (C-1), 45.87 (CH₃N), 45.23 (C-4), 44.27 (C-2''), 41.18 (C-8), 38.97 (C-6), 32.17 (C-3). Prin purificarea soluțiilor mume au rezultat 37.3 mg produs pur **lf** (randament total 89.3%).

Exemplul 8. Sinteza compusului **lg**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(4-etilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), N-etilpiperazină (1 mL), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 72 h la tc; CSS ((diclormetan-metanol, 4:1, R_f IIIa = 0.43, R_f lg = 0.27; eluare dublă: R_f IIIa = 0.47). S-au obținut 120.7 mg (74.3 %) produs pur **lg** prin cristalizare din dihalometan, $p_t =$ °C, IR: 3379m, 3324m, 3202m, 2964w, 2838w, 1640s, 1591s, 1560vs, 1515w, 1470m, 1446s, 1406m, 1385m, 1350m, 1265s, 1161m, 1080m, 999s, 788m, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 7.79 (s, 1H, H-8'), 5.85 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 3.5), 4.39 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-8, 5.8, 14.1), 4.15-4.10 (m, 5H, H-2, 4H-2''), 3.85 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.43 (t, 4H, H-3''), 2.36 (q, 2H, CH₂CH₃, 7.2), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.0,



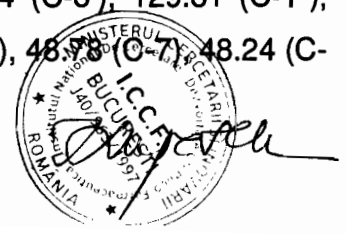
14.1), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.5, 9.3), 2.06 (br t, 1H, H-4, 4.0), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 9.9, 13.4), 1.03 (t, 3H, CH₂CH₃, 7.2), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 159.50 (C-6'), 153.57 (C-2'), 152.99 (C-4'), 136.61 (C-8'), 113.27 (C-5'), 67.99, 67.87 (C-5), 61.37 (C-2), 52.47 (C-3''), 51.71 (CH₂CH₃), 48.68 (C-7), 48.25 (C-1), 45.22 (C-4), 44.23 (C-2''), 41.17 (C-8), 38.96 (C-6), 32.16 (C-3), 11.67 (CH₃). Prin purificarea soluțiilor mume au rezultat 37.6 mg produs pur **Ig** (randament total 97.5%).

Exemplul 9. Sinteza compusului **Ih**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-yl)methyl)-5-chlorobicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), fenetilamină (0.8 mmol, 102 μL), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 6 zile la tc și 24 h 60 °C; CSS (diclormetan-metanol, 9:1 și benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, eluare dublă: R_f **IIIa** = 0.56, R_f **Ih** = 0.47). S-au obținut 156.9 mg (93.4 %) produs pur **Ih** prin cristalizare din etanol, pt = 187.3-188.2 °C, IR: 3329m, 3213m, 3089m, 2960m, 1643m, 1595vs, 1459s, 1395s, 1334m, 1266w, 1090m, 1006w, 889w, 787w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 7.75 (s, 1H, H-8'), 7.31-7.18 (m, 5H, H-Ar), 5.84 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 3.4) deuterabile, 4.38 (dd, 1H, H-8, 9.6, 14.2), 4.14 (dd, 1H, H-8, 5.8, 14.2), 4.14 (dd, 1H, H-2, 4.7, 8.1), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.61 (brs, 2H, H-α), 2.89 (t, 2H, H-β, 7.4), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.2, 14.1), 2.13 (dd, 1H, H-7, 5.8, 9.6), 2.08 (br t, 1H, H-4, 4.2), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 10.0, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.7, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.21 (C-6'), 154.77 (C-2'), 150.97 (C-4'), 139.80 (C-q), 137.06 (C-8'), 128.72 (2C-m), 128.31 (2C-o), 126.00 (C-p), 113.24 (C-5'), 67.89 (C-5), 61.38 (C-2), 56.93 (C-α), 48.78 (C-7), 48.23 (C-1), 45.25 (C-4), 41.18 (C-α), 41.15 (C-8), 39.01 (C-6), 35.20 (C-β), 32.19 (C-3).

Exemplul 10. Sinteza compusului **Ii**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((4-hidroxifenetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), tiramină clorhidrat (0.8 mmoli, 140 mg), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 48 h la 60 °C; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, R_f **IIIa** = 0.18, R_f **Ii** = 0.07). S-au obținut 87.8 mg (51.2 %) produs pur **Ii** prin cristalizare din etanol, pt = 192.6-194.1 °C, IR: 3329m, 3213m, 3089m, 2960m, 1643m, 1595vs, 1459s, 1395m, 1334m, 1144m, 1090m, 1006w, 889w, 787w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 9.18 (s, OH-4''), 7.74 (s, 1H, H-8'), 7.06 (d, 1H, H-2'', 8.1), 6.78 (d, 1H, H-3'', 8.1), 5.83 (brs, NH₂), 4.73 (d, OH, 3.8), 4.37 (dd, 1H, H-8, 9.9, 14.1), 4.15 (dd, 1H, H-8, 5.5, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.5, 8.3), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.54 (brs, 2H, H-α), 2.76 (t, 2H, H-β, 7.5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.0), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.1, 14.0), 2.13 (dd, 1H, H-7, 5.5, 9.0), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.5), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 9.9, 13.3), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.3, 13.3), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.16 (C-6'), 157.57 (C-4''), 154.70 (C-2'), 150.97 (C-4'), 137.04 (C-8'), 129.81 (C-1''), 129.61 (C-2''), 115.00 (C-3''), 113.19 (C-5'), 68.00, 67.89 (C-5), 61.39 (C-2), 48.78 (C-7), 48.24 (C-



1), 45.24 (C-4), 41.44 (C- α), 41.16 (C-8), 39.00 (C-6), 34.41 (C- β), 32.19 (C-3). Prin purificarea soluțiilor mume au rezultat 45 mg produs pur **Ij** (randament total 77.4%).

Exemplul 11. Sinteza compusului **Ij**, (1S,4S,5S,7R)-7-((6-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-2-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobicclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), triptamină clorhidrat (0.8 mmoli, 157.5 mg), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 48 h la 60 °C; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, R_f IIIa = 0.18, R_f Ij = 0.07). S-au obținut 154.2 mg (85.3 %) produs pur **Ij** prin cristalizare din etanol, pt = 223.0-223.7 °C, IR: 3346m, 3262m, 3197m, 2947br, 1647m, 1600vs, 1460s, 1396w, 1335m, 1213w, 1004w, 897m, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 10.79 (s, NH-Triptamină), 7.75 (s, 1H, H-8'), 7.62 (brd, 1H, H-4'', 5.9), 7.33 (d, 1H, H-7'', 8.1), 7.19 (s, 1H, H-2''), 7.06 (t, 1H, H-6'', 7.4), 6.98 (t, 1H, H-5'', 7.4), 5.82 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 3.4), 4.38 (dd, 1H, H-8, 10.0, 13.7), 4.17-4.11 (m, 2H, H-2, H-8), 3.87 (m, 1H, H-5), 3.71 (brs, 2H, H- α), 2.99 (t, 2H, H- β , 7.4), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.0), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.2), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.0, 14.0), 2.13 (m, 1H, H-7), 2.08 (br s, 1H, H-4), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 10.0, 13.3), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.3), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.27 (C-6'), 154.81 (C-2'), 150.97 (C-4'), 137.02 (C-8'), 136.09 (C-7a''), 127.31 (C-3a''), 122.41 (C-2''), 120.93 (C-6''), 118.56 (C-4''), 118.25 (C-5''), 113.07 (C-5'), 112.06 (C-3''), 111.26 (C-7''), 67.90 (C-5), 61.39 (C-2), 48.80 (C-7), 48.23 (C-1), 45.25 (C-4), 41.16 (C-8), 39.93 (C- β), 39.00 (C-6), 32.19 (C-3), 25.25 (C- α).

Exemplul 12. Sinteza compusului **Ik**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((4-metoxifenetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobicclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), 4-metoxifenetilamină (0.8 mmoli, 121 mg), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 6 zile la tc și 24 h la 60 °C; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, R_f IIIa = 0.18, R_f Ik = 0.12). S-au obținut 114.6 mg (64.7 %) produs pur **Ik** prin cristalizare din etanol, pt 168.5-169.4 °C, IR: 3341m, 3197m, 2955w, 2920w, 2843w, 1647m. 1598vs, 1463s, 1394m, 1272w, 1238s, 1087m, 1002m, 786w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.74 (s, 1H, H-8'), 7.19 (d, 1H, H-2'', 8.5), 6.85 (d, 1H, H-3'', 8.5), 5.84 (brs, NH₂), 4.73 (d, OH, 3.6), 4.37 (dd, 1H, H-8, 10.0, 14.0), 4.15 (dd, 1H, H-8, 5.5, 14.0), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.6, 8.4), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (brs, 2H, H- α), 2.81 (t, 2H, H- β , 7.8), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.0, 14.1), 2.13 (dd, 1H, H-7, 5.8, 9.3), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.0), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 10.0, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.17 (C-6'), 157.62 (C-4''), 154.76 (C-2'), 151.02 (C-4'), 137.02 (C-8'), 131.64 (C-1''), 129.65 (C-2''), 113.74 (C-3''), 113.22 (C-5'), 68.00, 67.89 (C-5), 61.38 (C-2), 54.99 (OCH₃), 48.78 (C-7), 48.23 (C-1), 45.24 (C-4), 41.37 (C- α), 41.15 (C-8), 39.05 (C-6), 34.29 (C- β), 32.18 (C-3). Prin purificarea soluțiilor mume au rezultat 33 mg produs pur **Ik** (randament total 83,3%).



Exemplul 13. Sinteza compusului **II**, 4-(2-((2-amino-9-(((1S,2S,4S,7R)-2-cloro-5-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-9H-purin-6-il)amino)etil)benzene-1,2-diol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), L-DOPA clorhidrat (0.8 mmoli, 151.7 mg), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 6 zile la tc și 48 h la 60 °C; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, R_f IIIa = 0.18, R_f II = 0.06). S-a obținut o fracție pură de 80 mg (45.2 %) **II** prin CC sub forma de spumă, $[\alpha]_D = 12.43^\circ$ (0.5% in MeOH), IR: 3335m, 3203m; 2924m, 2861m, 1595vs, 1523m, 1448s, 1396m, 1342m; 1270m, 1199m, 1076m, 999m, 781w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.74 (s, 1H, H-8'), 6.66 (d, 1H, H-2", 1.7), 6.64 (d, 1H, H-5", 8.0), 6.50 (dd, 1H, H-6", 1.7, 8.0), 5.82 (brs, NH₂), 4.73 (d, OH, 3.6) deuterabile, 4.37 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.2), 4.15 (dd, 1H, H-8, 5.5, 14.2), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.7, 8.3), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.52 (brs, 2H, H- α), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.0), 2.69 (t, 2H, H- β , 7.5), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.9), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.0, 14.0), 2.13 (dd, 1H, H-7, 5.5, 9.1), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.4), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.8, 13.5), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.5), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.22 (C-6'), 158.69 (C-4"), 154.72 (C-2'), 151.02 (C-4'), 144.89 (C-3"), 143.31 (C-4"), 137.06 (C-8'), 130.55 (C-1"), 119.90 (C-6"), 116.03 (C-2"), 115.44 (C-5"), 113.27 (C-5'), 67.99, 67.89 (C-5), 61.39 (C-2), 48.79 (C-7), 48.22 (C-1), 45.25 (C-4), 41.38 (C- α), 41.15 (C-8), 38.93 (C-6), 34.74 (C- β), 32.19 (C-3).

Exemplul 14. Sinteza compusului **Im**, (1S,4S,5S,7R)-7-((6-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)-2-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), 1-(3-aminopropil)imidazole (0.84 mmoli, 100 μL), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 96 h la 60 °C; CSS (diclorometan-metanol, 4:1, eluare dublă, R_f IIIa = 0.63, R_f Im = 0.42). Volatilele distilate la evaporator rotativ, reziduuul reluat în diclorometan (50 mL) și apă (10 mL), separat fazele (faza apoasă și produsul nedizolvat au fost extrase multiplu cu diclorometan), faza organică spălată cu saramură (10 mL), uscată (Na₂SO₄) și concentrată până începe să cristalizeze produsul. S-au obținut 137.6 (82.5 %) mg produs pur (cristaliare din diclorometan și hexan adăugat treptat în timp), $p_t = 207.7\text{-}210.1^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = 3.5^\circ$ (1% in MeOH), IR: 3499m, 3342m, 3115br, 3046br, 2937m, 2875m, 2827w, 1595vs, 1474s, 1448s, 1399m, 1337m, 1288m, 1202m, 1111m, 997m, 906w, 797w, $^1\text{H-RMN-500 MHz}$ (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.76 (s, 1H, H-8), 7.66 (s, 1H, H-2"), 7.21 (s, 1H, H-5"), 6.88 (s, 1H, H-4"), 5.79 (brs, NH), 4.74 (d, OH, 3.4), 4.38 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-8, 4.4, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-2, 4.3, 8.3), 4.02 (t, 2H, H- γ , 7.0), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.37 (brs, 2H, H α) (detected with TFA), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.5), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.0, 14.1), 2.13 (m, 1H, H-7), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.0), 2.01 (qv, 2H, H- β , 6.6) [with TFA: 2.20 (m, 2H, 2H- β)], 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 10.0, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.4), $^{13}\text{C-RMN-125 MHz}$ (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.14 (C-6'), 154.90 (C-2'), 150.99 (C-4'), 137.34 (C-2"), 137.09 (C-8'), 128.33 (C-4"), 119.41 (C-5"), 113.19 (C-5'), 68.00, 67.89 (C-5), 61.38 (C-2), 48.78 (C-7), 48.23 (C-1), 45.25 (C-4), 43.89 (C- γ), 41.16 (C-8), 39.00 (C-6), 36.79 (C- α), 32.18 (C-3), 30.98 (C- β).

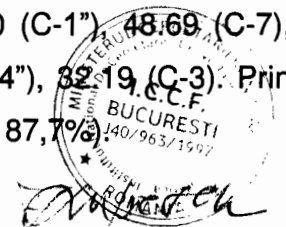


Exemplul 15. Sinteza compusului **In**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), 1-(2-aminoetil)pirolidină (0.8 mmoli, 140 mg), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 6 zile la tc și 48 h la 60 °C; CSS (diclormetan-metanol, 4:1, eluare dublă, R_f IIIa = 0.63, R_f In = 0.19). Produsul brut a fost dizolvat în diclormetan, s-a agitat cu NaHCO₃ solid și s-a purificat prin CC (eluent: diclorometane-methanol,4:1), rezultând 143 mg (88.1 %) produs pur **In** sub forma de spumă, $[\alpha]_D = 8.8^\circ$ (1% in THF), IR: 3325m, 3195m, 2926s, 2961s, 2086m, 1729w, 1592vs, 1484m, 1451m, 1395m, 1336m, 1205m, 1080m, 1003m, 896m, 786w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.74 (s, 1H, H-8), 6.89 (brs, NH), 5.80 (brs, NH), 4.73 (d, OH, 3.4), 4.37 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-8, 5.4 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.7, 8.3), 3.85 (m, 1H, H-5), 3.50 (brs, 2H, H α), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.2), 2.60 (t, 2H, H- β , 6.7), 2.47 (m, 4H, H-1"), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 3.7, 14.2), 2.12 (brdd, 1H, H-7, 5.4, 9.8), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.0), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.4), 1.67 (m, 4H, H-2"), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.9, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.19 (C-6'), 154.73 (C-2'), 150.94 (C-4'), 137.06 (C-8'), 113.18 (C-5'), 68.00, 67.90 (C-5), 61.37 (C-2), 54.93 (C- α), 53.59 (2C, C-1"), 48.78 (C-7), 48.22 (C-1), 45.24 (C-4), 41.16 (C-8), 39.01 (C-6), 32.18 (C-3), 29.03 (C- β), 23.16 (2C, C-2").

Exemplul 16. Sinteza compusului **Io**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.8 mmoli, 262.6 mg), 1-(2-aminoetil)piperazină (1.6 mmoli, 0.21 mL), etanol (7 mL), trietilamină (0.6 mL), agitare două zile la tc; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, R_f IIIa = 0.18, R_f Io = 0.02). S-au obținut 221.2 mg (65.7%) produs pur **Io** prin cristalizare din etanol, pt = 161.8-165.8 °C, IR: 3319m, 3197m, 2935w, 2821w, 1635m, 1558vs, 1443s, 1401s, 1303m, 1232m, 1128w, 1079m, 997s, 784w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.79 (s, 1H, H-8'), 5.86 (s, 1H, NH), 4.38 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-8, 5.8 14.1), 4.13 (m, 1H, H-2), 3.85 (m, 1H, H-5), with TFA 3.52-3.22 (5 m, 12H, 8H în piperazină și 2H α , 2H β), 2.73 (m, 1H, H-3), 2.71 (t, 2H, H-4", 6.6), 2.46 (m, 5H, 2H-3", H-), 2.38-2.31 (2m, 4H, H-2"), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 3.7, 14.1), 2.11 (dd, 1H, H-7, 5.6, 9.3), 2.05 (br t, 1H, H-4, 4.2), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 5.0 9.9, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.7, 13.4), ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆ + TFA, δ ppm, *J* Hz): 8.07 (s, 1H, H-8'), 4.48 (dd, 1H, H-8, 9.3, 14.6) 4.40 (dd, 1H, H-8, 5.9, 14.6), 4.08 (dd, 1H, H-2, 3.5, 7.7), 3.87 (m, 1H, H-5), 3.52-3.22 (5 m, 12H, 8H in piperazine and 2H α , 2H β), 2.75 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.0), 2.31 (d, 1H, H-1, 4.9), 2.16 (m, 1H, H-3, 14.0), 2.13 (m, 1H, H-7), 2.06 (br t, 1H, H-4, 7.5), 1.94 (ddd, 1H, H-6, 4.9, 9.9, 13.4), 0.80 (dd, 1H, H-6, 2.7, 13.4), ¹³C-NMR-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 159.52 (C-6'), 153.56 (C-2'), 153.01 (C-4'), 136.65 (C-8'), 113.28 (C-5'), 67.95 (C-5), 61.39 (C-2), 57.02 (C-3"), 52.80 (C-1"), 48.69 (C-7), 48.27 (C-1), 45.26 (C-4), 45.07 (C-2"), 41.20 (C-8), 38.92 (C-6), 36.72 (C-4"), 32.19 (C-3). Prin purificarea soluțiilor mume s-au obținut 74 mg produs pur **Io** (randament total 87,7%).



Exemplul 17. Sinteza compusului **Ip**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

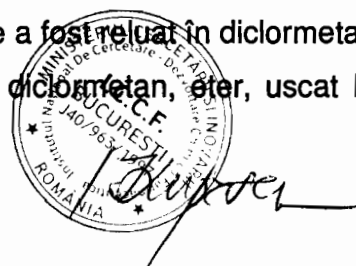
Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), fenilalaninol (0.8 mmoli, 121 mg), etanol (3.5 mL), trietilamină (0.3 mL), agitare 9 h la 60 °C; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2,, R_f IIIa = 0.18, R_f Ip = 0.09). Amestecul brut de reacție a fost purificat prin CC (eluent diclormetan-metanol, 9:1), rezultând 159 (89.7 %) mg produs pur **Ip** sub forma de spumă [α]_D = -39.8 ° (1% in MeOH), ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 7.75 (s, 1H, H-8'), 7.31 (d, 2H, H-*o*, 7.4), 7.24 (t, 2H, H-*m*, 7.4), 7.14 (t, 1H, H-*p*, 7.4), 6.76 (brs, NH), 5.83 (brs, NH), 4.85 (brs, NH), 4.72 (d, OH, 3.8), 4.36 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.3), 4.37 (m, 1H, H-2"), 4.13 (dd, 1H, H-8, 5.2, 14.3), 4.14 (m, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.48 (dd, 1H, H-1", 4.6, 10.4), 3.41 (dd, 1H, H-1", 5.6, 10.4), 2.92 (m, 2H, H-3"), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.20 (brt, 1H, H-3, 4.4, 14.1), 2.11 (dd, 1H, H-7, 5.2, 9.4), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.4), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.5), 0.80 (dd, 1H, H-6, 2.7, 13.5), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.13 (C-6'), 154.53 (C-2'), 150.95 (C-4'), 139.62 (C-*q*-Ar), 137.08 (C-8'), 129.25 (C-*o*), 128.10 (C-*m*), 125.85 (C-*p*), 113.21 (C-5'), 67.98, 67.87 (C-5), 62.20 (C-1"), 61.38 (C-2), 52.69 (C-2"), 48.77 (C-7), 48.23 (C-1), 45.24 (C-4), 41.15 (C-8), 39.01 (C-6), 36.49 (C-3"), 32.18 (C-3).

Exemplul 18. Sinteza compusului **Iq**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((piridin-2-ilmetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), 2-aminometilpiridină (1 mL), agitare peste weekend la tc; CSS (diclormetan-metanol, 4:1, R_f Iq = 0.61). Purificare prin CC (diclormetan-metanol, 9:1), rezultând o fracție pură de 122 mg (76.3 %) **Iq** sub formă de spumă, pt = 181.1-182.0 °C (dec), [α]_D 22.6 ° (1% in THF?), IR: 3512m, 3357m, 3198br, 2955brm, 1597vs, 1489m, 1450m, 1347w, 1205w, 1145w, 1078w, 999w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 8.50 (d, 1H, H-6", 4.7), 7.79 (s, 1H, H-8'), 7.72 (dt, 1H, H-4", 1.6, 7.7), 7.31 (d, 1H, H-5", 7.9), 7.23 (dd, 1H, H-3", 5.1, 7.0), 5.84 (s, 1H, NH) deuterabile, 4.75 (brs, 2H, H-α), 4.39 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.16 (dd, 1H, H-8, 5.4, 14.1), 4.15 (dd, 1H, H-2, 4.4, 8.2), 3.87 (m, 1H, H-5), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.8), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.3, 14.1), 2.14 (dd, 1H, H-7, 5.7, 9.1), 2.08 (br t, 1H, H-4, 4.2), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 10.0, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.21 (C-2"), 159.47 (C-6'), 154.70 (C-2'), 148.78 (C-6"), 137.39 (C-4"), 136.60 (C-8'), 121.89 (C-3"), 120.83 (C-5"), 113.26 (C-5'), 68.01, 67.89 (C-5), 61.39 (C-2), 48.76 (C-7), 48.24 (C-1), 45.25 (C-4), 44.50 (C-α), 41.20 (C-8), 38.93 (C-6), 32.19 (C-3).

Exemplul 19. Sinteza compusului **Ir**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((piridin-3-ilmetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), 3-aminometilpiridină (1 mL), agitare peste weekend la tc; CSS (diclormetan-metanol, 4:1, R_f Ir = 0.60). Amestecul brut de reactie a fost re luat în diclormetan (30 mL)-metanol (10 mL), precipitatul filtrat, spălat pe filtru cu apă, diclormetan, eter, uscat la



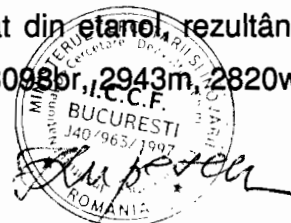
rotavapor, rezultând 113 mg (70.7 %) produs pur **Ir**, pt = 149.0-151.5 °C (136.0°C se înmoaie), IR: 3342m, 3191m, 2978w, 1649m, 1596vs, 1487m, 1449m, 1396w, 1258w, 1210w, 1002w, 859w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 8.59 (s, 1H, H-2"), 8.42 (dd, 1H, H-6", 1.0, 4.7), 7.77 (s, 1H, H-8'), 7.76 (s, 1H, H-4"), 7.31 (dd, 1H, H-5", 4.7, 7.6), 5.89 (s, 1H, NH), 4.73 (d, 1H, OH), 4.62 (brs, 2H, H-α), 4.37 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-8, 5.6, 14.1), 4.13 (dd, 1H, H-2, 4.5, 8.0), 3.85 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.0), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.6), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.3, 14.0), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.7, 9.0), 2.07 (br t, 1H, H-4, 4.3), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 10.0, 13.4), 0.80 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.13 (C-6'), 154.54 (C-2'), 151.28 (C-4'), 149.05, (C-2"), 147.82 (C-6"), 137.35 (C-8'), 135.97 (C-1"), 135.39 (C-4"), 123.35 (C-5"), 113.16 (C-5'), 67.99, 67.88 (C-5), 61.37 (C-2), 48.75 (C-7), 48.22 (C-1), 45.24 (C-4), 41.19 (C-8), 40.44 (C-α), 38.98 (C-6), 32.18 (C-3). Din soluția diclormetanică (faza apoasă extrasă acu diclormetan) și purificare cromatografică, au rezultat 30 mg produs pur **Ir** (randament total 89.4%).

Exemplul 20. Sinteza compusului **Is**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-((piridin-4-ilmetil)amino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg), 4-aminometilpiridină (1 mL), agitare weekend la tc; CSS (diclormetan-metanol, 9:1, R_f **IIIa** = 0.45, R_f **Is** = 0.25). Amestecul brut de reacție a fost purificat direct prin CC, rezultând 131 mg (81.9 %) produs pur **Is**, pt = 218.3-218.8 °C (CH₂Cl₂-Hexan), [α]_D = 9.13 ° (1% in MeOH), IR: 3510s, 3355s, 3123br, 3045m, 2940s, 1591vs, 1481s, 1445s, 1406s, 1340s, 1249m, 1209m, 1145m, 1111m, 999m, 846m, 790m, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 8.46 (d, 2H, H-2", 5.7), 7.78 (s, 1H, H-8'), 7.31 (dd, 2H, H-3", 5.7), 5.85 (s, 1H, NH) deuterabile, 4.73 (d, 1H, OH, 3.5) deuterabile, 4.63 (brs, 2H, H-α), 4.38 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.15 (dd, 1H, H-8, 5.5, 14.1), 4.14 (m, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.0, 14.1), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.21 (br dt, 1H, H-3, 4.6, 14.1), 2.13 (dd, 1H, H-7, 5.6, 9.0), 2.08 (br t, 1H, H-4, 4.3), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 10.0, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.6, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.10 (C-6'), 154.66 (C-2'), 151.31 (C-4'), 149.43 (C-2"), 147.82 (C-6"), 122.30 (C-3"), 113.10 (C-5'), 67.99, 68.00 (C-5), 61.38 (C-2), 48.75 (C-7), 48.23 (C-1), 45.24 (C-4), 41.75 (C-α), 41.20 (C-8), 39.01 (C-6), 32.18 (C-3).

Exemplul 21. Sinteza compusului **It**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediar **IIIa** (0.5 mmoli, 164.1 mg), N,N-dimetilcarbamat de dimetilammonium (1.5 mL), tetrahidrofuran (3 mL), agitare peste noapte la tc; CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, R_f **IIIa** = 0.23, R_f **It** = 0.13). Volatilele au fost distilate la presiune redusă, reziduiul a fost reluat în diclormetan (25 mL) și apă (10 mL), fazele au fost separate (faza apoasă extrasă cu diclormetan), faza organică uscată (Na₂SO₄), iar produsul a fost cristalizat din etanol, rezultând 122.1 mg (72.5 %) produs pur **It**, pt = 237.0-238.8 °C, IR: 3500m, 3353m, 3098br, 2943m, 2820w,



1572vs, 1492m, 1452m, 1404s, 1340m, 1297m, 1257m, 1048m, 1005m, 783w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.77 (s, 1H, H-8'), 5.78 (s, 1H, NH), 4.73 (d, NH, 3.5), 4.38 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-8, 5.5, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-2, 4.1, 8.4), 3.85 (m, 1H, H-5), 3.43 (s, 6H, CH₃), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.28 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.1, 14.1), 2.12 (dd, 1H, H-7, 5.5, 9.3), 2.05 (br t, 1H, H-4, 4.0), 1.96 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.7, 13.4), ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆ + TFA, δ ppm, *J* Hz): 7.91 (s, 1H, H-8'), 4.42 (dd, 1H, H-8, 9.7, 14.7), 4.25 (dd, 1H, H-8, 5.8, 14.7), 4.04 (dd, 1H, H-2, 3.3, 8.3), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.64, 3.26 (two br s, 6H, CH₃), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.0, 13.6), 2.26 (d, 1H, H-1, 5.0), 2.14-2.09 (m, 2H, H-3, H-7), 2.06 (m, 1H, H-4), 1.91 (ddd, 1H, H-6, 5.0, 9.7, 13.5), 0.78 (brd, 1H, H-6, 2.8, 13.5), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 159.46 (C-6'), 154.73 (C-2'), 152.65 (C-4'), 136.38 (C-8'), 113.56 (C-5'), 68.01, 67.90 (C-5), 61.38 (C-2), 48.71 (C-7), 48.24 (C-1), 45.23 (C-4), 41.15 (C-8'), 38.98 (C-6), 37.59 (CH₃), 32.16 (C-3). Prin purificarea soluțiilor mume au rezultat 21.1 mg **It** (randamentul total: 84.5 %).

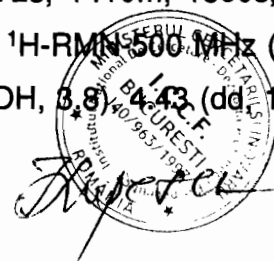
Sinteza analogilor de guanină și O-alkil guanină

Exemplul 22. Sinteza compusului **Iu**, 2-amino-9-(((1S,2S,4S,7R)-2-cloro-5-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-9H-purin-6-ol

Intermediarul **IIIa** (0.5 mmoli, 164.1 mg) a fost suspendat în HCl 2N (5 mL), agitat la 70-80 °C timp de 30 h, urmărind evoluția reacției prin CSS (diclorometan-metanol, 4:1, R_f **IIIa** = 0.37, R_f **Iu** = 0.43). Amestecul de reacție a fost concentrat la sec, reziduiul purificat prin CC (eluent: diclorometan-metanol, 9:1, apoi 4:1) și produsul cristalizat din etanol, rezultând 73.6 mg (59.5 %) produs pur **Iu**, pt = 247.1-248.1 °C, IR: 3314s, 3119s, 2950s, 1674vs, 1600s, 1538m, 1473w, 1406w, 1353m, 1233w, 1188w, 1051m, 942w, 782w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 10.75 (s, NH), 7.80 (s, 1H, H-8'), 6.63 (s, NH), 4.27 (dd, 1H, H-8, 8.2, 14.0), 4.14 (dd, 1H, H-8, 7.2, 14.0), 3.81 (m, 1H, H-5), 3.69 (d, 1H, H-2, 6.1), 2.31 (dd, 1H, H-3, 7.3, 13.0), 1.94-1.89 (m, 2H, H-4, H-7), 1.90 (d, 1H, H-1, 5.2 din HETCOR), 1.77 (ddd, 1H, H-6, 5.2, 10.1, 13.0), 1.56 (brd, 1H, H-3, 13.0), 0.55 (brd, 1H, H-6, 3.3, 13.0), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 156.36 (C-6'), 153.63 (C-2'), 150.91 (C-4'), 137.55 (C-8'), 115.48 (C-5'), 73.34 (C-2), 68.74 (C-5), 47.80 (C-7), 46.18 (C-1), 43.85 (C-4), 42.08 (C-8), 35.86 (C-6), 30.29 (C-3).

Exemplul 23. Sinteza compusului **Iv**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediarul **IIIa** (0.4 mmoli, 131.3 mg) a fost adăugat la o soluție de metoxid de sodiu preparată din 3,5 mL metanol și 30 mg Na și s-a agitat 6 zile la tc. S-au obținut 89.5 mg (69.1 %) produs pur cristalizat din etanol, pt = 201.1-202.4 °C, [α]_D = 31.1 ° (1% in MeOH), IR: 3655w, 3424m, 3327s, 3224m, 3089w, 2963s, 2909m, 1634s, 1610vs, 1579vs, 1518m, 1472s, 1410m, 1390s, 1334m, 1253vs, 1080vs, 1063vs, 1011vs, 998vs, 967m, 952m, 790vs, 641m, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 7.91 (s, 1H, H-8'), 6.41 (s, 2H, NH₂), 4.71 (d, 1H, OH, 3.8), 4.43 (dd, 1H, H-8,



10.0, 14.1), 4.19 (dd, 1H, H-8, 5.3, 14.1), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.5, 7.8), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (m, 1H, H-5), 2.73 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.1), 2.30 (d, 1H, H-1, 4.7), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 3.8, 14.1), 2.14 (dd, 1H, H-7, 5.2, 9.5), 2.04 (br t, 1H, H-4, 3.9), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 5.1, 9.9, 13.4), 0.81 (dd, 1H, H-6, 2.8, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.66 (C-6'), 159.81 (C-2'), 154.11 (C-4'), 139.63 (C-8'), 113.69 (C-5'), 67.97 (C-5), 61.33 (C-2), 53.14 (OCH₃), 48.66 (C-7), 48.31 (C-1), 45.27 (C-4), 41.47 (C-8), 39.03 (C-6), 32.13 (C-3).

Exemplul 24. Sinteza compusului **Iz**, (1S,4S,5S,7R)-7-((2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)metil)-5-clorobicclo[2.2.1]heptan-2-ol

Intermediarul **Illa** (0.4 mmoli, 131.3 mg) a fost adăugat la o soluție de etoxid de sodiu preparată din 3,5 mL etanol și 30 mg Na și s-a agitat 6 zile la tc. S-au obținut 113.2 mg (83.3 %) produs pur cristalizat din etanol, pt = 167.5-168.0 °C, IR: 3501m, 3438s, 3334m, 3214m, 3092m, 2967m, 2885m, 2821m, 1610vs, 1574vs, 1517m, 1448s, 1399s, 1335s, 1243s, 1058m, 1015m, 964w, 850w, ¹H-RMN-500 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): 7.90 (s, 1H, H-8'), 6.35 (s, 2H, NH₂), 4.73 (d, 1H, OH, 3.8), 4.45 (q, 2H, H-1", 7.1), 4.43 (dd, 1H, H-8, 9.8, 14.2), 4.18 (dd, 1H, H-8, 5.4, 14.2), 4.14 (dd, 1H, H-2, 3.6, 7.9), 3.85 (m, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, H-3, 8.1, 14.2), 2.29 (d, 1H, H-1, 4.9), 2.22 (br dt, 1H, H-3, 4.0, 14.2), 2.14 (dd, 1H, H-7, 5.4, 9.8), 2.04 (br t, 1H, H-4, 3.9), 1.97 (ddd, 1H, H-6, 4.9, 9.9, 13.4), 1.35 (t, H, CH₃, 7.1), 0.81 (dd, 1H, H-6, 3.0, 13.4), ¹³C-RMN-125 MHz (DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.32 (C-6'), 159.76 (C-2'), 154.14 (C-4'), 139.57 (C-8'), 113.66 (C-5'), 67.86 (C-5), 61.46 (OCH₂CH₃), 61.32 (C-2), 48.66 (C-7), 48.29 (C-1), 45.23 (C-4), 41.44 (C-8), 38.93 (C-6), 32.13 (C-3), 14.58 (OCH₂CH₃).

Pentru a pune în evidență activitatea antiherpetică a compușilor care fac obiectul acestei invenții, s-a determinat "in silico" activitatea de inhibare a enzimei Thymidine kinase (TK) de către compușii descriși în exemplele 1-24. Andocarea moleculară (molecular docking) a fost realizată cu ajutorul software CLC Drug Discovery Workbench 2.4. pe un receptor (Thymidine kinase) selectat din Protein Data Bank, ID: **2K15** și au fost calculați parametrii uzuali: scor de andocare, logP și cei incluși în regula lui Lipinski. Studiile de andocare au fost efectuate comparativ cu un medicament antiherpetic consacrat *aciclovir* (co-cristalizat), dar utilizat și în tratamentul altor boli virale.

Rezultatele studiului de andocare moleculară sunt prezentate în Tabelul Nr. 1, iar grafic în Fig. 1:

Tabelul 1. Scorul de andocare și proprietățile moleculare ale liganzilor calculate cu CLC Drug Discovery Workbench 2.4

Compus	Scor	RMSD* A	Nr. atomi	Masa [Daltons]	Legaturi flexibile	Lipinski violation	HD	HA	Log P
Aciclovir	-49.29	0.71	26	224.20	4	0	3	8	0.50
Illa	-56.14	0.05	36	328.20	2	0	3	6	1.67
Ia	-66.10	0.02	38	308.77	2	0	5	7	0.36



lb	-58.38	0.03	45	348.83	4	0	4	7	1.58
lc	-44.04	0.50	51	376.88	4	0	4	7	2.30
ld	-36.95	0.46	54	390.91	4	0	4	7	2.84
le	-33.60	0.01	49	378.86	3	0	3	8	0.79
lf	-25.16	0.20	53	391.90	3	0	3	8	0.98
lg	-16.06	0.004	56	405.92	4	0	3	8	1.34
lh	-68.33	0.07	54	412.92	6	0	4	7	2.98
li	-68.16	0.37	55	428.92	6	0	5	8	2.63
lj	-68.89	0.06	58	451.95	6	0	5	8	3.11
lk	-65.66	1.64	58	442.94	7	0	4	8	2.95
ll	-61.20	1.49	56	444.91	6	1	6	9	2.27
lm	-64.43	0.99	54	416.91	7	0	4	9	1.10
ln	-64.35	0.38	56	405.92	6	0	4	8	1.55
lo	-23.69	0.02	58	420.94	5	0	5	9	0.04
lp	-53.26	0.23	58	442.94	7	0	5	8	2.36
lq	-55.14	0.04	50	399.88	5	0	4	8	1.49
lr	-51.95	0.06	50	399.88	5	0	4	8	1.45
ls	-52.26	0.03	50	399.88	5	0	4	8	1.45
lt	-56.24	0.06	44	336.82	3	0	3	7	1.17
lu	-66.35	0.03	37	309.75	2	0	4	7	0.69
lv	-62.64	0.04	40	323.78	3	0	3	7	1.01
lz	-57.49	0.009	43	337.80	4	0	3	7	1.38

Scorul de andocare prezintă valori mai mari decât ale aciclovirului (medicament antiherpetic consacrat) pentru majoritatea derivaților de 1'-homocarbaciclonucleozide **IIIa**, **la-lb**, **lh-ln**, **lp-lz**, cu excepția compușilor **lc-lg** și **lo**, care arată că acești compuși prezintă potențială acțiune antivirală.



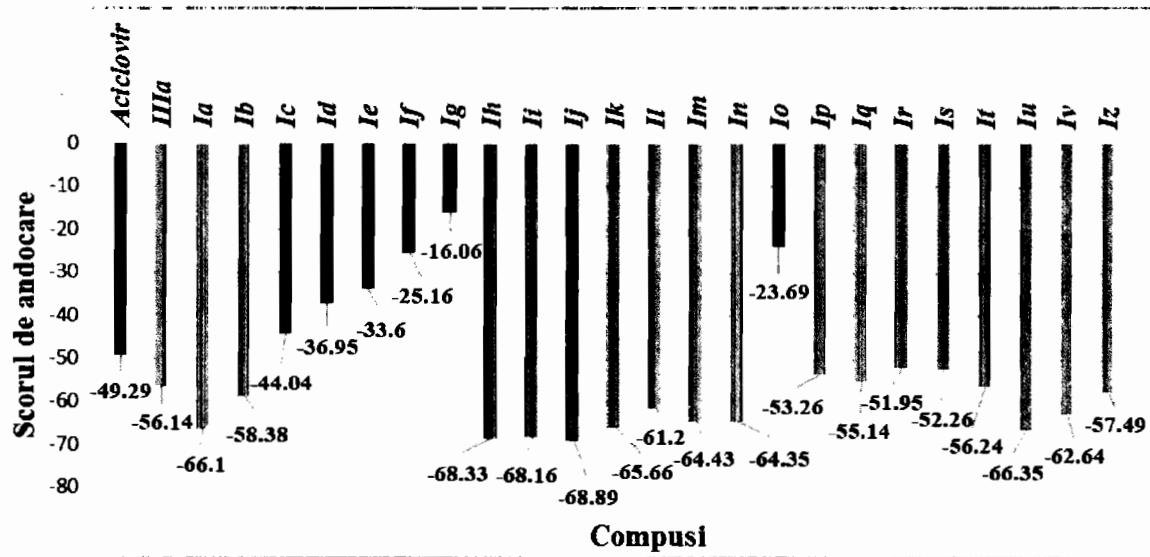
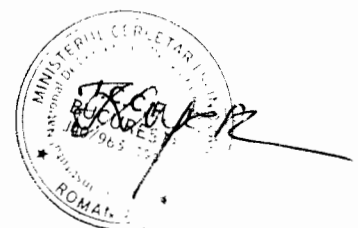


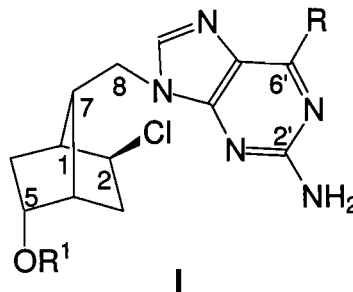
Figura 1. Prezentare grafică a scorului de andocare al compușilor 1'-homonucleozidici Ila, Ia-Iz comparativ cu scorul de docare al *aciclovirului*, luat ca standard.



Revendicări: 5.

REVENDICĂRI

1. Invenția se referă la derivați de 1'-homocarbacionucleozide optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I, **caracterizați prin aceea că** conțin ca bază heterociclică guanină, guanină substituită cu o grupă alchil la grupa hydroxyl, 2-aminopurină substituită în poziția 6 cu un atom de clor, o grupă amino nesubstituită sau substituită, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare specifică, legat de atomul de azot N⁹ al nucleobazei prin intermediul grupei metilenice exociclice:



în care:

-R¹= este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.

-grupa NH₂ din poziția 2' ca atare sau substituită cu o grupă protectoare esterică, eterică, silil-eterică sau Boc₂.

-R este: Cl (III), OH, OR²

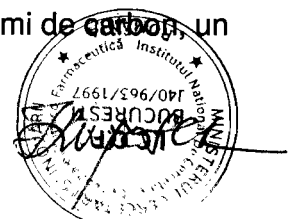
în care:

R² este un *radical alchil linear sau ramificat* cu 1 la 18 atomi de carbon, *un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit* cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, *un radical ciclic cu 3 la 7 atomi de carbon* ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, *un radical piridinil (ne)substituit* în *o, m, p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, o grupa metil-piperazinil-amino, etil-piperazinil-amino, o grupă adamantil

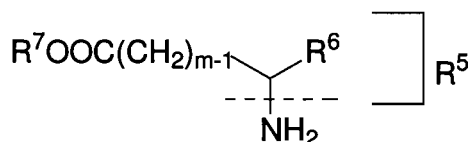
-R este NH₂, NR³R⁴,

în care:

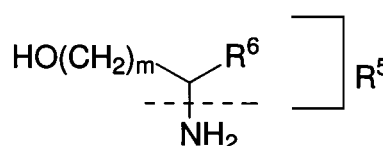
-R³ este H sau un radical alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un



radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, etc., un radical ciclic cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită la grupa amino cu metil, etil sau în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R⁵ al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



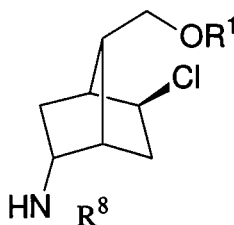
Ester de aminoacid



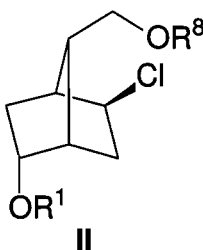
Aminoalcool obținut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid

în care:

- R⁶ este fragmentul corespunzător de aminoacid
- R⁷ este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon
- m = 1 la 6
- R⁴ este identic cu R³ sau diferit, sau R³R⁴N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon.
- R este un radical norbornanic R⁸:



2. Procedeu de obținere a intermediarilor cheie III și IIIa care cuprinde etapa de alchilare a compușilor cu formula generală II:



în care:

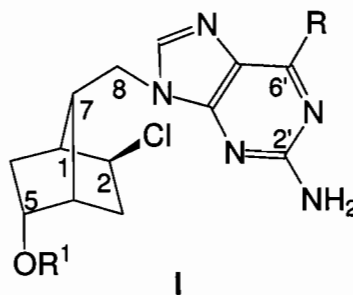
- R¹ este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică
- R⁸ este H, o grupă mesil, tosil, triflat, sau OR⁸ este Cl, Br, I.



-printr-o reacție Mitsunobu a compușilor II, cu $R^8 = H$, iar R^1 cu semnificația de mai sus, cu 2-amino-6-cloropurină neprotejată sau protejată la azotul din poziția 2 sub formă de benzoat, acetat, isobutirat, BOC, o fosfină trisubstituită (trifenilfosfină, tributilfosfină), de preferat trifenilfosfină, și un azodicarboxilat (de preferat de etil, isopropil), într-un solvent inert (tetrahidrofuran, dioxan, toluen, de preferat tetrahidrofuran), în atmosferă inertă, la temperaturi cuprinse între -20°C și 70°C (pornind de la compusul II, cu $R^1=R^8=H$ se formează direct intermediarul cheie IIIa), sau

-printr-o reacție de alchilare a nucleobazei 2-amino-6-cloropurină neprotejată sau protejată la azotul din poziția 2 sub formă de benzoat, acetat, isobutirat, BOC, cu compușii II, cu o grupă ușor substituibilă $R^8 =$ mesil, tosil, triflat sau halogen, în prezența unei baze ca: Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , într-un solvent anhidru, ca DMF, toluen, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxi-etan, sau un amestec de solvenți dintre cei menționați anterior, la temperaturi cuprinse între 70 și 120°C , pentru un timp de reacție determinat prin CSS, cu formarea intermediarului cheie cu formula generală III (pornind de la compusul II, cu $R^1=H$ se formează direct intermediarul cheie IIIa).

3. Procedeu de obținere a compușilor cu formula generală I:



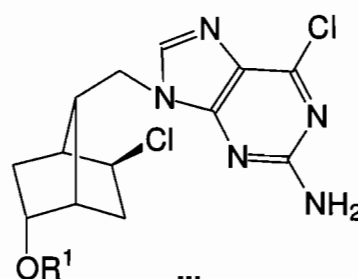
în care:

- R^1 este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,

-grupa NH_2 din poziția 2' ca atare sau substituită cu o grupă protectoare esterică, eterică, silil-eterică sau Boc₂.

R este NH_2 , NR^3R^4 , R^8 , iar R^3 , R^4 , R^8 au semnificația de la revendicarea 1

care cuprinde etapa de substituție a atomului de clor al intermediarilor cheie cu formula generală III și IIIa:



IIIa, $\text{R}^1 = \text{H}$

în care:



Dușan

-R¹ este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,

-grupa NH₂ din poziția 2' ca atare sau substituită cu o grupă protectoare esterică, eterică, silil-eterică sau Boc₂.

-cu *ammoniac* apos, 25-30%, în metanol, la 70-80 °C, în vas de presiune, sau cu NH₃ în metanol, la tc, în vas de presiune, pentru obținerea compusului cu baza heterociclică 2,6-diamino-purină la (R=NH₂).

-cu *amine primare* R³NH₂,

în care:

- R³ are semnificația de la revendicarea 1

- cu *amine secundare* R³R⁴NH sau N,N-dimetilcarbammat de dimetilammonium

în care:

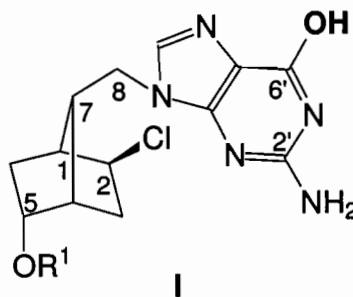
- R³ are semnificația de la revendicarea 1

-R⁴ este identic sau diferit de R³, în acest caz fiind un radical dintre cei menționați la R³, sau R³,R⁴N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon,

într-un *solvent inert*, ca de ex.: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamidă, dicloretan, metanol, etanol, *n*-propanol sau isopropanol, *n*- sau *i*-butanol.

în prezența unei *baze cuaternare*, ca de ex.: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină, etc., pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență sau absență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C. Prin acest procedeu se obțin compușii 1'-homocarbanucleozidici **la-lt**, prezentați la exemplele 2-21.

4. Procedeu de obținere a compușilor cu formula generală I:

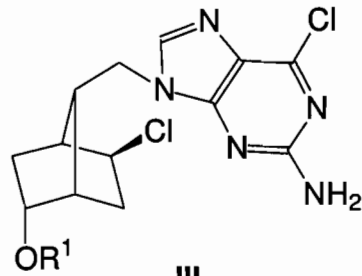


în care:

-R¹ este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat,

care cuprinde etapa de substituție atomului de clor al intermediarilor cheie cu formula generală III și IIIa:





III
IIIa, R¹ = H

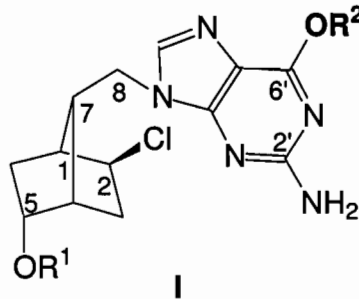
în care:

-R¹ este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,

-grupa NH₂ din poziția 2' ca atare sau substituită cu o grupă protectoare esterică, eterică, silil-eterică sau Boc₂.

cu o grupa hidroxil, prin hidroliza acidă în acid clorhidric 2-6N, la reflux.

5. Procedeu de obținere a compușilor cu formula generală I:



I

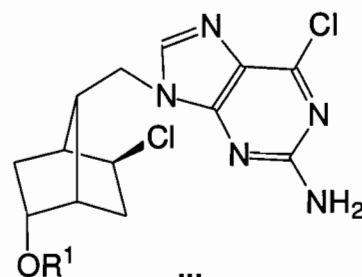
în care:

-R¹ este H, o grupă eter sau silil-eter,

-grupa NH₂ din poziția 2' ca atare sau substituită cu o grupă protectoare eterică, silil-eterică sau Boc₂.

care cuprinde etapa de substituție a atomului de clor al intermediarilor cheie cu formula generală

III și IIIa:



III
IIIa, R¹ = H

în care:

-R¹ este H, un ester, ca de ex. acetil, benzoat, o grupă eterică sau silil-eterică,



46

-grupa NH_2 din pozitia 2' ca atare sau substituită cu o grupă protectoare esterică, eterică, silil-eterică sau Boc_2 .

cu o grupă eterică OR^2 , prin alchilare cu un alcool R^2OH ,

în care:

- R^2 are semnificația de la revendicarea 1

în prezența aloxidului alcalin R^2OMetal format in situ cu metalul alcalin: litiu, sodiu sau potasiu, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori, pînă la 110°C .

